

## Hubungan Variabilitas Glukosa 72 Jam Pertama Perawatan ICU dengan Mortalitas ICU pada Pasien Kritis

### *Association of Glucose Variability in the First 72 Hours of ICU Care with ICU Mortality in Critically-Ill Patients*

Elizabeth Yasmine<sup>1,2</sup>, Arif Mansjoer<sup>3</sup>, Dyah Purnamasari<sup>4</sup>, Hamzah Shatri<sup>5</sup>

<sup>1</sup>KSM Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta<sup>3</sup>Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>5</sup>Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

#### Korespondensi:

Arif Mansjoer, Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: arif.mansjoer@gmail.com

#### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Hiperglikemia saat perawatan merupakan faktor risiko yang dapat ditatalaksana dengan optimal untuk menurunkan mortalitas. Penelitian hubungan variabilitas glukosa terhadap mortalitas telah diteliti, namun menggunakan indikator yang bervariasi. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji hubungan variabilitas glukosa yaitu rerata perubahan glukosa absolut (*mean absolute glucose change*, MAG) dan simpang baku glukosa terhadap mortalitas pasien kritis.

**Metode.** Studi kohort retrospektif dilakukan pada 280 pasien yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) dan *high care unit* (HCU) Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta periode Januari 2012-Agustus 2013. Variabel MAG dan simpang baku glukosa dibagi menjadi 4 kuartil. Analisis hubungan antara MAG dan simpang baku glukosa dengan mortalitas dilakukan dengan uji *chi Square*. Untuk mengeluarkan faktor perancu (skor MSOFA, indeks komorbiditas *Charlson*, hipoglikemia, dan hiperglikemia) dilakukan uji regresi logistik.

**Hasil.** Nilai median MAG dan simpang baku glukosa masing-masing adalah 3,3 mg/dL/jam dan 38,3 mg/dL. Proporsi mortalitas yang lebih tinggi didapatkan pada kuartil atas MAG dan simpang baku glukosa dibandingkan kuartil bawah. Berdasarkan uji *chi square*, didapatkan hasil OR MAG kuartil atas terhadap mortalitas OR 4,26 (IK 95% 1,98-9,15) dan OR simpang baku glukosa kuartil atas terhadap mortalitas OR 2,78 (IK 95% 1,35-5,71). Setelah dilakukan uji regresi logistik didapatkan *fully adjusted* OR 3,34 (IK 95% 1,08-10,31) untuk MAG dan 0,90 (IK 95% 0,28-2,88) untuk simpang baku glukosa.

**Simpulan.** Proporsi mortalitas MAG kuartil atas (>8,1 mg/dL/jam) lebih tinggi daripada kuartil bawah (<1,3 mg/dL/jam). Proporsi mortalitas simpang baku glukosa kuartil atas (>59 mg/dL) lebih tinggi daripada kuartil bawah (<22,7 mg/dL). Namun demikian, hasil tersebut tidak bermakna secara statistik.

**Kata kunci:** mortalitas, rerata perubahan glukosa absolut, simpang baku glukosa, variabilitas glukosa

#### ABSTRACT

**Introduction.** Hyperglycemia during hospitalization is a risk factor that can be managed in order to reduce mortality. In spite of hyperglycemia, glucose variability also brings negative outcome to cells. Studies about glucose variability effect to mortality had been studied using many variables of glucose variability.

**Methods.** Retrospective cohort study is done to 280 critical ill patient in ICU and HCU in Cipto Mangunkusumo Hospital who admitted to critical care between January 2012-August 2013. MAG change and glucose standard deviation are divided into 4 quartiles. Relationship between MAG change and glucose standard deviation are analyzed using Chi Square test. To control the confounders (MSOFA score, Charlson comorbidities index, hypoglycemia, and hyperglycemia), logistic regression is done.

**Results.** Median of MAG change is 3.3 mg/dL/hour and median of glucose standard deviation is 37.63 mg/dL. Mortality proportion is higher in upper quartile of MAG change and glucose standard deviation compared to lower quartile. OR of upper quartile MAG change to ICU mortality is OR 4.26 (95% CI 1.98-9.15) and OR of upper quartile glucose standard deviation to ICU mortality is OR 2.78 (95% CI 1.35-5.71). These results are adjusted to MSOFA score, hypoglycemia, and hyperglycemia. In logistic regression test, fully adjusted OR are 3.34 (95% CI 1.08-10.31) and 0.90 (95% CI 0.28-2.88) for MAG change and glucose standard deviation, respectively.

**Conclusions.** Mortality proportion of upper quartile of MAG change ( $>8.1$  mg/dL/hour) is higher than lower quartile ( $<1.3$  mg/dL). Mortality proportion of upper quartile glucose standard deviation ( $>59$  mg/dL) is higher than lower quartile ( $<22.7$  mg/dL), but the difference is not statistically significant.

**Keywords:** glucose standard deviation, glucose variability, mean absolute glucose change, mortality

## PENDAHULUAN

Jumlah pasien kritis yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) semakin meningkat. Di Amerika Serikat, pada periode 1988-1989 terdapat 17.440 pasien yang dirawat di ICU dan angka ini meningkat menjadi 102.225 pada periode 2010-2012.<sup>1</sup> Pada periode 2010-2012, Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta merawat sebanyak 3.251 pasien di ICU dewasa dan 523 pasien di *high care unit* (HCU) dengan angka mortalitas 46-68% di HCU.<sup>2</sup> Angka mortalitas pasien kritis di ICU berkisar antara 8-33% dan angka mortalitas pasien kritis selama perawatan di rumah sakit mencapai 11-64%.<sup>3-4</sup> Hiperglikemia merupakan kelainan yang sering ditemukan saat perawatan pasien kritis. Angka kejadiannya bervariasi berkaitan dengan batasan hiperglikemia yang digunakan dalam penelitian dan populasi pasien yang diteliti. Cook, dkk.<sup>5</sup> mendapatkan angka hiperglikemia ( $>180$  mg/dL) saat perawatan di ICU sebesar 46% berdasarkan survei pada 126 rumah sakit di Amerika Serikat. Padahal hiperglikemia berpengaruh buruk terhadap luaran pasien kritis dalam hal mortalitas, morbiditas, lama perawatan, infeksi dan komplikasi.<sup>6</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian Falciglia, dkk.<sup>7</sup> yang menemukan bahwa risiko mortalitas pasien kritis dengan hiperglikemia 2,13 kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan normoglikemia.

Hiperglikemia menginduksi peningkatan sitokin proinflamasi, hormon kontraindulator, serta produk oksigen reaktif.<sup>8,9</sup> Hiperglikemia mengganggu fungsi imun dengan menurunkan fungsi neutrofil, melemahkan ikatan komplemen, menurunkan fungsi fagositik monosit dan mengaktivasi trombosit.<sup>10,11</sup> Hiperglikemia bersifat proinflamasi dan protrombotik, mengubah membran sel dan menyebabkan disfungsi endotel dengan menghambat vasodilatasi, serta menginduksi kematian miosit jantung melalui apoptosis.<sup>12,13</sup> Hubungan berbagai profil glukosa dengan mortalitas sudah banyak diteliti. Foo, dkk.<sup>14</sup> menemukan bahwa hiperglikemia saat admisi berhubungan dengan peningkatan risiko kematian jantung (OR 1,52; IK 95% 1,17–1,97). Goyal, dkk.<sup>15</sup> menemukan

bahwa penurunan glukosa selama 24 jam pertama pada pasien infark miokard akut non-diabetes berkaitan dengan penurunan mortalitas (HR 0,91; IK 95% 0,86-0,96). Krinsley, dkk.<sup>16</sup> menemukan bahwa rerata glukosa yang tinggi selama perawatan pada 1.826 pasien kritis meningkatkan mortalitas rumah sakit (9,6% pada kelompok rerata glukosa 80-99 mg/dl vs 42,5 pada kelompok rerata glukosa  $>300$  mg/dl;  $p<0,001$ ).

Sejak hiperglikemia dan profil glukosa dilaporkan berpengaruh terhadap mortalitas, dilakukan penelitian untuk meneliti penurunan glukosa terhadap penurunan mortalitas. Penelitian Van den Berghe, dkk.<sup>17</sup> pada 1.548 pasien ICU bedah melaporkan bahwa terapi insulin intensif dengan target glukosa 80-110 mg/dl menurunkan mortalitas ICU dibandingkan terapi insulin konvensional dengan target 180-200 mg/dl (4,6% vs 8%; IK 95% 22-62;  $p<0,04$ ). Pada tahun 2006 Van, dkk.<sup>18</sup> mengulang penelitian terapi insulin intensif pada 1.200 pasien ICU medis dan mendapat hasil bahwa terapi insulin intensif tidak menurunkan mortalitas rumah sakit (37,3% vs 40%,  $p=0,33$ ). Berbagai studi metaanalisis dan telaah sistematis menunjukkan bahwa terapi insulin intensif tidak berkaitan dengan penurunan mortalitas rumah sakit.<sup>19-22</sup> Hal ini dapat disebabkan oleh tujuan terapi insulin intensif yang mengacu pada penurunan glukosa darah semata tanpa mempertimbangkan fluktuasi atau variabilitas glukosa selama perawatan.

Berbagai penelitian kemudian menunjukkan bahwa peningkatan variabilitas glukosa berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas.<sup>23-27</sup> Namun, variabilitas glukosa belum diperhitungkan dalam tatalaksana terhadap pasien kritis. Indikator yang digunakan dalam penelitian variabilitas glukosa beragam dan belum ada kesepakatan mengenai indikator apa yang paling baik digunakan. Indikator yang paling sering diteliti adalah simpang baku glukosa, namun simpang baku paling baik menggambarkan variabilitas pada pasien dengan distribusi kadar glukosa normal. *Mean Absolute Glucose change* (MAG) yang merupakan rerata dari perubahan glukosa absolut per

satuan waktu merupakan indikator yang belum banyak diteliti. Secara perhitungan matematis, MAG lebih dapat menggambarkan fluktuasi glukosa dan memiliki kelebihan yaitu memperhitungkan waktu. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan dengan menggunakan simpang baku glukosa dan MAG sebagai indikator variabilitas glukosa dan melihat hubungan keduanya dengan mortalitas pasien kritis.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif pada pasien dengan penyakit kritis yang menjalani perawatan di ICU dan HCU RSCM Jakarta dari bulan Januari 2012 sampai Agustus 2013. Sumber data pada penelitian ini yaitu menggunakan data sekunder rekam medis pasien. Ekstraksi data dilakukan secara konsekutif dari rekam medis yang dilakukan pada bulan Agustus 2013 di RSCM. Populasi target penelitian adalah semua pasien kritis yang dirawat di HCU dan ICU dengan perkiraan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel untuk perbedaan proporsi satu arah dan didapatkan besar sampel 280 subjek.

Kriteria penerimaan sampel adalah pasien berusia  $\geq 18$  tahun, menderita penyakit kritis, dirawat  $\geq 48$  jam di ICU dan memiliki minimal 3 kali pemeriksaan glukosa selama 72 jam pertama di ICU. Sementara itu, kriteria penolakan sampel adalah readmisi ke ruang rawat intensif, menolak resusitasi atau *Do Not Resuscitate* (DNR) saat awal masuk ICU, pulang atas permintaan sendiri maupun pindah rumah sakit. Selanjutnya, data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan SPSS versi 20. Analisis bivariat data kategorik dilakukan dengan menggunakan uji *chi square*. Apabila tidak memenuhi syarat untuk uji *chi square*, maka dilakukan tes *fischer exact*. Selanjutnya, data bivariat dengan *p* kurang dari 0,25 dianalisis dengan regresi logistik.

## HASIL

Selama waktu penelitian, secara keseluruhan didapatkan 675 rekam medis. Namun demikian, sebanyak 308 subjek dieksklusi karena dirawat  $< 48$  jam dengan rincian 36 subjek tidak memiliki rekam medis lengkap, 41 subjek memiliki pemeriksaan gula darah dalam 72 jam pertama kurang dari 3 kali, 2 subjek pindah rumah sakit, 3 subjek readmisi ke ICU dan 5 subjek pulang atas permintaan sendiri. Dengan demikian, total sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 280 subjek.

Dari 280 subjek tersebut, proporsi pasien perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Sebagian besar pasien memiliki skor *modified sequential organ failure assessment* (MSOFA) lebih dari 4. Selain itu,

sebagian besar pasien memiliki komorbiditas. Pasien yang memiliki indeks komorbiditas *Charlson* lebih dari 2 sebesar 22,1%, sedangkan pasien yang tidak memiliki komorbiditas sebesar 33,2% (Tabel 1). Pada Tabel 1 juga dapat dilihat bahwa pasien sebanyak 18,6% pasien memiliki riwayat diabetes. Selain itu, penggunaan insulin didapatkan pada 26,4% pasien dan angka hipoglikemia sebesar 5%. Separuh pasien yang mengalami hipoglikemia menggunakan insulin. Karakteristik subjek secara lebih lengkap dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian (n = 280)

Karakteristik Subjek	Hasil
Usia (tahun), median (rentang)	51 (18-86)
Jenis kelamin laki-laki, n (%)	138 (49,3)
Diabetes melitus, n (%)	52 (18,6)
Steroid, n (%)	73 (26,1)
Diagnosis admisi medis, n (%)	83 (29,6)
Skor MSOFA, median (rentang)	5 (0-15)
Skor MSOFA $> 4$ , n (%)	173 (61,8)
Indeks komorbiditas <i>Charlson</i> , median (rentang)	2 (0-7)
Indeks komorbiditas <i>Charlson</i> $> 2$ , n (%)*	62 (22,1)
Glukosa admisi (mg/dL), median (rentang)	168 (53-661)
Rerata glukosa 72 jam (mg/dL), median (rentang)	158,5 (86,2-319,5)
MAG, median (rentang)	3,3 (0,1-22,5)
Simpang baku glukosa, median (rentang)	38,3 (1,5-194,5)
Hipoglikemia, n (%)	14 (5,0)
Rerata glukosa $> 180$ mg./dL, n (%)	87 (31,1)
Insulin, n (%)	74 (26,4)
Jumlah pemeriksaan glukosa, median (rentang)	5 (3-28)
Diagnosis awal perawatan ICU, n (%)	
Pascabedah	130 (46,4)
Gagal nafas	64 (22,9)
Gagal sirkulasi	33 (11,8)
Perdarahan intracranial	15 (5,3)
Stroke	12 (4,3)

\*Indeks *Charlson* adalah metode prediktor mortalitas dengan memperhitungkan jumlah komorbiditas. Indeks *Charlson*  $> 2$  dianggap mewakili pasien dengan risiko mortalitas tinggi yaitu lebih dari 50%

Hasil penelitian ini menunjukkan proporsi mortalitas terbesar terdapat pada MAG kuartil 4 (49,3%) dibandingkan kuartil 1 dan perbedaan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,001$ ), sedangkan proporsi mortalitas MAG kuartil 2 dan 3 tidak berbeda dengan kuartil 1. Selain itu, hasil penelitian ini menunjukkan proporsi mortalitas terbesar terdapat pada simpang baku glukosa kuartil 4 (47,1%) dibandingkan kuartil 1 dan perbedaan ini bermakna secara statistik ( $p = 0,005$ ). Namun demikian, proporsi mortalitas simpang baku glukosa kuartil 2 dan 3 tidak berbeda dengan kuartil 1 (Tabel 2).

**Tabel 2.** Hubungan MAG dan simpang baku glukosa dengan mortalitas ICU

Variabel	Mortalitas		OR (IK 95%)	p
	Ya, N (%)	Tidak, N (%)		
Perubahan MAG				
Kuartil 1	13 (18,6)	57 (81,4)	Pembanding	
Kuartil 2	19 (27,1)	51 (72,9)	1,63 (0,73-3,64)	0,227
Kuartil 3	17 (23,9)	54 (76,1)	1,38 (0,61-3,11)	0,436
Kuartil 4	34 (49,3)	35 (50,7)	4,26 (1,98-9,15)	0,000
Simpang baku glukosa				
Kuartil 1	17 (24,3)	53 (75,7)	Pembanding	
Kuartil 2	14 (20,0)	56 (80,0)	0,78 (0,35-1,74)	0,541
Kuartil 3	19 (27,1)	51 (72,9)	1,16 (0,54-2,48)	0,699
Kuartil 4	33 (47,1)	37 (52,9)	2,78 (1,35-5,71)	0,005

**Tabel 3.** Jumlah dan proporsi mortalitas ICU per kelompok rerata glukosa dan kuartil MAG

Rerata glukosa (mg/dL)	MAG (mg/dL/jam), N (%)			
	Kuartil 1 <1,3	Kuartil 2 1,3-3,3	Kuartil 3 3,3-8,1	Kuartil 4 >8,1
<140	12/46 (26,1)	9/31 (29,0)	2/11 (18,2)	2/4 (50,0)
140-180	1/22 (4,5)	6/26 (23,1)	7/37 (18,9)	8/16 (50,0)
>180	0/0	4/13 (30,8)	8/23 (34,8)	24/49 (49,0)

**Tabel 4.** Jumlah dan proporsi mortalitas ICU per kelompok rerata glukosa dan kuartil simpang baku glukosa

Rerata glukosa (mg/dL)	Simpang baku Glukosa (mg/dL), N (%)			
	Kuartil 1 <22,7	Kuartil 2 22,7-38,3	Kuartil 3 38,3-59,0	Kuartil 4 >59,0
<140	14/54 (25,9)	6/23 (26,1)	4/13 (30,8)	1/2 (50,0)
140-180	1/13 (7,7)	6/34 (17,6)	10/37 (27,0)	5/17 (29,4)
>180	2/3 (66,7)	2/13 (15,4)	5/20 (25,0)	27/51 (52,9)

Sebelum masuk ke analisis multivariat, dilakukan analisis bivariat antara variabel perancu yaitu skor MSOFA, indeks komorbiditas *Charlson*, hipoglikemia dan hiperglikemia terhadap mortalitas ICU. Analisis bivariat menunjukkan peningkatan risiko mortalitas pada pasien dengan skor MSOFA lebih dari 4 ( $p=0,000$ ), pasien yang pernah mengalami hipoglikemia ( $p=0,001$ ) dan memiliki rerata glukosa lebih dari 180 mg/dL ( $p=0,04$ ) (Tabel 5). Namun demikian, tidak terdapat perbedaan proporsi mortalitas bermakna antara pasien dengan indeks *Charlson* lebih dari 2.

Variabel yang dimasukkan ke dalam analisis multivariat yaitu skor MSOFA, hipoglikemia dan rerata glukosa. Berdasarkan hasil analisis multivariat dengan regresi logistik, didapatkan nilai *fully adjusted odds ratio* antara pasien dengan MAG kuartil 4 dan simpang baku glukosa kuartil 4 dengan mortalitas ICU dengan penambahan variabel perancu. *Fully adjusted odds ratio* untuk MAG adalah 3,34 (IK 95% 1,08-10,31) dan untuk simpang baku glukosa adalah 0,90 (IK 95% 0,28-2,88) (Tabel 6).

**Tabel 5.** Hubungan Skor MSOFA dan Indeks Komorbiditas Charlson dengan Mortalitas ICU

Variabel	P
MSOFA >4	0,000
Hipoglikemia	0,001
Hiperglikemia	0,04
Indeks Charlson >2	0,609

**Tabel 6.** *Crude OR* dan *Adjusted OR* dengan IK 95% MAG dan simpang baku glukosa terhadap mortalitas pada penambahan variabel perancu secara bertahap

Variabel	OR	IK 95%
MAG	<i>Crude OR</i>	4,26 1,98-9,15
	<i>Adjusted OR</i>	
	+ MSOFA	4,11 1,87-9,03
	+Hipoglikemia	3,47 1,55-7,76
Simpang baku glukosa	+Hiperglikemia	3,34 1,08-10,31
	<i>Crude OR</i>	2,78 1,35-5,71
	<i>Adjusted OR</i>	
	+ MSOFA	2,56 1,22-5,39
	+ Hipoglikemia	2,22 1,03-4,80
	+ Hiperglikemia	0,90 0,28-2,88

## DISKUSI

Pada penelitian ini, didapatkan sebanyak 18,6% pasien memiliki diabetes. Hasil ini sedikit lebih tinggi dibandingkan kedua penelitian Leuven, dkk.<sup>17,18</sup> yang menemukan sebanyak 13,1% penyandang diabetes pada populasi pasien kritis ICU bedah dan 15,2% pada pasien ICU medis. Sebanyak 43,6% pasien memiliki nilai glukosa lebih dari 180 mg/dL saat admisi dan 33,9% pasien memiliki nilai glukosalebih dari 200 mg/dL saat admisi. Temuan ini lebih tinggi daripada penelitian Leuven, dkk.<sup>17</sup> yang menemukan pasien dengan glukosa admisi lebih dari 200 mg/dL sebesar 11,7% pada pasien ICU bedah. Glukosa saat admisi pada penelitian ini memiliki kemungkinan tidak mencerminkan nilai glukosa saat pasien mengalami penyakit kritis karena admisi pasien ke unit intensif dapat terhambat akibat berbagai hal, salah satunya ketersediaan tempat.

Rerata glukosa darah 72 jam pertama pada penelitian ini adalah 165,1 (SB 2,7) mg/dL dan rerata simpang baku glukosa 43,53 (SD 1,5) mg/dL. Angka ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan penelitian Egi, dkk.<sup>28</sup> yang menemukan rerata glukosa 144,14 (SD 36,04) mg/dL dan rerata simpang baku glukosa 30,63 (SD 23,42) mg/dL. Walaupun lebih tinggi daripada penelitian lain, rerata glukosa darah pada penelitian ini masih berada dalam kisaran target pengendalian glukosa menurut rekomendasi *American Diabetes Association* (ADA) yaitu 140-180 mg/dL.<sup>29</sup> Namun demikian, jumlah pasien yang memiliki rerata glukosa dalam kisaran target ADA hanya 36,8%.

Angka mortalitas ICU pasien kritis pada penelitian ini sebesar 29,6%, yaitu 48,2% pada pasien medis dan 21,8% pada pasien bedah. Angka mortalitas ini lebih tinggi

daripada penelitian Leuven, dkk.<sup>17,18</sup> yang menemukan mortalitas pasien ICU medis sebesar 34,7% dan pasien ICU bedah sebesar 6,3%. Perbedaan angka mortalitas ini dapat disebabkan oleh derajat berat penyakit saat pasien masuk ke ICU. Pada penelitian ini, jumlah pasien dengan skor MSOFA lebih dari 4 mencapai 61,8% secara keseluruhan, yaitu 75,9% pada pasien medis dan 55,8% pada pasien bedah. Proporsi mortalitas pada pasien dengan skor MSOFA lebih dari 4 adalah 38,2%, sedangkan pasien dengan skor MSOFA kurang dari 4 sebanyak 15,9%. Hal ini hampir sama dengan penelitian Halim, dkk.<sup>30</sup> yang menemukan bahwa pasien dengan skor MSOFA lebih dari 4 memiliki risiko kematian relatif 2 kali lebih besar dibandingkan pasien dengan skor MSOFA maksimal 4.

Hubungan MAG dengan mortalitas pasien kritis telah diteliti oleh Hermanides, dkk.<sup>31</sup> secara kohort retrospektif pada 5.728 pasien ICU campuran. Kriteria eksklusi yang ditetapkan penelitian pada ini sama dengan penelitian tersebut, yaitu pasien dengan jumlah pemeriksaan glukosa kurang dari 3, pasien dengan status DNR, dan readmisi. Pemeriksaan glukosa pada penelitian Hermanides, dkk.<sup>31</sup> berasal dari darah arteri. Sementara itu, Sechterberger, dkk.<sup>32</sup> melakukan penelitian kohort retrospektif pada 10.320 pasien ICU campuran yang dibagi menurut kuartil MAG. Pada penelitian tersebut, protokol pengendalian glukosa pasien sejak 2004-2009 dilakukan dengan target glukosa 70-126 mg/dL dan sejak tahun 2009-2011 target glukosa 90-162 mg/dL, memiliki kriteria eksklusi berupa readmisi, pasien dengan *withholding care policy* dan pasien dengan jumlah pemeriksaan glukosa kurang dari 3, serta sampel pemeriksaan berasal dari darah arteri. Sampel, kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini hampir sama dengan kedua penelitian terdahulu. Perbedaannya adalah pada ras sampel, yaitu pada penelitian ini tidak terdapat keseragaman sampel darah yang digunakan untuk pemeriksaan glukosa dan tidak terdapat protokol pengendalian glukosa darah yang seragam. MAG pada penelitian ini adalah MAG pada 72 jam pertama, sedangkan kedua penelitian terdahulu meneliti MAG selama perawatan di ICU.

Median MAG pada penelitian ini adalah 3,30 mg/dL/jam. Angka ini lebih rendah daripada median MAG penelitian Hermanides, dkk.<sup>31</sup> yaitu 10,8 mg/dL/jam dan Sechterberger, dkk.<sup>32</sup> yaitu 10,1 mg/dL/jam pada pasien non-diabetes melitus dan 13,7 mg/dL/jam pada pasien diabetes melitus. Pada penelitian ini, didapatkan nilai Q1 dan Q3 masing-masing sebesar 1,3 mg/dL/jam dan 8,1 mg/dL/jam. Angka ini juga berbeda dengan penelitian Hermanides, dkk.<sup>31</sup> yang mendapatkan Q1 7,1 mg/dL/jam

dan Q3 15,8 mg/dL/jam serta penelitian Sechterberger, dkk.<sup>32</sup> yang mendapatkan Q1 6,7 mg/dL/jam dan Q3 14,8 mg/dL/jam. Perbedaan angka MAG ini dapat disebabkan oleh perbedaan jumlah pemeriksaan glukosa darah. Median pemeriksaan glukosa darah pada kuartil 1 adalah 4 (3-7), sedangkan pada kuartil 4 adalah 14 (4-28). Pada kuartil 1, 55% subjek memiliki jumlah pemeriksaan glukosa 4 kali dalam 72 jam dan 32% subjek memiliki jumlah pemeriksaan glukosa 3 kali dalam 72 jam. Sementara pada kuartil 4, 72% subjek memiliki jumlah pemeriksaan glukosa di atas 11 kali dalam 72 jam.

Median dan rentang jumlah pemeriksaan glukosa darah dalam 72 jam pertama pasien dengan glukosa admisi lebih dari 200 mg/dL, 181-200 mg/dL, 141-180 mg/dL, antara 61-140 mg/dL dan kurang dari 60 mg/dL masing-masing adalah 11 (3-28), 7 (3-28), 4 (3-21), 4 (3-21) dan 12 (9-15). Hal ini memperlihatkan bahwa frekuensi pemeriksaan glukosa terhadap pasien dengan glukosa admisi antara 140-180 mg/dL hampir sama dengan perlakuan terhadap pasien dengan glukosa admisi antara 60-140 mg/dL. Menurut ADA, pasien dengan glukosa >140 mg/dL sudah dikategorikan sebagai hiperglikemia yang memerlukan pemantauan lebih ketat. Frekuensi pemeriksaan glukosa pada penelitian ini meningkat pada pasien yang mengalami hipoglikemia atau hiperglikemia lebih dari 200 mg/dL saat admisi. Frekuensi pemeriksaan glukosa yang lebih jarang akan membuat fluktuasi glukosa darah tidak terlihat dan MAG terlihat kecil. Hal ini sesuai dengan penelitian Harmsen, dkk.<sup>33</sup> pada 1.359 pasien ICU campuran yang mendapatkan bahwa MAG akan meningkat dengan peningkatan frekuensi pemeriksaan glukosa darah.

Berdasarkan hasil analisis bivariat didapatkan bahwa proporsi mortalitas tertinggi terletak pada MAG kuartil 4 yaitu >8,1 mg/dL/jam dibandingkan dengan MAG kuartil 1 yaitu <1,30 mg/dL/jam dengan OR 4,26 (1,98-9,15) (Tabel 2). Temuan ini hampir sama dengan penelitian Hermanides, dkk.<sup>31</sup> yang menemukan proporsi mortalitas tertinggi terletak pada MAG kuartil 4 yaitu >15,8 mg/dL/jam dengan OR 12,4 (IK 95% 3,2-47,9) dibandingkan dengan MAG kuartil 1 yaitu <7,1 mg/dL/jam. Sementara itu, pada penelitian ini menemukan proporsi mortalitas kuartil 2 dan 3 lebih tinggi daripada kuartil 1, namun tidak bermakna secara statistik. Temuan ini hampir sama dengan penelitian Sechterberger, dkk.<sup>32</sup> yang menemukan bahwa proporsi mortalitas kuartil 2 (6,7-10,1 mg/dL/jam) dan 3 (10,1-14,7 mg/dL/jam) lebih tinggi daripada kuartil 1 dan perbedaan tersebut bermakna secara statistik. Perbedaan kemaknaan secara statistik disebabkan oleh perbedaan nilai Q1, Q2 dan Q3 yang cukup besar antara penelitian ini



dengan penelitian Sechterberger.

Setelah dilakukan *adjustment* terhadap faktor perancu yaitu skor MSOFA, hipoglikemia dan hiperglikemia, maka didapatkan *adjusted* OR 3,34 (IK 95% 1,08-10,31) (Tabel 6). Sechterberger, dkk.<sup>32</sup> menemukan *adjusted* OR MAG pada pasien non-diabetes melitus adalah 1,69 (IK 95% 1,2-2,4;  $p=0,001$ ).<sup>32</sup> Namun, kedua temuan OR ini tidak dapat dibandingkan karena perbedaan nilai Q1 dan Q3 yang cukup besar.

Penelitian ini mendapatkan bahwa kuartil 1 dan 2 didominasi oleh subjek dengan rerata glukosa kurang dari 140 mg/dL (65,7% dan 44,3%), kuartil 3 didominasi oleh subjek dengan rerata glukosa 140-180 mg/dL (52,1%, dan kuartil 4 didominasi oleh subjek dengan rerata glukosa di atas 180 mg/dL (71%). Secara teoritis, MAG tidak mencerminkan kadar glukosa absolut dan rerata glukosa. Namun, temuan ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan rerata glukosa tinggi memiliki MAG yang tinggi pula.

Tabel 3 menunjukkan bahwa proporsi mortalitas tertinggi terletak pada kelompok pasien dengan MAG kuartil 4. Pada kuartil tersebut, proporsi mortalitas pada tiap kelompok rerata glukosa hampir sama. Hal ini berbeda dengan penelitian Hermanides, dkk.<sup>31</sup> yang menemukan proporsi mortalitas tertinggi pada kelompok pasien dengan MAG kuartil 4 ( $>15,8$  mg/dL/jam) dan rerata glukosa kuartil 4 ( $>160,1$  mg./dL). Tabel 3 juga menunjukkan bahwa pada kelompok pasien dengan rerata glukosa di dalam kisaran target ADA, proporsi mortalitas pada MAG kuartil 4 lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang memiliki MAG kuartil 1, 2 dan 3 (50% vs 16,47%;  $p=0,002$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian Risso, dkk.<sup>24</sup>, Quagliaro, dkk.<sup>25,26</sup> dan Piconi, dkk.<sup>27</sup> yang menunjukkan bahwa kelompok sel yang dipajankan pada hiperglikemia intermiten memiliki jumlah apoptosis, produk oksidatif dan mediator inflamasi lebih tinggi daripada sel yang dipajankan pada hiperglikemia konstan. Sementara itu, median lama perawatan ICU pada kuartil 1 adalah 6 (3-48) dan pada kuartil 4 adalah 4 (3-34). Perbedaan lama rawat antara kuartil 1 dan kuartil 4 tidak bermakna secara statistik ( $p=0,24$ ).

Hubungan simpang baku glukosa dengan mortalitas pasien kritis telah diteliti sebelumnya, antara lain oleh Hermanides, dkk.<sup>31</sup>, Waeschle, dkk.<sup>34</sup>, Egi, dkk.<sup>28</sup>, Ali, dkk.<sup>35</sup> dan Krinsley, dkk.<sup>36</sup> Waeschle, dkk.<sup>34</sup> melakukan penelitian prospektif pada 191 pasien sepsis di ICU campuran dan melakukan terapi intensif insulin dengan target glukosa darah 80-140 mg/dL. Egi, dkk.<sup>28</sup> melakukan penelitian kohort retrospektif pada 7.049 pasien ICU campuran dan meneliti simpang baku glukosa selama perawatan di ICU dan tidak ada batasan minimal pemeriksaan glukosa serta sampel

readmisi tidak dieksklusi. Ali, dkk.<sup>35</sup> melakukan penelitian kohort retrospektif pada 1.246 pasien sepsis di ICU dengan kriteria eksklusi usia  $<18$  tahun, dirawat di rumah sakit  $<24$  jam dan readmisi ke rumah sakit. Metode pemeriksaan darah pada penelitian tersebut adalah vena dan kapiler.<sup>5</sup> Krinsley, dkk.<sup>36</sup> melakukan penelitian kohort retrospektif terhadap 3250 pasien ICU bedah dengan kriteria inklusi yaitu memiliki minimal 3 pemeriksaan glukosa darah dari vena dengan nilai pemeriksaan glukosa darah kapiler dieksklusi. Kriteria eksklusi pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian terdahulu. Perbedaannya terletak pada jenis darah yang digunakan untuk pemeriksaan glukosa dan kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua pasien kritis, sedangkan beberapa penelitian terdahulu mengambil subjek pasien sepsis.

Pada pengelompokan berdasar rerata glukosa selama 72 jam pertama (Tabel 4), simpang baku glukosa kuartil 4 memiliki proporsi mortalitas lebih besar daripada kuartil 1 pada kelompok rerata glukosa di bawah 140 mg/dL dan di antara 140-180 mg/dL. Walaupun tidak bermakna secara statistik, namun hal ini menunjukkan bahwa simpang baku glukosa memiliki dampak negatif terhadap mortalitas pada kelompok rerata tersebut. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Krinsley, dkk.<sup>36</sup> yang mendapatkan bahwa proporsi mortalitas pada simpang baku glukosa kuartil atas selalu lebih tinggi daripada kuartil bawah pada setiap kelompok rerata glukosa.

Berbeda dengan penelitian Waeschle, dkk.<sup>34</sup> yang mendapatkan proporsi mortalitas pasien dengan simpang baku glukosa lebih dari 20 mg/dL sebesar 24% dan pasien dengan simpang baku glukosa kurang dari 20 mg/dL sebesar 2,5%, penelitian ini mendapatkan proporsi mortalitas pada pasien dengan simpang baku glukosa lebih dari 20 mg/dL adalah 27,7%. Sementara itu, pada pasien dengan simpang baku glukosa kurang dari 20 mg/dL adalah 21,7%. Perbedaan hasil ini dapat disebabkan oleh perbedaan metode penelitian. Waeschle, dkk.<sup>34</sup> melakukan terapi insulin intensif pada seluruh sampel, sedangkan penelitian ini tidak melakukan intervensi pengendalian glukosa. Selain itu, pengendalian glukosa pada penelitian ini tidak menggunakan protokol yang seragam.

Hasil analisis mendapatkan nilai *adjusted* OR simpang baku glukosa adalah 0,90 (IK 95% 0,28-2,88). Hal ini sama dengan penelitian Krinsley, dkk.<sup>32</sup> yang menemukan bahwa skor APACHE II dan SOFA merupakan perancu hubungan simpang baku glukosa terhadap mortalitas. Nilai OR tersebut menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan risiko mortalitas antara subjek dengan simpang baku glukosa 72 jam pertama kuartil 1 dan 4. Hal ini berbeda

dengan penelitian lain yang menemukan perbedaan yang bermakna antara kuartil 1 dan 4. Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan frekuensi pemeriksaan glukosa, perbedaan perlakuan terhadap perubahan nilai glukosa dan perbedaan metode, yaitu penelitian lain menggunakan simpang baku glukosa selama perawatan.

Kelebihan penelitian ini adalah fokusnya terhadap variabilitas glukosa. Penelitian pada pasien kritis yang sudah dilakukan di RSCM berfokus pada nilai glukosa absolut maupun rerata glukosa selama perawatan, sementara variabilitas glukosa telah terbukti secara *in vivo* berdampak buruk terhadap sel. Sementara itu, kekurangan penelitian ini adalah adanya bias seleksi. Tidak lengkapnya rekam medis pasien menyebabkan tidak semua pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi dapat dimasukkan dalam penelitian. Pada penelitian ini juga terdapat bias informasi yang diakibatkan oleh kemungkinan ketidaklengkapan penulisan diagnosis pada rekam medis unit intensif. Informasi mengenai lama menderita diabetes, kadar HbA<sub>1c</sub> dan riwayat konsumsi obat hipoglikemik oral atau insulin juga tidak diketahui. Tidak adanya informasi tersebut menyebabkan peneliti tidak dapat membedakan pasien diabetes yang memiliki kendali glukosa buruk dengan pasien diabetes yang memiliki kendali glukosa baik namun mengalami perburukan akibat penyakit akut. Terdapat pula bias instrumentasi akibat tidak ada keseragaman alat pemeriksaan glukosa, waktu pemeriksaan dan jenis darah yang digunakan untuk pemeriksaan.

## SIMPULAN

Proporsi mortalitas pasien dengan MAG tinggi lebih besar daripada pasien dengan MAG sangat rendah. Sementara itu, proporsi mortalitas pasien dengan simpang baku glukosa tinggi lebih besar daripada pasien dengan simpang baku glukosa sangat rendah. Namun demikian, perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lain untuk mengetahui berapa interval waktu pemeriksaan glukosa darah yang optimal pada pasien kritis. Diperlukan protokol pemeriksaan dan pengendalian glukosa di ICU yang dapat diterapkan oleh semua disiplin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA. Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care*. 2013;17(2):R81.
- Data Registrasi Pasien ICU Dewasa dan HCU Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo 2010-2012.
- Friedrich JO, Wilson G, Chant C. Long-term outcomes and clinical predictors of hospital mortality in very long stay intensive care unit patients: a cohort study. *Crit Care*. 2006;10(2):R59.
- Williams TA, Dobb GJ, Finn JC, Webb SA. Long-term survival from intensive care: a review. *Intensive Care Med*. 2005;3(10):1306-15.
- Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med*. 2009;4(9):E7-14.
- Leite SA, Locatelli SB, Niece SP, Oliveira AR, Tockus D, Tosin T. Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:49.
- Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3001-9.
- Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine*. 2012;57:136-42.
- Zozulinska D, Majchrzak A, Sobieska M, Wiktorowicz K, Wierusz-Wysocka B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia*. 1999;42(1):117-8.
- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26(3-4):259-65.
- Alba-Loureiro TC, Munhoz CD, Martins JO, Cerchiaro GA, Scavone C, Curi R, et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(8):1037-44.
- Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, Limana F, Safai B, Nadal-Ginard B, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. *Diabetes*. 2001;50(10):2363-75.
- Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med*. 2007;262(2):157-72.
- Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 2003;89(5):512-6.
- Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1289-97.
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1471-8.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44.
- Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2010;137(3):544-51.
- Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180(8):821-7.
- Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154(4):268-82.
- Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(4):583-93.
- Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(5):E924-30.
- Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role

- of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 2003;52(11):2795-804.
26. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis*. 2005;183(2):259-67.
27. Piconi L, Quagliaro L, Da Ros R, Assaloni R, Giugliano D, Esposito K, et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly(ADP-ribose) polymerase. *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1453-9.
28. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006;105(2):244-52.
29. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-31.
30. Halim DA, Murni TW, Redjeki IS. Comparison of Apache II, SOFA, and Modified SOFA scores in predicting mortality of surgical patients in intensive care unit at dr Hasan Sadikin General Hospital. *Crit Care Shock*. 2009;12(4):157-69.
31. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(3):838-42.
32. Sechterberger MK, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, de Vries JH. The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013;17:R52.
33. Harmsen RE HF, Spronk PE, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Blood glucose variability, measured as mean absolute glucose, strongly depends on the frequency of bloodglucose level measurements. *Crit Care*. 2011;15(suppl 1):392.
34. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care*. 2008;12(5):R129.
35. Ali NA, O'Brien JM, Jr., Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2316-21.
36. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3008-13.