

KARYA AKHIR

2021

**KARAKTERISTIK KLINIS PASIEN HIPERGLIKEMIA NON DIABETES
YANG DIRAWAT DI PERAWATAN INTENSIF**

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF NONDIABETIC HYPERGLYCEMIA
PATIENTS TREATED IN INTENSIVE CARE**



AMALIAH

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
(Sp.1)**

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**KARAKTERISTIK KLINIS PASIEN HIPERGLIKEMIA NON DIABETES
YANG DIRAWAT DI PERAWATAN INTENSIF**

***CLINICAL CHARACTERISTICS OF NON DIABETIC HYPERGLYCEMIA
PATIENTS TREATED IN INTENSIVE CARE***

KARYA AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1(Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

AMALIAH

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**KARAKTERISTIK KLINIS PASIEN HIPERGLIKEMIA NON DIABETES
YANG DIRAWAT DI PERAWATAN INTENSIF**

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF NON DIABETIC HYPERGLYCEMIA PATIENTS
TREATED IN INTENSIVE CARE**

Disusun dan diajukan oleh :

AMALIAH

Nomor Pokok : C101215106

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin


Pada tanggal 27 Januari 2021

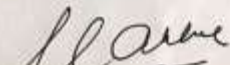
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping

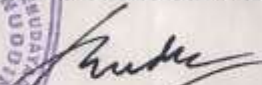

dr. Satriawan Abadi, Sp.PD, K-IC


Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH.
NIP. 195910241987101001


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Amaliah

NIM : C101215106

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul Karakteristik Klinis Pasien Hiperglikemi Non Diabetes Yang Dirawat di Perawatan Intensif adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Januari 2021

Yang Menyatakan



Amaliah

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof.Dr.Dwia A.Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof.dr.Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr.dr.A.Makbul Aman, Sp.PD, KEMD** dan **Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, Sp.PD, KGH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat

berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku Ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr.Wasis Udaya, Sp.PD,K-Ger** selaku penasehat akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
9. **Dr.dr.Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.

10. Para penguji: **dr.Satriawan Abadi, SpPD,K-IC, Dr.dr.Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, Dr.dr.Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD, Dr.dr.Fabiola.M.S.Adam, Sp.PD,K-EMD, Prof.Dr.dr.Syakib Bakri, Sp.PD,KGH, Dr.dr.Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH, Dr.dr.Khalid Saleh, Sp.PD,KKV, Dr.dr.Arifin Seweng, MPH.**
11. Para Direktur dan Staf RSUP.Wahidin Sudirohusodo, RS.UNHAS, RS. Akademis, RS.Ibnu Sina, RSI.Faisal, RS.Stella Maris, RS. INCO Soroako, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
12. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Fira, Bu Tri, Bu Maya, Bu Yayu, dan Pak Aca**, pegawai TK-PPDS, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
13. Kepada teman-teman Angkatan Juli 2015: **dr. Pratiwi Nasir Hamzah SpPD, dr. A.Anissa Ramadani SpPD, dr.Emminarti, Sp.PD, dr.Rasdiana, Sp.PD, dr.Eko Irawan Sudarmudji,Sp.PD, dr.Rajibsman SpPD, dr. Resliany, Sp.PD, dr.Cely Norma Palebangan,Sp.PD, dr.Riswan Idris, Sp.PD, dr.Tenri Ampa, dr.Fransiscus Wabia, dr.Andi Rizal, dr.Idrus, dr Said Umargono** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.

14. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada suami saya tercinta **Kamaluddin Saleh, ST**, Orang Tua saya yang sangat saya sayangi dan cintai Ibunda **Nurjannah**, Almarhum Ayahanda **Normansyah**, anak-anak saya tersayang Filzah, Fadhilah, Fawwaz, Fatih, serta seluruh keluarga besar yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama saya mengikuti pendidikan ini. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah Swt selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 27 Januari 2021

Amaliah

ABSTRAK

Amaliah : Karakteristik Klinis Pasien Hiperglikemia Non Diabetes Yang Dirawat Di Perawatan Intensif. (Dibimbing oleh Satriawan Abadi)

Latar Belakang : Hiperglikemia sering terjadi pada pasien *critical ill* walaupun tanpa riwayat diabetes. Hiperglikemia di rumah sakit berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) didefinisikan sebagai suatu kondisi yang mana didapatkan kadar glukosa darah >140 mg/dl dan HbA1c $< 6,5$, tanpa ada riwayat diabetes sebelumnya. Hiperglikemia terjadi akibat respon endokrin dan metabolik terhadap stres. Studi dan literatur mengenai hiperglikemia pada pasien non diabetes di Indonesia masih minim, terutama penelitian kasus hiperglikemia non diabetes di perawatan intensif dan prevalensi hiperglikemia terkait faktor umur, jenis kelamin, resiko metabolik (obesitas, hipertensi, dislipidemia), riwayat pemberian nutrisi parenteral, riwayat penggunaan kortikosteroid, dan diagnosis penyakit.

Metode: Studi ini merupakan studi *cross sectional* dengan menggunakan data rekam medik pasien di HCU, ICU, Brain Centre, dan CVCU PJT Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo pada Agustus 2020 – Oktober 2020. Penelitian ini melibatkan 90 subjek non diabetes di perawatan intensif. Kriteria inklusi berdasarkan kriteria ADA tentang hiperglikemia non diabetes di rumah sakit.

Hasil: Studi ini terdiri 33 pasien hiperglikemia non diabetes dan 42 pasien non diabetes tanpa hiperglikemia dengan rerata usia 53,5 tahun pada subjek hiperglikemia non diabetes dan umur 57,7 tahun pada subjek tanpa hiperglikemia. Subjek hiperglikemia non diabetes dengan obesitas 52,4%, hipertensi 53,1%, dan dyslipidemia 40,7%. Subjek dengan hiperglikemia dengan riwayat penggunaan kortikosteroid sebesar 94,4% Berdasarkan diagnosis penyakit saat subjek rawat intensif, subjek dengan diagnosa PJK yang mengalami hiperglikemia 25,9%, stroke dengan hiperglikemia 53,3% dan diagnosis lainnya (infeksi, tumor, post operasi, dan trauma) disertai hiperglikemia 54,5%. Terdapat hubungan signifikan antara hipertensi, riwayat penggunaan kortikosteroid dengan hiperglikemia pada non diabetes ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Riwayat penggunaan kortikosteroid dan hipertensi berhubungan dengan kejadian hiperglikemia pada pasien non diabetes di ruang perawatan intensif.

Kata Kunci : Hiperglikemia, non diabetes, perawatan intensif, kortikosteroid

ABSTRACT

Amaliah : Clinical Characteristics Of Non Diabetic Hyperglycemia Patients Treated In Intensive Care (dibimbing oleh Satriawan Abadi)

Background: Hyperglycemia often occurs in critically ill patients even without a history of diabetes. Hyperglycemia, in hospital, according to the American Diabetes Association (ADA) is defined as a condition in which blood glucose levels are >140 mg/dl and HbA1c < 6.5, without any prior diabetes history. Hyperglycemia results from an endocrine and metabolic response to stress. Studies and literature regarding hyperglycemia in non-diabetic patients in Indonesia are deemed limited, especially case studies of non-diabetic hyperglycemia in intensive care and the prevalence of hyperglycemia related to age, sex, metabolic risk (obesity, hypertension, dyslipidemia), history of parenteral nutrition, history of corticosteroids use, and disease diagnosis.

Methods: The present study is a retrospective descriptive study using medical record data of patients at the HCU, ICU, Brain Center, and CVCU PJT Wahidin Sudirohusodo Hospital in August 2020 - October 2020. This study involved 90 non-diabetic subjects in intensive care. The inclusion criteria were based on the ADA criteria for non-diabetic hyperglycemia in the hospital.

Results: This study involved 33 non-diabetic hyperglycemic patients and 42 non-diabetic patients without hyperglycemia with a mean age of 53.5 years in non-diabetic hyperglycemic subjects and 57.7 years old in subjects without hyperglycemia. Non-diabetic hyperglycemia subjects with obesity 52,4% hypertension 53,1% and dyslipidemia 40,7% Subjects with hyperglycemia with a history of corticosteroid use 94,4% Based on the diagnosis of the disease when the subject was in intensive care, the subject with a diagnosis of CHD had hyperglycemia 25,9%, stroke with hyperglycemia 53,3%, and other diagnoses (infection, tumor, postoperative, and trauma) accompanied by hyperglycemia 54,5%. There was a significant relationship between hypertension, history of corticosteroid use, and hyperglycemia in non-diabetes ($p < 0.05$).

Conclusion: The history of corticosteroids use and hypertension is associated with the occurrence of hyperglycemia in non-diabetic patients in intensive care.

Keywords: Hyperglycemia, non-diabetes, intensive care, corticosteroid

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR ISTILAH.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN.....	1
I.2 RUMUSAN MASALAH.....	4
I.3 TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1 TUJUAN UMUM	4
1.3.2 TUJUAN KHUSUS.....	5
I.4 MANFAAT PENELITIAN	5
1.4.1 MANFAAT AKADEMIK.....	5
1.4.2 MANFAAT KLINIS	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 REGULASI GLUKOSA DARAH	6
II.2 HIPERGLIKEMIA	7
II.3 FAKTOR FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KEJADIAN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN NON DIABETES DI RUANG PERAWATAN INTENSIF	8
II.3.1 HUBUNGAN UMUR DENGAN KEJADIAN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN NON DIABETES	9
II.3.2 HUBUNGAN JENIS KELAMIN DENGAN KEJADIAN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN NON DIABETES	11
II.3.3 HUBUNGAN ANTARA FAKTOR RESIKO METABOLIK (OBESITAS, HIPERTENSI, DISLIPIDEMIA) DENGAN KEJADIAN HIPERGLIKEMIA	11
II.3.4 HUBUNGAN ANTARA DIAGNOSIS PENYAKIT SAAT RAWAT ICU DENGAN KEJADIAN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN NON DIABETES.....	12
II.3.5 HUBUNGAN ANTARA RIWAYAT PEMBERIAN NUTRISI PARENTERAL DENGAN KEJADIAN HIPERGLIKEMIA	14
II.3.6 HUBUNGAN ANTARA RIWAYAT PENGGUNAAN KORTIKOSTEROID DENGAN KEJADIAN HIPERGLIKEMIA PADA PASIEN NON DIABETES	15
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
III.1 KERANGKA TEORI	17
III.2 KERANGKA KONSEP	18

III.3	HIPOTESIS PENELITIAN	18
BAB IV	METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1	RANCANGAN PENELITIAN	19
IV.2	TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	19
IV.3	POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	19
IV.3.1	POPULASI PENELITIAN.....	19
IV.3.2	SAMPEL PENELITIAN	19
IV.4	PERKIRAAN BESAR SAMPEL.....	20
IV.5	METODE PENGAMBILAN SAMPEL	20
IV.6	IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK.....	21
IV.7	DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBYEKTIF.....	21
IV.8	PROSEDUR PENELITIAN	24
IV.9	ANALISIS DATA	24
BAB V	HASIL PENELITIAN	
V.1	KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN	26
BAB VI	PEMBAHASAN	32
BAB VII	PENUTUP	
A.	RINGKASAN.....	40
B.	KESIMPULAN.....	40
C.	SARAN.....	40
DAFTAR PUSTAKA		

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	: Mekanisme Stress Hiperglikemia.....	8
Gambar 2	: Mekanisme Resistensi Insulin dan Hiperglikemia Terkait Usia...	9
Gambar 3	: Hubungan Dislipidemia Dengan Resistensi Insulin.....	12
Gambar 4	: Mekanisme Hiperglikemia Pada Penggunaan Glukokortikoid.....	16

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Sebaran Kategori Variabel Penelitian	27
Tabel 2	Karakteristik Klinis Pasien Hiperglikemia Non Diabetes di Perawatan Intensif	29
Tabel 3	Hasil Analisis Multivariat Variabel Yang Berhubungan Dengan Hiperglikemia	30
Tabel 4	Hubungan Hipertensi dan Riwayat Pemberian Kortikosteroid Dengan Hiperglikemi	31

DAFTAR SINGKATAN

ACS	: Acute Coronary Sindrome
ADA	: American Diabetes Association
APO B	: Apolipoprotein B
CO ₂	: Karbondioksida
DM	: Diabetes Melitus
FFA	: Free Fatty Acid
GDP	: Gula Darah Puasa
GDS	: Gula Darah Sewaktu
GLUT	: GLUcose Transporter
HCU	: High Care Unit
HDL	: High Density Lipoprotein
ICU	: Intensive Care Unit
IMGU	: Insulin Mediated Glucose Uptake
IR	: Insulin Receptor
IRS-1	: Insulin Receptor Substrate -1
IRS-4	: Insulin Receptor Substrate -4
LDL	: Low Density Lipoprotein
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
NGT	: Nasogastric Tube
NOH	: New Onset Hyperglycemia
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinases
PTP1B	: Tyrosin fosfatase type 1B
RSCM	: Rumah Sakit dr.Cipto Mangunkusumo

TG : Trigliserida
TNF- α : Tumor Necrosis factor
TPN : Total Parenteral Nutrition

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Glukosa darah merupakan salah satu variabel penting dalam perawatan intensif. Glukosa darah berperan dalam kejadian cedera neurologis dan kardiovaskuler dengan konsekuensi jangka pendek maupun panjang. Pada jantung kadar glukosa darah tinggi mengakibatkan hilangnya *ischemic preconditioning*, meningkatkan *injury reperfusion*, memicu disfungsi endotel koroner sehingga semakin meningkatkan kejadian iskemik miokardium^{1,2}

Hiperglikemia sering terjadi pada pasien *critical ill* walaupun tanpa riwayat diabetes.⁽¹⁾ Hiperglikemia di rumah sakit berdasarkan *American Diabetes Association* (ADA) didefinisikan sebagai suatu kondisi yang mana didapatkan kadar glukosa darah >140 mg/dl dan HbA1c <6,5, tanpa ada riwayat diabetes sebelumnya.⁽²⁾⁽³⁾ Hiperglikemia terjadi akibat respon endokrin dan metabolik terhadap stres terjadi pada 20,33% kritis pasien yang sakit dirawat di unit perawatan intensif.⁽⁴⁾ Studi observasi telah melaporkan prevalensi hiperglikemia mulai dari 32% hingga 38% di rumah sakit komunitas, 16% di antaranya tidak memiliki sebelumnya riwayat diabetes.⁽⁵⁾

Hiperglikemia berpengaruh buruk terhadap luaran pasien kritis dalam hal mortalitas, morbiditas, lama perawatan, infeksi dan komplikasi. Pada pasien yang dirawat di ICU didapatkan bahwa subjek yang baru didiagnosis hiperglikemia memiliki tingkat kematian 3 kali lipat lebih tinggi (31%) dibandingkan pasien dengan riwayat diabetes sebelumnya (10%) atau dengan normoglikemia (11,3%).⁽⁶⁾ Pada penelitian Graham, dkk, didapatkan bahwa

kematian pada pasien yang sakit kritis telah dilaporkan secara signifikan lebih tinggi pada pasien tanpa riwayat diabetes melitus dibandingkan dengan pasien diabetes.⁽⁷⁾

Hiperglikemia akut, pada *critical ill* nondiabetes di perawatan intensif (ICU) merupakan penanda fisiologis respon stress. Peningkatan glukosa darah dapat terjadi akibat peningkatan produksi glukosa hati dan penurunan konsumsi glukosa di jaringan perifer. perubahan tersebut akan muncul selama *hospital stresses*.⁽⁸⁾ Respon terhadap stress melibatkan perubahan fungsional di hipotalamus pituitari-adrenal dan pada sistem simpatoadrenal dengan efek akibat resistensi insulin pada *critical ill*, bahkan pada pasien non diabetes.⁽⁹⁾ Fenomena stres hiperglikemia dikaitkan dengan reaksi stres hormonal yang melibatkan pelepasan katekolamin, glukokortikoid, epinefrin, norepinefrin dan glukagon, akibat stres, sepsis, trauma, pasca pembedahan atau mungkin terkait dengan pengobatan misalnya terapi kortikosteroid dosis tinggi.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Pada penelitian sebelumnya mengenai kejadian hiperglikemia diketahui ada beberapa faktor yang memiliki hubungan dengan kejadian hiperglikemia. Penelitian Perez et al mengenai prevalensi hiperglikemia di rumah sakit didapatkan sebanyak 94 sampel dengan hiperglikemi pada rentang umur 52 ± 20 tahun.⁽¹²⁾ Studi oleh Temel,dkk juga melaporkan kejadian hiperglikemia berdasarkan umur didapatkan pada rentang umur 42 ± 18 tahun.⁽⁴⁾

Hubungan faktor jenis kelamin terhadap kejadian hiperglikemia masih kontroversi, beberapa penelitian sebelumnya hanya menyatakan prevalensi kejadian diabetes dihubungkan dengan jenis kelamin. Penelitian Khan et al (2011) di Asia Selatan dan Cina menyatakan pria lebih rentan terkena diabetes dibanding wanita⁽¹³⁾, sedangkan penelitian Spiegelman dan Marks mendapatkan diabetes dominan terjadi pada wanita dari pada pria.⁽¹⁴⁾

Faktor resiko lain seperti obesitas, hipertensi, dislipidemia sejak dulu telah dihubungkan dengan resistensi insulin. Studi mengenai obesitas juga telah dilaporkan oleh Laura F Defina dkk, yang mana didapatkan prevalensi hiperglikemia pada subjek non diabetes sebesar 40,7%.⁽¹⁵⁾ Tekanan darah yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes bahkan pada individu dengan normotensi. Pada studi oleh Yan, dkk menyatakan bahwa tekanan darah basal dan progresi merupakan prediktor kuat dan independen pada kejadian hiperglikemia.⁽¹⁶⁾

Penelitian Anna, dkk mendapatkan prevalensi dislipidemia pada subjek non diabetes dengan hiperglikemia sebesar 48,6%, yang mana menunjukkan kejadian hiperglikemia pada subjek dengan dislipidemia tidak lebih banyak dibandingkan dengan tanpa dislipidemia.⁽¹⁷⁾

Pada beberapa kondisi dapat menunjukkan adanya variabilitas glukosa darah hiperglikemia merupakan yang paling sering terjadi pada pasien *critical ill*. Pieralli, dkk melaporkan 34% subjek dengan diagnosis PJK tanpa riwayat diabetes dengan hiperglikemia.⁽¹⁸⁾ Bilal, dkk mendapatkan pada 150 subjek non diabetes dengan diagnosis stroke akut, prevalensi kejadian hiperglikemia sebesar 21,33%.⁽¹⁹⁾ Wernly, dkk melaporkan dari 522 subjek, prevalensi sepsis disertai hiperglikemia pada subjek tanpa diabetes sebesar 66%.⁽²⁰⁾ Shi, dkk, pada 184 subjek dengan hiperglikemia post *traumatic brain injury* (TBI) 82,6% diantaranya tanpa riwayat diabetes.⁽²¹⁾

Golongan obat yang paling sering dihubungkan dengan kejadian hiperglikemia yaitu glukokortikoid. Harris, dkk pada studinya juga melaporkan prevalensi hiperglikemia akibat penggunaan kortikosteroid pada subjek tanpa riwayat diabetes.⁽²²⁾ Hubungan cara pemberian nutrisi terhadap kejadian hiperglikemia masih belum jelas. Gonzales-Infantino, dkk yang mendapatkan bahwa pemberian nutrisi enteral meningkatkan resiko hiperglikemia pada

subjek non diabetes dengan hiperglikemia, baik pada subjek *critical ill* maupun *non critical ill* di rumah sakit,⁽²³⁾ sedangkan pada penelitian sebelumnya menyatakan total parenteral nutrition berperan dalam kejadian hiperglikemia.

Studi dan literatur mengenai hiperglikemia pada pasien non diabetes di Indonesia masih minim, terutama penelitian kasus hiperglikemia non diabetes di perawatan intensif. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan diteliti mengenai karakteristik klinis pasien hiperglikemia non diabetik yang dirawat di perawatan intensif, sehingga diharapkan dapat memberikan gambaran prevalensi hiperglikemia terkait faktor umur, jenis kelamin, resiko metabolik (obesitas, hipertensi, dislipidemia), riwayat pemberian nutrisi parenteral, riwayat penggunaan kortikosteroid, dan diagnosis penyakit dan diharapkan dapat menjadi salah satu referensi dalam upaya preventif dan manajemen hiperglikemia di perawatan intensif.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, maka rumusan masalah yang dikemukakan adalah : Bagaimana karakteristik klinis pasien hiperglikemia non diabetes yang dirawat di perawatan intensif.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum :

Untuk mengetahui karakteristik klinis pasien hiperglikemia non diabetes yang dirawat di perawatan intensif.

I.3.2 Tujuan Khusus :

Untuk mengetahui prevalensi kejadian hiperglikemia pada pasien non diabetes berdasarkan faktor usia, jenis kelamin, faktor resiko metabolik (obesitas, hipertensi, dislipidemia), riwayat pemberian nutrisi parenteral, riwayat penggunaan kortikosteroid, dan diagnosis penyakit.

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai sehingga diharapkan dapat memberikan gambaran prevalensi hiperglikemia terkait faktor umur, jenis kelamin, resiko metabolik (obesitas, hipertensi, dislipidemia), riwayat pemberian nutrisi parenteral, riwayat penggunaan kortikosteroid, dan diagnosis penyakit dan diharapkan dapat menjadi salah satu referensi penelitian selanjutnya.

I.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui karakteristik klinis pasien hiperglikemia non diabetes yang dirawat di perawatan intensif , diharapkan dapat menjadi referensi dalam meningkatkan pencegahan dan manajemen hiperglikemia, sehingga dapat mengurangi angka mortalitas pasien non diabetes khususnya dengan *critical ill*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Regulasi Glukosa Darah

Glukosa merupakan salah satu bahan bakar utama tubuh yang berupa suatu monosakarida yang akan diurai untuk menghasilkan adenosin trifosfat melalui jutaan reaksi biokimia yang terjadi dalam tubuh setiap detik. Kadar glukosa darah sepanjang hari bervariasi, yang akan meningkat setelah makan dan kembali normal dalam waktu 2 jam. Kadar glukosa darah yang normal pada pagi hari setelah malam sebelumnya berpuasa adalah 70-110 mg/dL darah. Kadar glukosa darah biasanya kurang dari 120-140 mg/dL pada 2 jam setelah makan atau minum cairan yang mengandung glukosa maupun karbohidrat lainnya.⁽²⁴⁾

Dalam kondisi normal, kadar glukosa darah sebagian besar diatur oleh sistem neuroendokrin. Produksi glukosa di hati melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis. Sebagai kelenjar endokrin, pankreas mengeluarkan berbagai hormon yang berkaitan dengan regulasi glukosa darah, termasuk insulin, glukagon, dan somatostatin. Peningkatan glukosa akan terdeteksi oleh sel beta pankreas, yang menyebabkan pelepasan insulin ke dalam darah. Insulin merangsang sel, terutama adiposa dan sel otot, untuk mengambil glukosa dari darah. Glukosa membutuhkan transporter trans membran yaitu GLUT (GLUcose Transporter), terutama GLUT4 yang ditemukan pada sel otot dan lemak. Ketika insulin berikatan pada reseptor insulin di membrane sel, sel akan dirangsang untuk menambah jumlah transporter glukosa. Semakin banyak transporter diproduksi, semakin banyak glukosa diangkut ke dalam sel disertai dengan penurunan glukosa darah yang sesuai.⁽²⁵⁾

Beberapa jam setelah makan setelah absorpsi makanan, kadar insulin turun bersama glukosa darah mengakibatkan pelepasan glucagon oleh sel alfa pankreas. Glucagon memiliki efek yang berlawanan dengan insulin dalam regulasi glukosa darah. Untuk menghindari hipoglikemia postprandial dan hipoglikemia puasa, tubuh dapat menyesuaikan kadar glukosa dengan mengeluarkan dua hormon, insulin dan glukagon yang bekerja berlawanan. Selama periode hiperglikemia, sel-sel β pankreas mengeluarkan lebih banyak insulin. Insulin disintesis dalam sel β pankreas sebagai respons terhadap peningkatan glukosa darah dan asam amino setelah makan.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

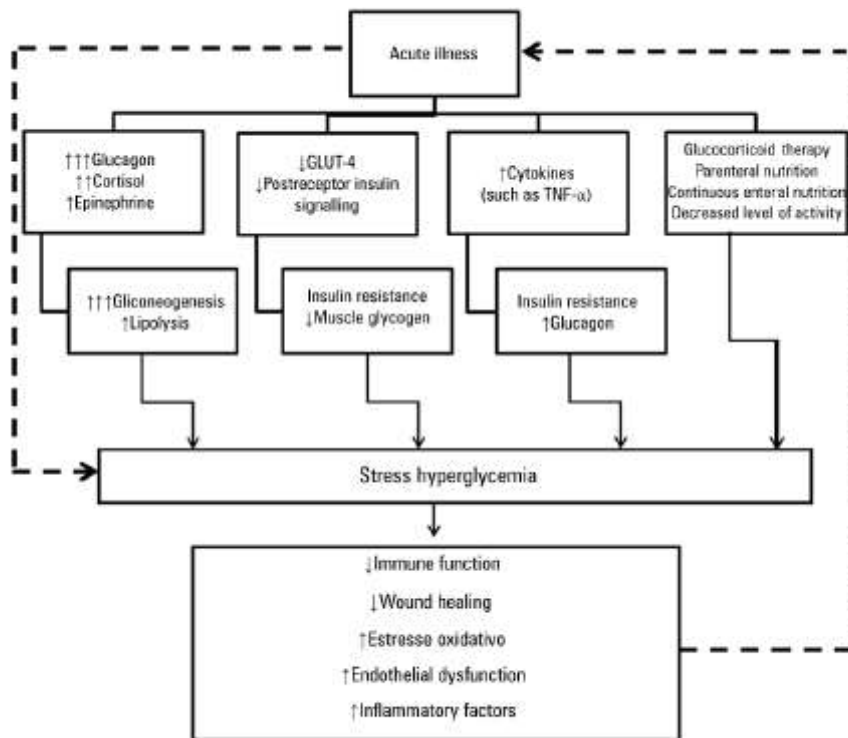
II. 2 Hiperglikemia

Hiperglikemia merupakan masalah yang paling sering pada pasien sakit kritis, bahkan tanpa DM sebelumnya, dan berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Stres hiperglikemia didefinisikan sebagai kadar glukosa darah ≥ 140 mg / dL tanpa riwayat diabetes sebelumnya dan HbA1c $\leq 6,5\%$, tanpa ada riwayat diabetes sebelumnya.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Hiperglikemia akut pada pasien sakit kritis non diabetes merupakan respon stress yang dikaitkan dengan reaksi stres hormonal, melibatkan pelepasan katekolamin, glukokortikoid, dan glucagon. Peningkatan hormon kontrainsuln yang tidak diinginkan menyebabkan ketidakmampuan insulin untuk mengontrol kadar glukosa darah dan menyediakan pasokan glukosa intraseluler.⁽²⁷⁾

Mekanisme yang mendasari perkembangan hiperglikemia pada penyakit kritis meliputi adanya pelepasan *contra-regulation stress hormones* (kortikosteroid dan katekolamin) dan mediator proinflamasi, pemberian kortikosteroid eksogen, vasopresor, dan larutan parenteral yang mengandung dextrose. Glukoneogenesis dengan glukagon sebagai mediator utama

(termasuk kortisol dan epinefrin), berperan penting pada stres hiperglikemia. Pada penyakit kritis terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh dan respon inflamasi. Respons menjadi tidak spesifik, menyebabkan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, kematian sel, cedera jaringan dan akhirnya mengakibatkan kegagalan organ.⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾



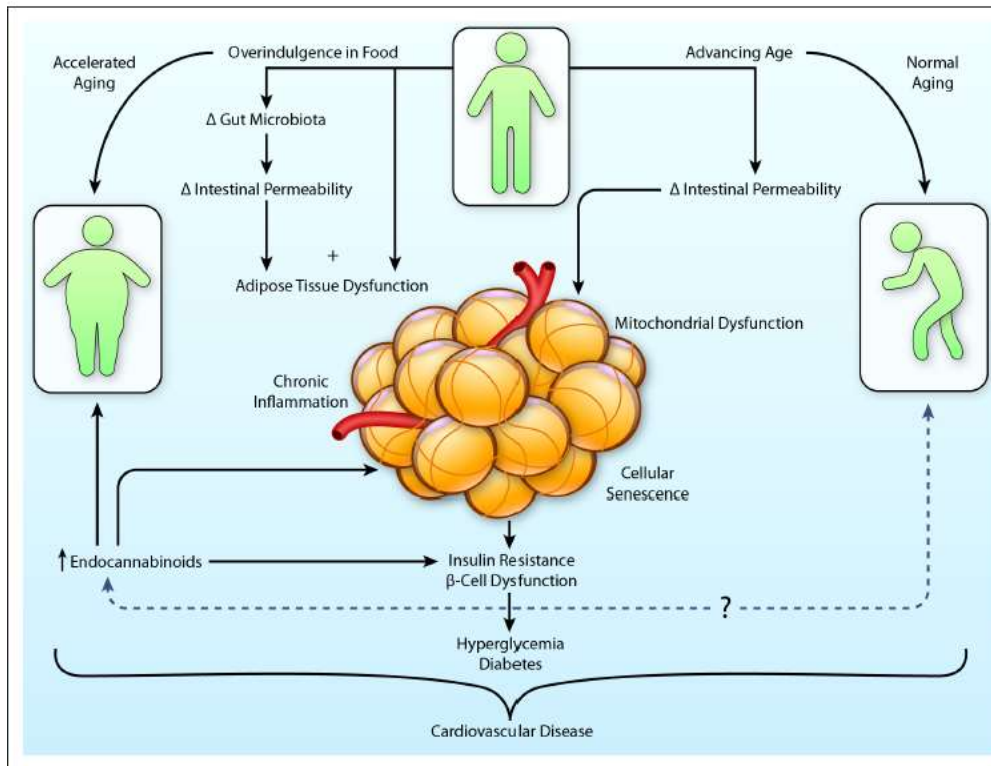
Gambar 1 : Mekanisme Stres Hiperglikemia⁽²⁷⁾

II.3 Faktor Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Hiperglikemia Pada Pasien Non Diabetes Di Ruang Perawatan Intensif.

II.3.1 Hubungan Umur Dengan Kejadian Hiperglikemia Pada Pasien Non Diabetes

Resiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia > 45 tahun sebaiknya dilakukan skrining diabetes (PERKENI, 2015).⁽³⁰⁾ Hal ini disebabkan pada usia tersebut mulai terjadi perubahan pada komposisi tubuh, penurunan aktifitas fisik.⁽³¹⁾⁽³²⁾ Seiring bertambahnya umur, kemampuan sel beta pankreas dalam regulasi gula darah juga

menurun. Sensitivitas sel beta terhadap *insulinotropic polypeptide* (GIP) menurun pada usia tua di level kadar glukosa paling rendah (198 mg/dl). Adanya penurunan massa otot mengakibatkan penurunan uptake glukosa di perifer melalui mekanisme *insulin-mediated glucose uptake* (IMGU).⁽³³⁾



Gambar 2 : Mekanisme Resistensi Insulin dan Hiperqlikemia Terkait Usia⁽³³⁾

Dengan bertambahnya usia, terjadi penurunan replikasi preadiposit, penurunan adipogenesis, peningkatan risiko lipotoksisitas, dan peningkatan proinflamasi sitokin dan kemokin.⁽³⁴⁾ Adiposit dan preadiposit, sebagai pengganti makrofag, menjadi sumber utama sitokin dan kemokin inflamasi. Semua patologi ini terkait dengan disfungsi jaringan adiposa yang berperan pada kejadian resistensi insulin.⁽³⁵⁾ Seiring bertambahnya usia terjadi penurunan fungsi mitokondria. Disfungsi mitokondria dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin dan kematian sel β pada diabetes mellitus tipe 2.⁽³⁶⁾

II.3.2 Hubungan Jenis Kelamin Dengan Kejadian Hiperglikemia Pada Pasien Non Diabetes

Penelitian Khan et al (2011) di Asia Selatan dan Cina menyatakan pria lebih rentan terkena diabetes dibanding wanita.⁽¹³⁾ Hal ini berbeda dengan penelitian Spielgelman dan Marks (1946) dalam Gale dan Gillespie (2001) yang mana diabetes melitus dominan terjadi pada wanita dari pada pria. Tidak ada perbedaan prevalensi diabetes melitus tipe 2 antara pria dan wanita pada umur dibawah 25 tahun. Pada umur 25-34 tahun ada perbedaan sebesar 20% pada wanita daripada pria. Pada kelompok umur 35-44 tahun perbedaannya menjadi 60% dan kelompok umur 45-64 tahun diabetes melitus tipe 2 lebih tinggi 2 (dua) kali lipat pada wanita daripada pria.⁽¹⁴⁾ Penelitian Wong et al (2005) juga menunjukkan diabetes melitus lebih sering terjadi pada wanita.⁽³⁷⁾

Faktor biologis, nutrisi, hormonal dan psikososial berhubungan dengan adanya perbedaan jenis kelamin dan gender dalam risiko diabetes. Stres psikososial sebagai salah satu penyebab hiperglikemia lebih sering terjadi pada wanita.⁽³⁸⁾

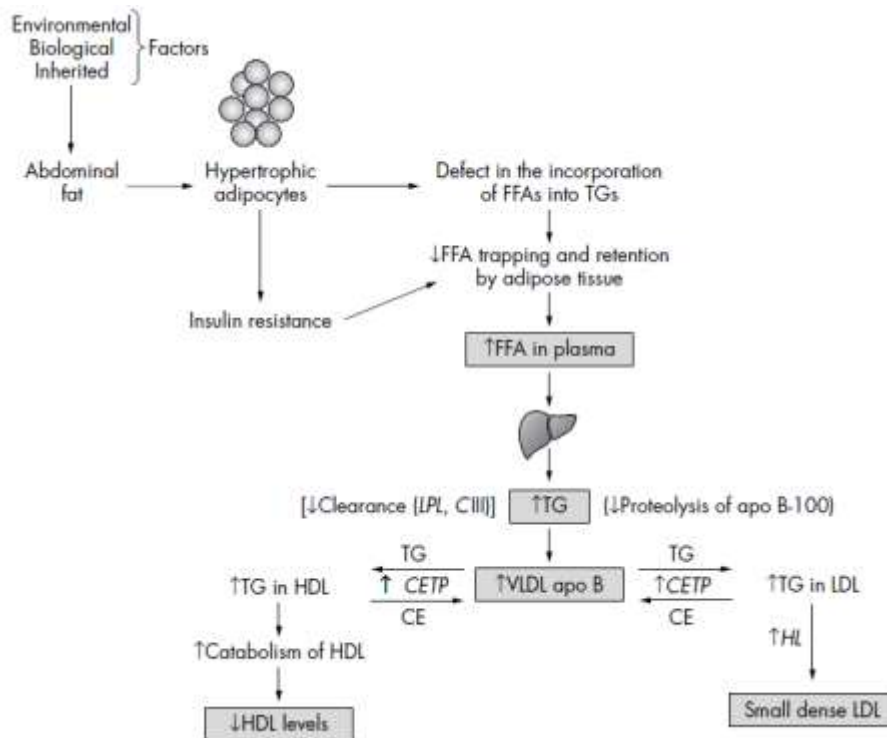
II.3.3 Hubungan Antara Faktor Resiko Metabolik (Obesitas, Hipertensi, Dislipidemia) Dengan Kejadian Hiperglikemia

Studi mengenai obesitas juga telah dilaporkan oleh Laura F Defina dkk, yang mana didapatkan prevalensi hiperglikemia pada subjek non diabetes sebesar 40,7%.⁽¹⁵⁾ sedangkan pada penelitian Anastasia Stefania dkk dengan subjek hiperglikemia non diabetes dengan obesitas sebesar 62,2%.⁽³⁹⁾

Hubungan antara obesitas dengan hiperglikemia sebelumnya telah diketahui pada beberapa literatur, yang mana obesitas merupakan salah satu faktor predisposisi terjadinya hiperglikemia melalui mekanisme antara lain, efek pelepasan FFA oleh adiposit yang mengakibatkan penurunan ambilan glukosa di jaringan perifer. Faktor etiologi lain yang berperan dalam patogenesis insulin yang diinduksi oleh obesitas antara lain stres oksidatif, disfungsi mitokondria, intraseluler, akumulasi lipid intraseluler di otot rangka dan hati, dan penurunan β -oksidasi.⁽⁴⁰⁾

Tekanan darah yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes bahkan pada individu dengan normotensi. Pada studi oleh Yan, dkk menunjukkan bahwa menunjukkan bahwa tekanan darah basal dan progresi tekanan darah merupakan prediktor yang kuat dan independen pada kejadian hiperglikemia.⁽¹⁶⁾ Interaksi antara resistensi insulin dan hipertensi dapat dilihat baik sebagai asosiasi non-kausal (dua proses independen) atau sebagai refleksi hubungan sebab akibat (insulin resistensi sebagai penyebab hipertensi). Hubungan resistensi insulin dan hipertensi dapat mewakili dua konsekuensi independen dari gangguan seluler yang sama yaitu peningkatan kalsium bebas intraseluler yang dapat mengakibatkan vasokonstriksi dan gangguan kerja insulin.⁽⁴¹⁾

Dislipidemia ditandai dengan adanya peningkatan pelepasan FFA, peningkatan nilai TG, nilai HDL rendah, peningkatan LDL dan apo B. Mekanisme hubungan antara dislipidemia dengan resistensi insulin dapat dijelaskan melalui mekanisme adanya defek primer yang terjadi karena ketidakmampuan jaringan adiposa untuk menggabungkan asam lemak bebas ke TG (esterifikasi tidak adekuat). Hal ini menyebabkan pengikatan asam lemak berkurang dan retensi pada jaringan adiposa resistensi insulin juga menyebabkan berkurangnya retensi FFA oleh adiposit. Kedua kelainan ini menyebabkan peningkatan aliran FFA kembali ke hati.⁽⁴²⁾



Gambar 3 : Hubungan Dislipidemia Dengan Resistensi Insulin⁽⁴²⁾

II.3.4 Hubungan Antara Glukosa Darah Dengan Diagnosis Penyakit Penyebab Rawat Intensif Dengan Kejadian Hiperglikemia Pada Pasien Non Diabetes

Pada beberapa kondisi dapat menunjukkan adanya variabilitas glukosa darah, baik hipoglikemia maupun hiperglikemia, namun hiperglikemia merupakan yang paling sering terjadi pada pasien *critical ill*. Penyakit yang diderita pasien juga dapat mempengaruhi tingkat produksi sitokin dan gangguan hormonal. Munculnya mekanisme *feedforward* dan *feedback* yang kompleks antara beberapa hormon dan sitokin tersebut pada akhirnya akan menimbulkan produksi glukosa hati yang berlebihan dan resistensi insulin.⁽³²⁾

Pada kondisi sepsis sering terjadi hiperglikemia baik pada pasien yang diketahui DM maupun tidak. salah satu gangguan metabolisme pada sepsis yaitu hiperglikemia, dan secara independen berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien dengan diabetes yang tidak terdiagnosis.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾ Pada sepsis terjadi aktivasi produksi yang berlebihan dari mediator

proinflamasi dan anti inflamasi yang mengakibatkan gangguan metabolisme glukosa. pada sepsis Hiperglikemia terjadi akibat adanya proses lipolisis , glikolisis, dan pelepasan laktat diotot yang dilepaskan ke sirkulasi ,yang memicu glikogenolisis hati dan neoglukogenesis secara temporer . resistensi insulin terjadi akibat aktivasi hormon kontra insulin antara lain katekolamin, kortisol, GH, dan berbagai sitokin melalui mekanisme yang melibatkan reseptor insulin dan *postreceptor signaling*.⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾

Hiperglikemia pada sindrom koroner akut (ACS) dapat terjadi pada pasien nondiabetes. stres akibat iskemia miokard menyebabkan sekresi katekolamin, melalui sistem simpatis dan kelenjar adrenal, yang memicu glikogenolisis dan glukoneogenesis di hati, menurunkan penggunaan glukosa perifer dan sensitivitas insulin. Tumor necrosis factor (TNF) IL-1 dan IL-6 memicu aktivasi HPA axis menghasilkan CRH dan ACTH yang berperan langsung pada korteks adrenal untuk meningkatkan sintesis glukokortikoid. Pada kondisi iskemik terjadi metabolisme anerob yang dapat mengakibatkan resistensi insulin.⁽⁴⁷⁾

Waeschle dkk melaporkan kejadian hipoglikemia pada *critical ill* (GDS \leq 40 mg/dl) dan hiperglikemia (GDS > 180 mg/dl) secara signifikan berbeda pada kelompok pasien yang menjalani pembedahan antara lain bedah jantung, bedah saraf, digestif, vaskular, ortopedi.³ Pada pasien trauma kejadian hiperglikemia dihubungkan dengan korelasi antara kadar kortisol dan katekolamin dan beratnya cedera yang menginduksi hiperglikemia. Respon neuroendokrin terhadap stres dapat meningkatkan output kortikal adrenal yang lebih besar sebanyak 10 kali, termasuk glikogenolisis yang berlebihan, glukoneogenesis dan resistensi insulin. Peningkatan level hormon hipofisis dan aktivasi sistem saraf simpatis dapat menghasilkan peningkatan kadar glukosa.⁽²⁷⁾⁽⁴⁸⁾

Hiperglikemia sering ditemukan pada penderita stroke akut dengan prevalensi 60% dari pasien dan diketahui dapat memperburuk iskemia otak.⁽⁴⁹⁾ Pada studi mengenai hiperglikemia pada stroke oleh Christopher, dkk didapatkan sekitar 20% sampai 40% pasien yang dirawat dengan iskemia disertai hiperglikemia, seringkali tanpa gejala sebelumnya dan riwayat diagnosis diabetes, yang disebabkan stres hiperglikemia atau tidak terdiagnosis diabetes selama paparan akut.⁽⁵⁰⁾ Pada kondisi stroke dapat terjadi hiperglikemia mengingat otak merupakan organ yang sangat sensitif terhadap fluktuasi glukosa darah, sehingga adanya cedera pada otak dapat memicu hiperglikemia melalui efek krisis metabolik yang ditandai dengan peningkatan glutamat, dan rasio laktat / piruvat (penanda distress seluler dan *impending energy failure*).⁽⁵¹⁾

II.3.5 Hubungan Antara Riwayat Pemberian Nutrisi Parenteral Dengan Kejadian Hiperglikemia.

Pemberian nutrisi memainkan peran penting dalam pengelolaan pasien dengan sakit kritis. Pedoman menyarankan 80-100% dari total kalori sebaiknya diberikan dalam 24-48 jam sejak pasien masuk ICU. Rute pemberian makanan dapat diberikan melalui enteral atau parenteral, ditentukan oleh ada atau tidak adanya gangguan fungsi usus dan status hemodinamik pasien. Secara umum pemberian nutrisi enteral lebih banyak dipilih dibanding rute parenteral, dengan alasan lebih fisiologis dan mengurangi resiko kolestasis, hiperglikemia, dan lebih murah. Beberapa penelitian menunjukkan Total Nutrisi Parenteral (TPN) dikaitkan dengan resiko infeksi lebih tinggi daripada pemberian makanan enteral, meskipun belum dikonfirmasi berapa kalori yang diberikan pada tiap metode pemberian.⁽²⁷⁾

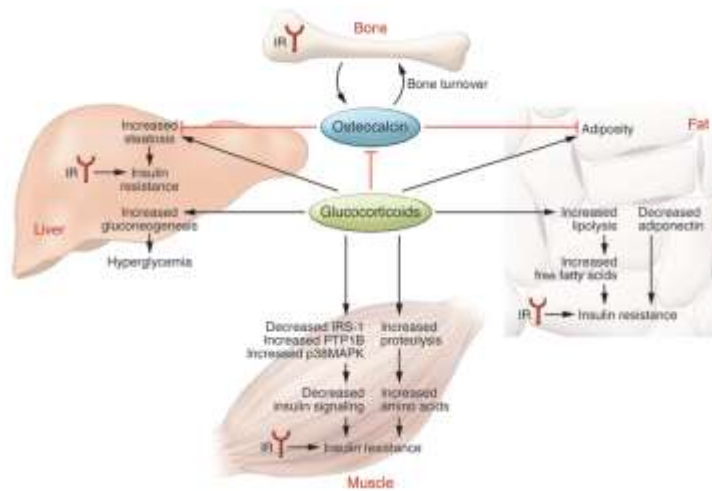
Hiperglikemia merupakan komplikasi pemberian nutrisi enteral dan parenteral yang sering terjadi di rumah sakit pada pasien *critical ill* walaupun tanpa riwayat diabetes sebelumnya. Prevalensi hiperglikemia pada pasien yang mendapat asupan nutrisi jauh lebih

tinggi dibanding yang tidak mendapat asupan nutrisi. Pada pasien dengan asupan minimum atau bahkan tanpa asupan, hiperglikemia dapat timbul akibat glukoneogenesis terinduksi dan peningkatan tingkat produksi glukosa hati. Prevalensi hiperglikemia tidak berhubungan dengan *feeding volume*.⁽⁵²⁾

Penggunaan total nutrisi parenteral (TPN) telah terbukti meningkatkan status gizi dan menurunkan komplikasi pada pasien sakit kritis. Namun, pemberian glukosa berlebihan selama TPN mungkin memiliki beberapa kekurangan terhadap sistem metabolik antara lain percepatan lipogenesis di hati dan jaringan lemak, peningkatan termogenesis, peningkatan oksidasi glukosa menjadi CO₂, dan hiperglikemia. Selain itu, TPN juga dikaitkan dengan peningkatan resiko atrofi mukosa usus.²⁵

II.3.6 Hubungan Antara Riwayat Penggunaan kortikosteroid Dengan Kejadian Hiperglikemia Pada Pasien Non Diabetes

Penggunaan kortikosteroid sangat umum dalam praktik klinis untuk inflamasi misalnya artritis reumatoid, artritis temporal. Selain itu kortikosteroid juga memiliki efek immunosupresan dan mendorong immunosupresi dan efek kemoterapi. Glukokortikoid diketahui menyebabkan hiperglikemia baik pada orang dengan diabetes maupun tanpa diabetes. Kortikosteroid memicu glukoneogenesis hati, melalui aktivasi reseptor- β pada hati yang melibatkan fosfoenolpiruvat gen karbosykinase. Kortikosteroid terutama meningkatkan glukosa darah postprandial, sedangkan level GDP hanya sedikit meningkat.⁽⁵³⁾



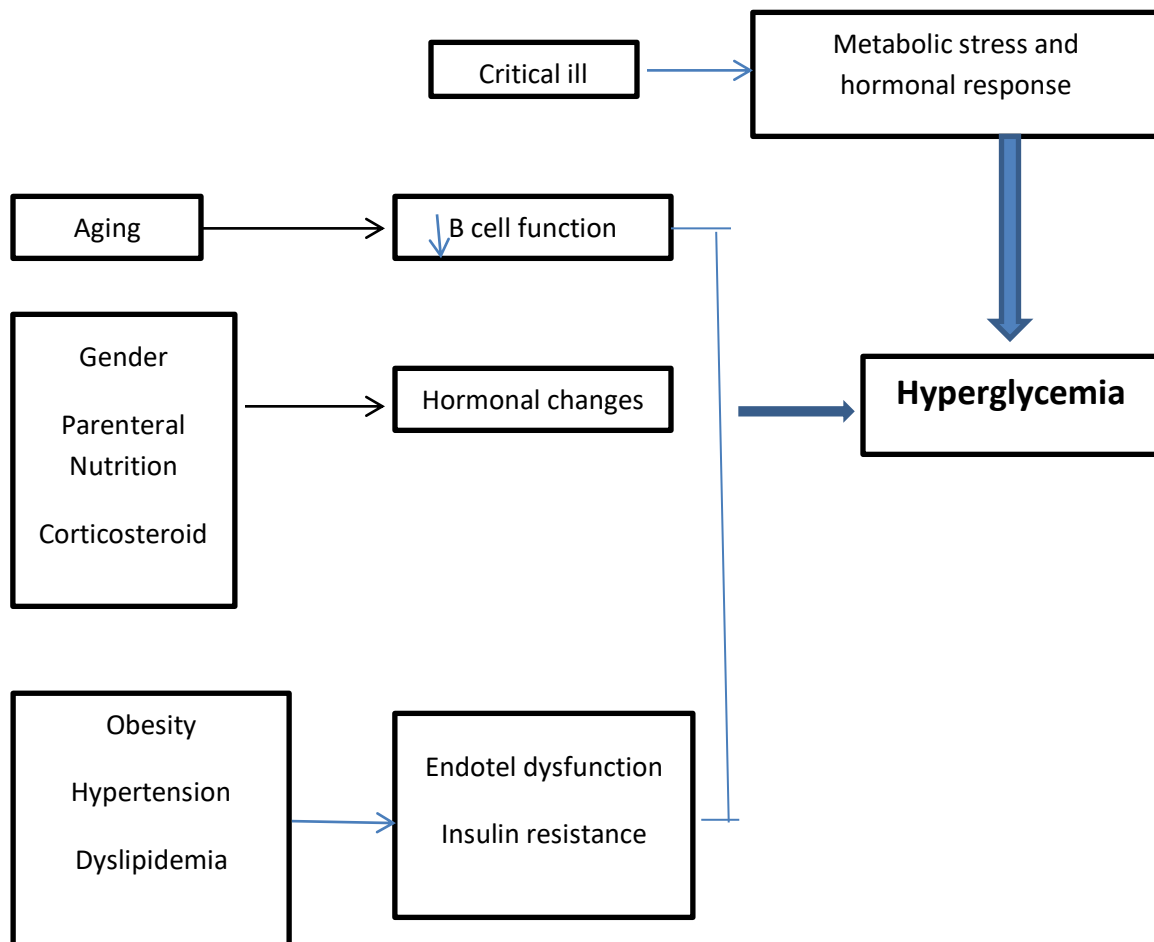
Gambar 4 : Mekanisme Hiperglikemia Pada Penggunaan Glukokortikoid⁽⁵³⁾

Mekanisme utama yang bertanggung jawab untuk intoleransi glukosa setelah terapi steroid adalah berkurangnya sensitivitas insulin, yang bisa mencapai 60-80% tergantung pada dosis dan jenis steroid yang digunakan. Insulin merangsang pengambilan glukosa perifer melalui pengikatan pada reseptornya, menstimulasi transpor glukosa 4 (GLUT 4) ke permukaan sel dan mengaktifkan kaskade yang mengatur penggunaan glukosa dalam sel, termasuk sintesis glikogen. Glukokortikoid merusak penggunaan glukosa melalui defek post reseptor, seperti berkurangnya ekspresi GLUT4, migrasi dan penurunan sintesis glikogen. Glukokortikoid juga meningkatkan resistensi insulin di hati dengan meningkatkan glukoneogenesis hati.⁽⁵⁴⁾

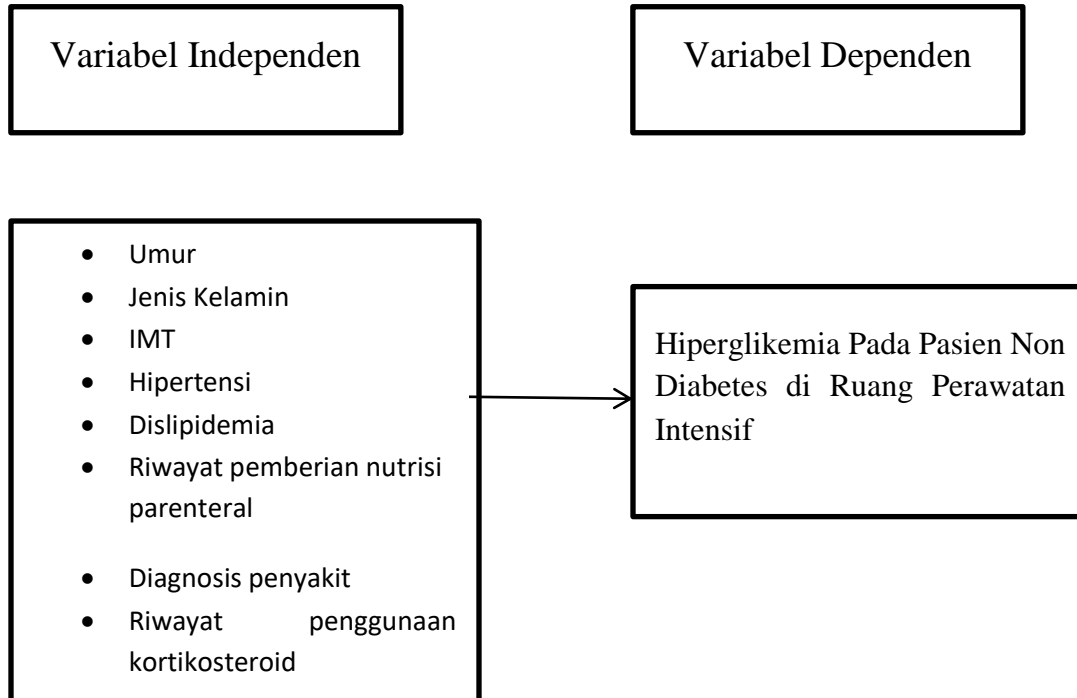
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN VARIABEL PENELITIAN

III.1 Kerangka Teori



III.2 Kerangka Konsep



III.3 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian, kerangka teori dan kerangka konsep, maka hipotesa penelitian ini adalah usia tua, obesitas, hipertensi, dislipidemia, riwayat pemberian nutrisi parenteral, riwayat penggunaan kortikosteroid, dan diagnosis penyakit berhubungan dengan kejadian hiperglikemia pada pasien non diabetes di perawatan intensif.