

Artikel asli

**PERANAN TERAPI INSULIN INTENSIF
TERHADAP INTERLEUKIN-6 (IL-6) DAN LUARAN KLINIK
PADA PENDERITA KRITIS DENGAN HIPERGLIKEMIA**

Made Wiryana

Bagian/SMF Ilmu Anestesi dan Reanimasi FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: wiryana_made@yahoo.com

ABSTRACT

THE ROLE OF INTENSIVE INSULIN THERAPY ON INTERLEUKIN-6 (IL-6) AND CLINICAL OUTCOME
IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH HIPERGLYCEMIA

Hiperglycemia and insulin resistance are common in critically ill patients, even that have not previously had diabetes. Though it has been reported that pronounced hyperglycemia may lead to complications in such patients and cause of reactive oxygen species (ROS) production, although data from controlled trial are still lacking. The debatable issue focused on whether intensive insulin therapy to normalized blood glucose improves prognosis. The debate is mainly about the time to start therapy, and target of blood glucose level. The main purpose of this research is to know the different between intensive insulin therapy and conventional insulin therapy on decreases of cytokine production (IL-6), increase of albumin level and event of systemic inflammatory respons syndrome (SIRS). The design of this study is randomized pre and post control group design involving 40 adult patients that admitted to the ICU Sanglah hospital Denpasar. They were randomly assigned to receive intensive insulin therapy in which blood glucose at the level between 80 – 110 mg/dL or conventionl insulin therapy in which insulin therapy start if the blood glucose level exceed 215 mg/dL and blood glucose maintained at the level between 180 – 200 mg/dL. The results of this study showed that: (1) Significant decrease of IL-6 level (10.25 vs 2.02; $p=0.023$); (2) Significant increase of albumin level (0.62 vs 0.22); (3) Significant decrease of SIRS (10 % vs 45%, $p=0.000$) on intensive insulin therapy group compare to the conventional insulin therapy group. Conclusions of this study is that the increase insulin dose as well as intensive insulin therapy can maintain blood glucose level at the level normoglycaemia between 80-110 mg/dL faster compare to the conventional insulin therapy. On the otherhand, interleukin-6 decreases cause of decreases ROS production and anti inflammatory effect of insulin. Intensive insulin therapy can increase albumin level and decrease of SIRS event on hyperglycemia in critically ill ICU patients compare to the conventional insulin therapy.

Keywords: hyperglycemia, intensive insulin therapy, critically ill patients, pro-inflammatory cytokine, albumin, SIRS

PENDAHULUAN

Hiperqlikemia adalah suatu keadaan dimana hasil pemeriksaan kadar gula darah puasa penderita di atas 110 mg/dL serta kadar gula darah setelah 2 jam pp (*post prandial*) di atas 140 mg/dL.^{1,3} Karbohidrat merupakan sumber glukosa dan penghasil kalori utama yang

digunakan oleh semua sel tubuh manusia dalam proses metabolisme untuk menghasilkan energi.²⁻⁴ Namun apabila kadar gula darah dalam jumlah yang berlebihan/ hiperqlikemia merupakan faktor resiko meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderita kritis yang dirawat di ICU.

Hiperqlikemia sampai saat ini angka kejadiannya

masih cukup tinggi baik di negara berkembang maupun negara maju.^{3,4} Penderita kritis/*critically ill patients* yang dirawat di instalasi rawat intensif (ICU) cenderung mengalami hiperglikemia, yang disebut *stress diabetes* atau *newly diabetes*. Hal ini disebabkan oleh karena terjadinya pelepasan hormon-hormon anti regulasi seperti epinefrin, nor-epinefrin, katekolamin dan glukagon.^{2,5,7}

Hiperglikemia dapat meningkatkan senyawa oksigen reaktif (ROS) melalui proses enzimatik yaitu melalui reaksi oksidasi dan fosforilasi (*ox-phos*) serta reaksi ADPH – *Oxidase*. Di samping itu dapat melalui proses non-enzimatik dengan cara membentuk *gluco oxidant* dan proses *glycation*.⁶⁻⁸ Telah lama diketahui bahwa ada hubungan yang erat antara hiperglikemia dan gangguan fungsi imun terutama infeksi.⁹⁻¹¹ Kelainan primer hubungan ini adalah karena adanya disfungsi dari sel fagosit, sehingga tubuh sangat rentan terhadap invasi kuman.^{7,12,13,20} Senyawa oksigen reaktif (ROS) yang terjadi pada hiperglikemia akan mengaktivasi faktor transkripsi *Nuclear Factor-κB* (NF-κB) yang memicu produksi mediator dan sitokin inflamasi seperti TNF-α dan IL-1 yang merupakan *proximal cytokin*. Sitokin-sitokin inflamasi tersebut mempunyai efek otokrin dan parakrin akan dapat memicu produksi sitokin lainnya seperti IL-6, sehingga terjadi proses kaskade inflamasi secara sistemik.^{14-16,24} Inflamasi yang terjadi dapat mengakibatkan penurunan produksi albumin di hati serta peningkatan permeabilitas endotel sehingga terjadi kebocoran terhadap protein plasma seperti albumin.^{17,18,26}

Insulin merupakan obat anti diabetes yang dianggap paling rasional saat ini, oleh karena mempunyai efek anabolik, namun ditengarai masih sering menimbulkan komplikasi serius seperti hipoglikemia.^{5,13,19,20} Studi tentang penanganan dan pengobatan hiperglikemia, khususnya penyakit diabetes, baik secara per oral maupun intra vena sudah sangat banyak dilakukan. Namun hasilnya secara empiris dirasakan masih belum maksimal.²⁰⁻²² Di samping hal

tersebut diatas, masih terjadi perdebatan mengenai kadar gula darah yang harus dicapai dengan terapi insulin. Banyak studi melaporkan bahwa dengan mengendalikan gula darah secara ketat akan dapat memperbaiki luaran klinik penderita hiperglikemia di rumah sakit.^{21-23,45} Sampai saat ini penderita kritis yang dirawat di ICU dengan hiperglikemia masih memakai prosedur standar, dimana disepakati pemberian terapi insulin baru diberikan apabila kadar glukosa darah $\geq 200 - 225$ mg/dL.^{16,22,45}

Peneliti pada penelitian ini membandingkan efektifitas pemberian terapi insulin intensif yaitu dengan menurunkan dan mempertahankan kadar gula darah pada level antara 80 – 110 mg/dL, dan terapi insulin konvensional yaitu dengan mempertahankan gula darah antara 180 – 200 mg/dL pada penderita kritis *non-surgical (medical critical illness)* dengan hiperglikemia yang dirawat di ICU.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan "*pre and post test control group design*" pada kelompok terapi insulin intensif dan kelompok terapi insulin konvensional. Penelitian ini dilakukan di ICU Rumah Sakit Sanglah Denpasar dan melibatkan 40 pasien kritis dengan hiperglikemia. Adapun kriteria inklusi pasien yang diikuti dalam penelitian ini adalah penderita sakit kritis *non-surgical* dengan APACHE II Score 10-22, kelamin: laki dan perempuan, umur: dewasa 21-60 tahun dan bersedia menjadi subyek penelitian dengan menanda tangani *informed consent* yang dilakukan oleh penderita sendiri atau keluarga/wali.

Sampel diambil secara *stratified random*, kemudian masing-masing strata dilakukan random lagi dengan cara *permuted block*, kemudian dikelompokkan menjadi kelompok terapi insulin intensif dan kelompok terapi insulin konvensional, dan masing-masing berjumlah 20 orang penderita.

Pada saat masuk ICU dilakukan pemeriksaan laboratorium dasar secara lengkap dan pemeriksaan IL-6 menggunakan darah tanpa *anti coagulant* sebanyak 9-10 cc. Pemeriksaan IL-6 dan kadar albumin dilakukan sebelum terapi insulin dan hari ke tujuh setelah terapi insulin pada kedua kelompok. Pemantauan gejala klinis dan laboratoris terhadap gejala *systemic inflammatory respons syndrome* (SIRS) dilakukan tiap hari. Pemeriksaan IL-6 dilakukan dengan metode Eliza mempergunakan *Quatikine kit*. Pemeriksaan gula darah dilakukan setiap 1-2 jam untuk menyesuaikan titrasi terapi insulin, dengan metode *hexokinase* dengan alat *Beckman Coulter CX7*. Selanjutnya untuk pemantauan gula darah di ICU menggunakan *Medisafe Reader* dari Pabrik Terumo Jepang yang sudah di setarakan. Drip insulin menggunakan alat *Syringe Pump Perfusor Compact* dari B. Braun Jerman dan spuit 50 cc dari Terumo Jepang, dilarutkan dengan cairan NaCl 0,9 %, dimana 1 cc larutan setara dengan dosis 1 Unit insulin. Pemberian insulin pada kelompok terapi insulin intensif, dimulai apabila kadar gula darah pada level > 140 mg/dL, dengan dosis 1-4 IU/jam. Kemudian diperiksa tiap 1-2 jam sehingga mencapai kadar normal/normoglikemia (80-110 mg/dL). Sedangkan terapi insulin konvensional, diberikan apabila hasil gula darah sewaktu pada level > 225 mg/dL, dengan dosis 1-4 IU/jam. Kemudian gula darah diperiksa tiap 1-2 jam, kadar gula darah dipertahankan antara 185-200 mg/dL. Selanjutnya sebagai variabel tergantung yang diukur pada kedua kelompok adalah penurunan pelepasan mediator inflamasi (yang diperiksa adalah IL-6) dan luaran klinik terhadap kadar albumin dan kejadian SIRS.

Hasil data penelitian kemudian dianalisis menggunakan analisis homogenitas dengan uji Levene dan analisis normalitas dengan uji Kolmogorov Smirnov test dengan batas kemaknaan $p > 0,05$. Analisis perbedaan rerata penurunan IL-6 dan peningkatan albumin sebelum dan sesudah dilakukan pemberian terapi insulin dengan uji *Student's t-test* dengan batas

kemaknaan $p < 0,05$. Sedangkan analisis terhadap kejadian SIRS pada kedua kelompok dilakukan dengan uji Fisher's *exact test* dengan batas kemaknaan $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik subjek terlihat pada tabel 1. Dari data pada tabel tersebut didapatkan bahwa data pada kedua kelompok sebelum diberikan perlakuan berdistribusi secara normal, dan pada hasil analisis uji t-test, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) sehingga dapat dibandingkan antara kedua kelompok tersebut.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	Terapi insulin intensif (n=20) (rerata ± SD)	Terapi insulin konvensional (n=20) (rerata ± SD)	p
Jenis			
Kelamin : L	13	9	0,537
: P	7	11	
Umur (tahun)	45,250 ± 14,0294	1,850 ± 13,804	0,318
Nilai			
APACHE II	17,300 ± 2,849	16,900 ± 2,614	0,646
Glukosa			
<i>pre-test</i>	214,700 ± 48,043	224,150 ± 66,293	0,609
IL-6 <i>pre-test</i>	23,218 ± 9,636	20,352 ± 10,172	0,366
Albumin			
<i>pre-test</i>	2,755 ± 0,584	2,836 ± 0,436	0,624

Dari analisis uji t-test terhadap penurunan nilai rerata kadar IL-6 (Δ IL-6) pada kedua kelompok (tabel 2), didapatkan perbedaan yang bermakna (10,25 vs 2,02; $p = 0,023$). Karena adanya penurunan kadar IL-6 sebelum dan sesudah dilakukan terapi insulin intensif maupun terapi insulin konvensional, maka untuk mengetahui apakah ada pengaruh dari kadar glukosa,

SOD, TNF α , albumin, pemberian terapi insulin dan nilai APACHE II *Score* terhadap Δ IL-6, dilakukan analisis *Univariate General Linear Model*. Dari data hasil analisis tersebut, tampak bahwa pemberian terapi dengan insulin juga berpengaruh terhadap produksi sitokin IL-6 ($p=0,037$).

Tabel 2. Kadar IL-6 pada kelompok terapi insulin intensif dan kelompok terapi insulin konvensional

IL-6	Terapi insulin intensif (n=20) (Rerata \pm SD)	Terapi insulin konvensional (n = 20) (Rerata \pm SD)	p
Sebelum perlakuan	23,218 \pm 9,636	20,352 \pm 10,172	0,336
Sesudah perlakuan	12,960 \pm 7.814	18,329 \pm 7,114	0,001
Δ IL-6	10,258 \pm 11,171	2,023 \pm 10,758	0,023

Hasil pemeriksaan kadar albumin serum pada kelompok terapi insulin intensif sebelum perlakuan (*pre-test*) adalah 2,75 \pm 0,58 mg/dL, sedangkan pada kelompok terapi insulin konvensional adalah 2,83 \pm 0,43 mg/dL (tabel 3). Setelah diberikan perlakuan dengan terapi insulin maka hasil pemeriksaan pada hari ke tujuh didapatkan hasil kadar albumin *post-test* pada kelompok terapi insulin intensif adalah 3,38 \pm 0,40 mg/dL, sedangkan kadar albumin pada kelompok terapi insulin konvensional *post-test* adalah 3,06 \pm 0,32 mg/dL. Pada analisis *paired samples test*, terdapat peningkatan yang bermakna baik pada kelompok terapi insulin intensif ($p=0,001$), maupun pada kelompok terapi insulin konvensional ($p=0,001$). Analisis uji t terhadap kadar albumin setelah (*post test*) diberikan terapi insulin pada kedua kelompok, terdapat perbedaan yang bermakna

($p=0,009$). Sedangkan analisis uji t terhadap peningkatan nilai rerata albumin (Δ albumin) pada kedua kelompok didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok terapi insulin intensif bila dibandingkan dengan kelompok terapi insulin konvensional (0,62 vs 0,22; $p=0,001$).

Tabel 3. Kadar albumin pada kelompok terapi intensif dan kelompok terapi insulin konvensional

Albumin	Terapi insulin intensif (n=20) (Rerata \pm SD)	Terapi insulin konvensional (n = 20) (Rerata \pm SD)	p
Sebelum perlakuan	2,755 \pm 0,584	2,836 \pm 0,436	0,624
Sesudah perlakuan	3,380 \pm 0,403	3,060 \pm 0,321	0,009
Δ Albumin	0,625 \pm 0,344	0,224 \pm 0,244	0,001

Dari data penelitian selanjutnya didapatkan kejadian SIRS (tabel 4) pada kelompok terapi insulin intensif adalah 2 orang (10 %) sedangkan pada kelompok terapi insulin konvensional adalah 9 orang (45 %). Setelah dilakukan analisis dengan *Fisher's Exact Test*, terdapat perbedaan yang signifikan terhadap penurunan terjadinya SIRS pada kelompok terapi insulin intensif dibandingkan dengan terapi insulin konvensional ($p=0,001$).

Tabel 4. Kejadian SIRS kelompok terapi insulin intensif dan kelompok terapi insulin konvensional

	SIRS		Total
	Ya	Tidak	
Terapi insulin intensif	2	9	18
Terapi insulin konvensional	9	11	20
Total	11	29	40

Dari data di atas, dilakukan analisis dengan Fisher's exact test terhadap estimasi resiko terjadinya SIRS pada kelompok terapi insulin intensif dan kelompok terapi insulin konvensional (tabel 5). Hasil dari analisis tersebut didapatkan rasio odds pada terjadinya SIRS pada kedua kelompok adalah 0,136 dengan interval kepercayaan 0,025-0,748. Sedangkan resiko relatif terjadinya SIRS pada kedua kelompok adalah 0,222 dengan interval kepercayaan 0,055-0,902.

Tabel 5. Estimasi resiko terjadinya SIRS pada kelompok terapi insulin intensif dan kelompok terapi insulin konvensional

	Nilai	Interval Kepercayaan 95%	
		Bawah	Atas
Rasio Odds (Intensif / Konvensional)	0,136	0,025	0,748
Resiko Relatif	0,222	0,055	0,902
Resiko Relatif	1,636	1,073	2,497

Selama observasi dan pemantauan gula darah yang sangat ketat yang dilakukan sampai hari ke tujuh pada penelitian ini tidak ditemukan terjadinya hipoglikemia pada semua subyek, baik hipoglikemia yang tanpa disertai gejala klinik (*asymptomatic hypoglycemia*), yaitu gula darah 60-80 mg/dL, maupun hipoglikemia yang disertai gejala klinik (*symptomatic hypoglycemia*), yaitu kadar gula darah <60 mg/dL. Selain hal tersebut di atas, selama observasi sampai hari ke tujuh pada penelitian ini juga tidak dijumpai terjadinya mortalitas pada kedua kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Seperti kita ketahui bahwa penyakit dengan hiperglikemia khususnya diabetes sudah ditemukan sejak lama dan banyak studi dilakukan tentang patogenesis

maupun dari sisi patobiologi, namun masih banyak belum dapat diterangkan secara jelas oleh karena mekanisme yang sangat kompleks.^{13,20,28} Sedangkan terapi insulin juga telah dilakukan sejak lama dan merupakan obat pilihan pada penderita dengan hiperglikemia termasuk penderita kritis di ICU.^{34,42} Namun sampai saat ini belum ada *guidelines* yang disepakati baik secara nasional maupun secara internasional tentang target gula darah yang harus dicapai.^{16,34,38}

Inteleukin-6 merupakan sitokin intermediet yang dikatakan mempunyai fungsi ganda dimana pada keadaan inflamasi produksinya akan meningkat sebagai sitokin pro-inflamasi dan selanjutnya dapat mengaktivasi sel makrofag dan neutrofil lainnya untuk menghasilkan sitokin anti-inflamasi.^{33,37,40} Dari hasil penelitian ini didapatkan penurunan kadar IL-6 baik pada kelompok terapi insulin intensif maupun pada kelompok terapi insulin konvensional. Setelah dilakukan analisis uji *paired samples test*, didapatkan penurunan kadar IL-6 yang signifikan pada kelompok terapi insulin intensif ($p=0,001$) sedangkan hasil pada kelompok terapi insulin konvensional tidak didapatkan penurunan yang bermakna ($p=0,411$). Kemudian dilakukan analisis uji t-test terhadap kadar IL-6 setelah perlakuan pada kedua kelompok. Dari analisis tersebut didapatkan perbedaan yang bermakna antara terapi insulin intensif apabila dibandingkan dengan terapi insulin konvensional ($p=0,001$). Sedangkan analisis uji t-test terhadap penurunan nilai rerata kadar IL-6 (Δ IL-6) pada kedua kelompok, didapatkan perbedaan yang bermakna (10,25 vs 2,02; $p=0,023$). Perbedaan yang terjadi pada penelitian diatas dapat disebabkan oleh karena pada kelompok terapi insulin konvensional gula darah dipertahankan masih dalam keadaan hiperglikemia (180-200 mg/dL) sedangkan gula darah pada kelompok terapi insulin intensif dipertahankan pada batas normal atau normoglikemia (80-110 mg/dL) sehingga produksi stres oksidatif masih lebih tinggi pada kelompok terapi

insulin konvensional jika dibandingkan kelompok terapi insulin intensif. Sebagai akibat dari proses tersebut di atas stres oksidatif akan mengaktifasi factor transkripsi NF- κ B yang dapat memicu produksi mediator inflamasi yang lebih tinggi pada terapi insulin konvensional.^{28-31,33}

Albumin adalah salah satu protein yang terdapat pada plasma. Albumin sering dipakai sebagai petanda prognostik terhadap luaran klinik pada penderita SIRS, sepsis, diabetes dan status nutrisi pada penderita kritis di ICU. Hasil pada penelitian ini ditemukan peningkatan kadar albumin pada kedua kelompok, yaitu sebelum dan sesudah dilakukan terapi insulin intensif adalah 2,755 vs 3,380 mg/dL, sedangkan besaran peningkatan pada kelompok terapi insulin konvensional adalah 2,836 vs 3,060 mg/dL. Hasil analisis uji t terhadap besaran peningkatan rerata albumin (Δ albumin) pada kedua kelompok didapatkan perbedaan yang bermakna (0,625 \pm 0,344 mg/dL vs 0,224 \pm 0,244 mg/dL; p=0,001).

Beberapa hasil studi melaporkan bahwa pada keadaan hiperglikemia akan terjadi penurunan kadar albumin serum oleh karena beberapa mekanisme seperti:

1. Meningkatnya permeabilitas endotel pembuluh darah, sehingga terjadi kebocoran albumin. Hasil studi yang dilakukan oleh Scalia, *et al.*²⁵ didapatkan bahwa yang bertanggung jawab terhadap peningkatan permeabilitas endotel adalah *protease-u-calpain*. Hiperglikemia akan mengaktifasi *calpain* tersebut sehingga terjadi disfungsi endotel dan inflamasi pada pembuluh darah.
2. Adanya produksi sitokin inflamasi pada keadaan hiperglikemia seperti NO, ICAM, VICAM dan VEGF.^{24,26,35}
3. Adanya stresor dari stres oksidatif dan inflamasi akan memicu sekresi protein fase akut, sehingga kadar albumin menurun karena produksinya menurun di hati, dan konsumsinya meningkat yang digunakan untuk regenerasi sel dan imunomodulator.^{2,38}
4. Pada hiperglikemia akan terjadi mikroalbuminuria

oleh karena adanya kebocoran pada endotel pembuluh darah pada glomerulus.^{18,26,45} Disamping itu juga oleh karena meningkatnya tekanan osmotik darah sehingga menimbulkan osmotik diuresis.^{3,4,20,21}

Dengan mengacu pada mekanisme tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa dengan menurunkan kadar gula darah sampai pada level normoglikemia berarti akan menurunkan derajat osmolalitas darah dan proses osmotik diuresis, inhibisi aktivitas *calpain*, menurunkan produksi sitokin serta memperbaiki permeabilitas pembuluh darah sebagai hasil akhir meningkatnya kadar albumin darah. Hal ini juga dibuktikan dengan melakukan analisis uji korelasi dari Pearson, di mana terdapat hubungan yang kuat antara kadar glukosa darah dan kadar albumin serum sesudah dilakukan perlakuan dengan terapi insulin (p< 0,05), yang artinya perubahan yang terjadi pada gula darah akan menyebabkan perubahan terhadap kadar albumin dengan segala komplikasinya. Pada penderita kritis dengan hiperglikemia mempunyai resiko untuk mengalami sindroma inflamasi sistemik/SIRS maupun sepsis.^{22,38} Hal tersebut dapat disebabkan oleh karena pada hiperglikemia akan terjadi peningkatan produksi senyawa oksigen reaktif sebagai stress oksidatif.^{7,42,43,46} Stres oksidatif tersebut akan mengaktifasi NF- κ B sehingga memicu produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6. Selain itu pada hiperglikemia dapat menyebabkan menurunnya fungsi fagositik dari sel fagosit sehingga sangat rentan terhadap adanya invasi kuman baik aerob maupun anaerob.^{9,14,40,44} Faktor lain yang berpengaruh adalah penderita yang di rawat di rumah sakit, khususnya di ICU mempunyai resiko terkontaminasi kuman di rumah sakit (*nosocomial infection*) dan adanya infeksi silang (*cross infection*).^{38,45} Pada penelitian ini ditemukan angka kejadian SIRS atau sepsis pada kelompok terapi insulin intensif adalah 10% sedangkan kejadian pada kelompok terapi insulin konvensional adalah 45%. Hal ini dapat dimengerti oleh karena dengan menurunkan kadar gula darah sampai

level normoglikemia akan dapat menurunkan aktivasi NF- κ B dan meningkatkan aktifitas I κ B sehingga dapat menghambat atau menurunkan pelepasan sitokin inflamasi. Selain itu insulin sendiri ditenggarai mempunyai efek anti inflamasi. Jadi dengan memberikan jumlah insulin yang lebih banyak seperti pada terapi insulin intensif maka kemungkinan menurunnya sitokin inflamasi akan lebih rendah bila dibandingkan dengan terapi insulin konvensional. Dengan menurunnya sitokin inflamasi tersebut akan mencegah kerusakan dan fungsi endotel pembuluh darah yang berarti pula dapat memperbaiki perfusi seluler dan mencegah kerusakan sel lebih lanjut.^{13,20-23,45}

Hipoglikemia merupakan salah satu komplikasi pemberian terapi insulin. Hipoglikemia akan menimbulkan penurunan sintesis ATP sehingga terjadi krisis energi seluler.^{12,13,29} Gejala klinik utama yang sering dijumpai pada penderita yang mengalami hipoglikemia adalah kelemahan pada seluruh anggota tubuh, keringat dingin, hipotensi sampai syok yang kemudian disertai kejang-kejang sentral dan penurunan kesadaran sampai koma.^{1,3} Selama observasi dan pemantauan gula darah yang sangat ketat yang dilakukan sampai hari ke tujuh pada penelitian ini tidak ditemukan terjadinya hipoglikemia pada semua subyek, baik hipoglikemia yang tanpa disertai gejala klinik (*asymptomatic hypoglycemia*) yaitu gula darah 60-80 mg/dL, maupun hipoglikemia yang disertai gejala klinik (*symptomatic hypoglycemia*), yaitu kadar gula darah <60 mg/dL. Selain hal tersebut di atas, selama observasi sampai hari ke tujuh pada penelitian ini juga tidak dijumpai terjadinya mortalitas pada kedua kelompok perlakuan. Jadi dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian terapi insulin intensif adalah aman seperti halnya dengan pemberian terapi insulin konvensional dalam hal terjadinya komplikasi hipoglikemia dan angka mortalitas di rumah sakit.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terapi insulin intensif pada penderita kritis dengan hiperglikemia lebih baik daripada terapi insulin konvensional, oleh karena dapat menurunkan produksi ROS lebih banyak. Penurunan produksi ROS tersebut juga dapat menurunkan produksi sitokin inflamasi seperti IL-6, dapat menurunkan kejadian SIRS, memperbaiki permeabilitas pembuluh darah sehingga dapat mengurangi kebocoran terhadap albumin dan akhirnya dapat memperbaiki luaran klinik penderita. Di samping itu tidak terdapat perbedaan bermakna terhadap terjadinya komplikasi hipoglikemia pada pemberian terapi insulin intensif sehingga pendekatan terapi ini dapat menjadi pilihan terhadap penanganan penderita kritis dengan hiperglikemia yang dirawat di ICU. Akan tetapi kiranya masih diperlukan penelitian lanjutan dengan metode yang sama untuk mengetahui peranan ROS terhadap produksi mediator lainnya seperti *Nitric Oxide* (NO), *Intra Cellular Adhesion Molecules* (ICAM) dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang diduga berdampak negative terhadap endotel dan sebaiknya variabel yang diteliti diperiksa secara serial sesuai dengan adanya perbaikan ataupun perburukan penyakit yang mendasarinya sehingga di dapat data luaran klinik yang akurat terhadap hubungan sebab akibat dari variabel variabel tersebut.

DAFTAR RUJUKAN

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus pengelolaan diabetes melitus di Indonesia. PB Perkeni. Jakarta: 2006.
2. Sutanto LB, Mustafa I. Hiperglisemia pada pasien kritis. *Anesthesia & Critical Care (The Indonesian Journal of Anaesthesiology and Critical Care)* 2003;259-65.

3. Tjokroprawiro HA. Diabetes Mellitus: Kapita Selekta. Naskah Lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XIII. Surabaya: 12-13 September 1998.
4. Suastika K. Pengaruh resistensi insulin terhadap kadar fibrinogen plasma pada penderita diabetes melitus tipe 2; studi eksperimental pretest-posttest control group design (Desertasi). Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Surabaya: 2000.
5. Dandona P, Alajada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001;90:154-60.
6. Bagiada A, Arcana N, Wihandani D. Radikal bebas oksigen dan kelainan yang ditimbulkan dalam tubuh. Lab. Biokimia FK Unud. Denpasar: 2000.
7. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Review* 2002; 23: 599-622.
8. Del Rio LA, Corpas FJ, Sandalio SM, Palma JM, Gomez M, Barroso JB. Reactive oxygen species, antioxidant system and nitric oxide in peroxisomes. *J Experiment Botany* 2002;53(372):1255-72.
9. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *The Critical Medicine* 1996;24:163-70.
10. Miyata T, Kurokawa K, De Strihou CVY. Advanced glycation and lipo-oxidation end products: Role of reactive carbonyl compounds generated during carbohydrate and lipid metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2000;11-9.
11. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin. Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
12. Kuroki T, Isshiki K, King GL. Oxidative stress: the lead or supporting actor in the pathogenesis of diabetic complications. *J Am Soc of Nephrol* 2003;14(8):153-9.
13. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-91.
14. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(2):132-9.
15. Bakta IM. Perubahan biomolekuler pada sepsis/SIRS. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan I Perhimpunan Pathobiologi Indonesia. Surabaya: 24-26 Januari 2003.p.209-26.
16. Mesotten D, Van den Berghe G. Hyperglycemia and blood glucose control in the intensive care unit. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. editors. *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.p.1231-9.
17. Stalker TJ, Skvarka CB, Scalia R. A novel role for calpains in the endothelial dysfunction of hyperglycemia. *FASEB J* 2003;17:1511-3.
18. Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as atarget to improve cardiovascular and renals outcomes. *Am J Kidney Dis* 2006;47:927-46.
19. Duron F. Intensive insulin therapy in insulin-dependent diabetes mellitus, the results of the diabetes control and complications trials. *Biomed & Phamacother* 1995;5:278-82.
20. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615-25.
21. Wake N, Hisashige A, Katayama T, Kishikawa H, Ohkubo Y, Sakai M, et al. Cost-effectiveness of

- insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000;48:201-10.
22. 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;345:1359-67.
 23. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Van der Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115:2277-86.
 24. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1999;104(4):132-37.
 25. Scalia R, Gong Y, Bersins B, Zhao LJ, Sharma K. Hyperglycemia is a major determinant of albumin permeability in microcirculation of diabetic rats in vivo. *Am Diabetes Ass* 2007;56:1842-9.
 26. Bonnardel-Phu E, Woutier JL, Schmidt AM, Avila C, Vicaud E. Acute modulation of albumin microvascular leakage by advanced glycation endproducts in microcirculation of diabetic rats in vivo. *Diabetes* 1999;48:2052-8.
 27. Boedina KS. *Diagnosis dan prosedur laboratorium. Edisi keempat.* Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2001.
 28. Boord JB, Graber AL, Chrietman JW, Powers AC. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1763-7.
 29. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E, Ahmad S. Insulin inhibits intranuclear factor κ b and stimulates $\text{I}\kappa\text{B}$ in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effects? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3257-65.
 30. Durum SK, Muegge K. Cytokine linking the immune and inflammatory system: IL-1, TNF α/β , IL-6, and TGF β . In: Rich RR, editor. *Clinical immunology principle and practice.* Toronto: Mosby Company; 1996.
 31. Gupta S, Chough E, Daley J, Oates P, Tornheim K, Ruderman NB, Keaney JF. Hyperglycemia increases endothelial superoxide that impairs smooth muscle cell $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C560-6.
 32. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1082-8.
 33. Hirano T. Interleukin-6 and its receptor: ten years later. *International Reviews of Immunology* 1998;16:249-84.
 34. Hirsch IB. Effect of insulin therapy on nonglycemic variables during acute illness. *Endocrine Practice* 2004;10(2):63-9.
 35. Hsueh WA, Quinones MJ. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am J Cardiol* 2003;92:4.
 36. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura, T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 2000;404:787-90.
 37. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine Signaling-regulation of the immune response in normal and critical ill states. *Crit. Care Med* 2000;28(4):3-10.
 38. Oh TE. Design and organization of intensive care units. In: Bersten A, Soni N, Oh TE, editors. *Intensive care manual.* 5th ed. Australia: Elsevier; 2003.p.3-10.

39. Pocock SJ. Clinical trial a practical approach. Chichester-New York-Singapore: Jon Wiley & Son Ltd; 1983.
 40. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2001.p.245-6.
 41. Suryabrata S. Metodologi penelitian. Jakarta: Raja Grafindo Persada; 2000.p.45.
 42. Suryohudoyo P. Dasar molekuler diabetes mellitus. In: Kapita Selektta Ilmu Kedokteran Molekuler. Edisi pertama. Jakarta: CV Sagung Seto; 2000.p.48-57.
 43. Suryohusodo P. Oksidan, antioksidan dan radikal bebas. In: Kapita Selektta Ilmu Kedokteran Molekuler. Edisi pertama. Jakarta: CV Sagung Seto; 2000.p.31-47.
 44. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen Species in cell signaling. Invited Review. Am J Lung Cell Mol Physiol 2000;279:L1005-28.
 45. Van den Berghe G, Wilmer A, Haermans G, Wouter M, Wouters PJ, Milants I, *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-61.
 46. Zanetti M, Zwacka RM, Engelhardt JF, Katusic ZS, O'Brien T. Superoxide anions and endothelial cell proliferation in normoglycemia and hyperglycemia. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biol 2001;21:195.
-