

## Hiperglikemia Pada Terapi Nutrisi Parenteral

### Galuh Dwi Anjani<sup>1</sup>, Mirza Junando<sup>2</sup>, Rasmi Zakiah Oktarlina<sup>3</sup>, Rani Himayani<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Instalasi Farmasi, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Provinsi Lampung

<sup>3,4</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

#### Abstrak

Hiperglikemia merupakan kondisi yang sering terjadi pada sebagian pasien dengan terapi nutrisi parenteral, baik dengan atau tanpa diagnosis diabetes melitus. Kejadian hiperglikemia berkaitan erat dengan peningkatan lama rawat inap hingga mortalitas di rumah sakit. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan gambaran penatalaksanaan hiperglikemia terkait terapi nutrisi parenteral. Metode penelusuran sumber dilakukan melalui mesin pencarian Google Scholar, Pubmed, dan Elsevier. Dengan kata kunci yang digunakan yaitu penatalaksanaan hiperglikemia, faktor risiko, nutrisi parenteral. Berdasarkan hasil tinjauan pustaka didapatkan beberapa faktor pemicu kejadian hiperglikemia diantaranya BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, usia lanjut, HbA1c lebih tinggi, riwayat DM tipe 2, penggunaan obat glukokortikoid hingga pemberian karbohidrat berlebih serta berkurangnya sensitivitas insulin. Beberapa strategi pencegahan hiperglikemia dilakukan dengan memberikan nutrisi parenteral rendah dekstroza, hipokalori, hingga mengkombinasikan pemberian nutrisi parenteral dengan enteral. Pemberian nutrisi secara kombinasi dapat meningkatkan kontrol glikemik pada pasien dengan simpanan insulin endogen yang cukup. Sementara itu, tindakan terapeutik perlu diberikan apabila kondisi hiperglikemia tetap terjadi setelah dilakukan strategi pencegahan. Tindakan terapeutik yang dapat dilakukan di antaranya pemberian insulin secara intravena atau subkutan pada pasien dengan kondisi stabil. Alternatif lain, insulin dapat ditambahkan ke campuran nutrisi parenteral. Penting untuk dilakukan pemantauan kadar glukosa darah secara ketat untuk mengurangi risiko terjadinya hiperglikemia maupun hipoglikemia.

**Kata kunci:** Diabetes mellitus, hiperglikemia, insulin, nutrisi parenteral

## Hyperglycemia In Parenteral Nutrition Therapy

#### Abstract

Hyperglycemia is a condition that often occurs in some patients on parenteral nutrition therapy, both with and without a diagnosis of diabetes mellitus. The incidence of hyperglycemia is closely related to an increase in length of stay and mortality in hospital. This literature review aims to provide an overview of the management of hyperglycemia related to parenteral nutrition therapy. The source search method was carried out using the Google Scholar, Pubmed and Elsevier search engines. The keywords used are management of hyperglycemia, risk factors, parenteral nutrition. Based on the results of the literature review, it was found that several factors trigger the incidence of hyperglycemia, including BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>, advanced age, higher HbA1c, history of type 2 DM, use of glucocorticoid drugs and administration of excess carbohydrates and reduced insulin sensitivity. Several strategies to prevent hyperglycemia are carried out by providing low dextrose, hypocaloric parenteral nutrition, or combining parenteral and enteral nutrition. Providing combined nutrition can improve glycemic control in patients with sufficient endogenous insulin stores. Meanwhile, therapeutic measures need to be given if hyperglycemia persists after preventative strategies are implemented. Therapeutic measures that can be taken include administering insulin intravenously or subcutaneously to patients in stable condition. Alternatively, insulin can be added to the parenteral nutrition mixture. It is important to closely monitor blood glucose levels to reduce the risk of hyperglycemia or hypoglycemia.

**Keywords:** Diabetes mellitus, hyperglycemia, insulin, parenteral nutrition

**Korespondensi :** Galuh Dwi Anjani, Alamat Jl. Bumi Manti, Kedaton, Bandar Lampung, HP 087870148984, e-mail: [dwianjanigaluh@gmail.com](mailto:dwianjanigaluh@gmail.com)

### Pendahuluan

Nutrisi parenteral (NP) merupakan bentuk dukungan nutrisi yang diberikan secara intravena apabila kebutuhan nutrisi melalui oral ataupun enteral tidak dapat dipenuhi. Adapun kandungan dalam NP mencakup glukosa, lipid, dan asam amino. Sementara

elektrolit, vitamin, dan mineral umumnya diberikan secara terpisah<sup>1,2</sup>.

Selain memberikan manfaat, pemberian NP memiliki risiko komplikasi yang berhubungan dengan infeksi, mekanis, hingga metabolik<sup>3,4</sup>. Pemberian NP secara berlebihan kerap dikaitkan dengan gangguan metabolisme

seperti hiperglikemia, disfungsi endokrin, gangguan imunitas dan elektrolit, hingga peningkatan angka mortalitas<sup>1,5</sup>.

Kondisi glukosa darah (GD) >180 mg/dL disebut hiperglikemia merupakan komplikasi yang paling umum terjadi pada pasien rawat inap yang mendapat dukungan nutrisi, terutama pada pemberian nutrisi secara enteral ataupun parenteral, dengan atau tanpa diagnosis diabetes mellitus (DM)<sup>3,5,6</sup>. Beberapa literatur merekomendasikan target kadar glukosa darah pada pasien kritis berkisar antara 140-180 mg/dL<sup>7</sup>. Peningkatan kadar glukosa sering terjadi pada pasien ICU dengan angka prevalensi cukup tinggi yaitu 46% dan menjadi penanda prognosis buruk<sup>6,8</sup>.

Pasien dengan kondisi hiperglikemia selama pemberian NP memiliki risiko lama rawat inap lebih lama, angka mortalitas lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa hiperglikemia. Hiperglikemia terkait pemberian *total parenteral nutrition* (TEN) dengan kadar glukosa darah >180 mg/dL memiliki risiko kematian 5,6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kadar glukosa darah <140 mg/dL. Peningkatan risiko ini lebih signifikan pada pasien tanpa diagnosis DM dibandingkan pada pasien dengan diagnosis DM<sup>9,10</sup>.

Pemberian NP dikaitkan dengan kondisi hiperglikemia dan kebutuhan insulin yang lebih tinggi. Hal ini disebabkan karena kandungan glukosa dalam NP akan langsung masuk ke sirkulasi perifer dan mencapai tingkat sistemik yang tinggi, namun dalam sirkulasi portal tetap rendah. Di sisi lain, terjadi peningkatan jalur metabolisme (glukoneogenesis dan glikogenolisis) yang dimediasi oleh regulasi hormonal dan sitokin proinflamasi. Sehingga terjadi hiperglikemia berkelanjutan disertai hiperinsulinemia. Kadar glukosa yang tinggi dalam darah dapat menyebabkan komplikasi yang parah seperti infeksi, sepsis, gagal ginjal atau gagal napas<sup>11,12</sup>.

Formulasi NP yang sama dapat digunakan untuk pasien dengan dan tanpa DM, apabila kadar glukosa darah dapat dikontrol dengan diberikannya insulin tambahan. Insulin dapat diberikan melalui rute intravena, subkutan atau ditambahkan ke campuran NP. Selain penting untuk mengontrol kadar glukosa darah, kekurangan insulin dapat meningkatkan katabolisme otot selama penyakit akut<sup>3</sup>.

Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan gambaran pengelolaan hiperglikemia pada terapi nutrisi parenteral.

## Isi

Patogenesis kejadian hiperglikemia selama pemberian dukungan nutrisi sangatlah kompleks. Terjadinya peningkatan glukosa darah dipicu akibat peningkatan produksi glukosa hepatic dan berkurangnya pemanfaatan glukosa oleh jaringan perifer selama stres rawat inap. Penyakit akut, pembedahan, dan trauma meningkatkan hormon sitokin yang mengganggu metabolisme karbohidrat sehingga menyebabkan hiperglikemia. Resistensi insulin perifer selama stres sering terjadi dan berhubungan dengan penurunan regulasi sinyal intraseluler melalui reseptor insulin. Pada pasien yang menjalani prosedur bedah berisiko mengalami peningkatan resistensi insulin 7 hingga 8 kali lipat yang disebabkan oleh peningkatan glukagon, kortisol, dan katekolamin. Oleh karena itu, pengiriman glukosa dan substrat glukoneogenik yang berlebihan melalui jalur enteral atau parenteral berkontribusi terhadap hiperglikemia<sup>7</sup>.

Pemberian nutrisi baik secara parenteral maupun enteral menjadi faktor risiko dalam peningkatan kadar gula darah. Risiko hiperglikemia lebih banyak terjadi pada pasien yang diberikan nutrisi parenteral dan enteral dengan prevalensi masing-masing 50% dan 30%<sup>13</sup>. Sehingga diperlukan pemahaman terkait faktor predisposisi pasien untuk mengurangi risiko hiperglikemia dan komplikasi selanjutnya sebelum melakukan inisiasi nutrisi<sup>10</sup>. Diketahui dalam sebuah penelitian, obesitas dengan BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, usia lanjut, HbA1c lebih tinggi, dan kadar GD di hari operasi menjadi prediktor stres hiperglikemia dari faktor pasien<sup>11,13</sup>.

Riwayat Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 merupakan faktor pemicu terjadinya hiperglikemia pada pemberian NP. Kejadian hiperglikemia sering terjadi pada pasien sakit kritis akibat tindakan hormon stres yang kemudian menyebabkan peningkatan glukoneogenesis hati, glikogenolisis dan resistensi insulin perifer. Adanya gangguan hati juga menjadi salah satu faktor terjadinya

hiperglikemia, hal tersebut karena proses metabolisme glukosa yang akan terganggu<sup>8</sup>.

Selain itu, risiko kejadian hiperglikemia dipicu oleh pemberian karbohidrat secara berlebih serta berkurangnya sensitivitas insulin akibat peradangan, hormon stres, dan aktivitas fisik yang minim. Pengobatan glukokortikoid juga menjadi faktor pemicu terjadinya hiperglikemia karena memiliki efek samping yang dapat mengganggu metabolisme glukosa<sup>9,14</sup>. Perlu diperhatikan strategi dalam mengontrol glukosa darah pasien yang menerima nutrisi secara parenteral<sup>15</sup>.

Dalam mencegah kejadian hiperglikemia pada pemberian nutrisi parenteral, beberapa strategi perlu dilakukan. Diantaranya penyesuaian pola nutrisi termasuk menggabungkan nutrisi secara parenteral dengan asupan oral dan/atau enteral, mengurangi pemberian energi, mengurangi kandungan glukosa pada EN, atau menggunakan sumber karbohidrat non-glukosa pada nutrisi enteral<sup>3</sup>.

Pemberian nutrisi parenteral yang dikombinasikan dengan oral atau enteral dapat meningkatkan permeabilitas usus dan merangsang produksi inkretin. Pemberian glukosa secara oral memiliki efek stimulasi yang lebih besar pada sekresi insulin dibandingkan glukosa IV karena efek inkretin, yang dimediasi oleh sekresi oleh *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) serta peptida gastrointestinal lainnya<sup>3</sup>. Dilaporkan pada penelitian lain bahwa pemberian kombinasi nutrisi enteral dengan parenteral menghasilkan penurunan konsentrasi glukosa, penurunan resistensi insulin, peningkatan inkretin, dan permeabilitas usus dibandingkan pasien dengan TEN saja secara signifikan<sup>14,16</sup>.

Untuk meminimalkan efek bahaya dari hiperglikemia akibat penggunaan nutrisi parenteral, perlu dilakukan pemantauan terhadap status nutrisi dan kondisi klinis pasien setiap hari. Jumlah energi yang diberikan secara parenteral harus dikurangi seiring dengan bertambahnya toleransi terhadap rute enteral. Penggunaan NP harus dihentikan ketika pasien dapat menerima >60% kebutuhan energi secara enteral<sup>15</sup>. Pemberian kombinasi NP dengan asupan oral atau enteral disesuaikan kembali dengan kondisi pasien<sup>17,18</sup>

Pemberian NP secara hipokalori ( $\leq 20$  kkal/kg/hari atau  $\leq 80\%$  perkiraan kebutuhan energi) dan protein yang cukup ( $\geq 1,2$  g protein/kg/hari) pada fase awal penyakit kritis dapat mengurangi potensi hiperglikemia dan resistensi insulin. Setelah kondisi pasien stabil, kalori dapat ditingkatkan secara bertahap untuk meningkatkan toleransi metabolik dan mengurangi risiko *refeeding syndrome*. Pada beberapa penelitian, menghindari asupan energi yang berlebihan dapat mengurangi morbiditas akibat infeksi, durasi ventilasi mekanis, dan lama rawat di rumah sakit<sup>3,19</sup>.

Pasien dengan kondisi kritis membutuhkan kalori berkisar 25-30 kkal/kg/hari yang terbagi dalam glukosa 2 gr/kg/hari, lemak 0,7 -1,5 g/kg/hari, dan asam amino 1,3-1,5 g/kg/hari<sup>17</sup>. Diketahui karbohidrat merupakan komponen utama dalam memproduksi energi, namun apabila diberikan secara berlebihan sering dikaitkan dengan hiperglikemia, peningkatan produksi CO<sub>2</sub>, peningkatan lipogenesis, peningkatan kebutuhan insulin. Dengan membatasi kalori yang berasal dari karbohidrat 150 g/hari dapat mencegah hiperglikemia pada pasien dengan NP dan pemberian glukosa yang direkomendasikan tidak boleh melebihi 5 mg/kg/menit<sup>13</sup>.

Pemberian NP berbasis lipid (campuran 15% energi sebagai glukosa, 15% sebagai asam amino, dan 70% sebagai trigliserida) menyebabkan penurunan kadar glukosa darah dan insulin pada populasi ini. Emulsi lipid berbahan dasar minyak zaitun (80% minyak zaitun olahan dalam emulsi lipid) juga dikaitkan dengan penurunan kadar glukosa darah<sup>3,14</sup>.

Pada pasien sakit kritis, pemberian NP dengan suplemen glutamin (0,2–0,5 g/kg BB/hari glutamin dipeptida) menyebabkan penurunan angka komplikasi infeksi, lama rawat inap di rumah sakit, dan potensi kematian. Glutamin juga meningkatkan profil glukosa darah melalui efek positif pada oksidasi glukosa dan resistensi insulin. Pemberian NP yang ditambah glutamin pada pasien kritis memiliki lebih sedikit hiperglikemia dan lebih jarang membutuhkan insulin dibandingkan pasien yang menerima NP tanpa glutamin<sup>3,20</sup>.

Apabila telah dilakukan strategi pencegahan nilai glukosa darah tetap melebihi >180 mg/dL, maka perlu dilakukan tindakan

terapeutik. Pemberian obat anti diabetes (OAD) dan insulin secara subkutan tidak direkomendasikan pada pasien dengan kondisi tidak stabil. Tindakan terapeutik yang direkomendasikan pada pasien dengan hiperglikemia akibat penggunaan NP yaitu dengan terapi insulin IV. Beberapa protokol terkait penggunaan insulin intravena pada pasien kritis diketahui cukup sulit, sehingga dalam penggunaannya membutuhkan lebih banyak waktu perawatan pasien dan risiko hipoglikemia jika NP dihentikan tanpa penghentian infus insulin<sup>3,13,15,21</sup>. Berikut dosis insulin intravena awal selama pemberian nutrisi parenteral.

Pada pasien dengan pemberian NP, insulin reguler manusia dapat ditambahkan dalam larutan terutama jika >20 unit insulin koreksi telat diberikan dalam 24 jam. Dosis inisial berupa 1 unit insulin reguler manusia setiap 10 gram dekstrosa harus disesuaikan setiap hari dalam larutan. Insulin koreksi diberikan secara subkutan sesuai dengan kebutuhan<sup>13</sup>.

**Tabel 1.** Dosis awal insulin IV selama nutrisi parenteral

Glukosa darah [mg/dL]	Insulin intravena [IU/jam]
108-143	1
144-179	2
180-215	3
216-251	4
252-187	5
288-323	6
324-359	7
≥360	8

Pemberian insulin IV dan subkutan harus dilakukan bersamaan, dimana pemberian secara subkutan dimulai dua hingga tiga jam sebelum penghentian IV dan setelah pasien dapat memulai nutrisi secara enteral atau dalam kondisi stabil. Setelah transisi pemberian insulin IV ke subkutan khususnya dalam 24 jam pertama, perlu dilakukan koreksi glukosa tambahan untuk mencapai kontrol glikemik yang memadai. Jika target glukosa tidak dapat dicapai dalam 48 jam pertama, perlu dipertimbangkan untuk peralihan kembali ke infus insulin IV<sup>3,13</sup>. Berikut tabel injeksi insulin secara subkutan selama pemberian nutrisi secara parenteral.

**Tabel 2.** Skema injeksi insulin subkutan selama nutrisi parenteral

Pemberian nutrisi parenteral	Suntikan insulin subkutan
Nutrisi parenteral berkelanjutan selama 24 jam	Penerapan insulin 100% sebagai insulin kerja panjang secara subkutan (insulin basal)
Nutrisi parenteral berkelanjutan selama 24 jam dikombinasikan dengan nutrisi oral atau enteral	Penerapan insulin 50% sebagai insulin kerja panjang secara subkutan (insulin basal) dan 50% sebagai insulin kerja pendek secara subkutan
Nutrisi parenteral siklik selama 12-14 jam semalaman dikombinasikan dengan pemberian makanan oral atau enteral	Penerapan insulin 50% sebagai insulin kerja panjang secara subkutan (insulin basal) dengan penekanan pada cakupan malam hari dan 50% sebagai insulin kerja pendek secara subkutan

Penambahan insulin ke dalam kantong NP menjadi alternatif yang aman dan efektif digunakan. Dosis insulin didasarkan pada kebutuhan infus insulin 24 jam sebelumnya atau kebutuhan skala subkutan atau dengan penggunaan rasio insulin terhadap dekstrosa. Tindakan ini memiliki waktu perawatan yang lebih singkat, dan penghentian insulin dilakukan setelah penghentian nutrisi secara parenteral untuk meminimalkan risiko terjadinya hipoglikemia<sup>14,22</sup>.

### Ringkasan

Hiperglikemia merupakan kejadian yang dikaitkan dengan pemberian nutrisi parenteral baik pada pasien DM maupun non-DM. Pemantauan kadar glukosa darah pada kisaran 140-180 mg/dL terbukti dapat menurunkan mortalitas pada pasien dengan hiperglikemia. Untuk mengendalikan glukosa darah dengan waktu yang relatif cepat, insulin IV menjadi pilihan utama dengan sediaan insulin yang dapat diberikan berupa insulin manusia reguler atau insulin analog glulisine. Kadar glukosa

darah harus dipantau dengan ketat untuk mengurangi risiko terjadinya hiperglikemia.

### Simpulan

Hiperglikemia sering terjadi pada pasien yang menerima NP dan manajemen glukosa darah yang tidak memadai meningkatkan risiko hasil yang merugikan. Pengelolaan glukosa darah pada pasien diabetes yang menerima NP merupakan hal yang kompleks dan memerlukan kolaborasi multiprofesional dalam tim pendukung nutrisi termasuk dokter, spesialis diabetes, apoteker, ahli gizi, konseling diabetes, dan perawat. Penting untuk menyediakan protokol yang jelas untuk pemberian insulin, sehingga dapat dilakukan secara konsisten oleh semua petugas layanan kesehatan. Adapun protokol yang tersedia yaitu dari Persatuan Endokrinologi Indonesia (PERKENI).

### Daftar Pustaka

1. Thibault R, Heidegger CP, Berger MM, Pichard C. Parenteral nutrition in the intensive care unit: Cautious use improves outcome. *he Eur J Med Sci.* 2014;144(w13997):1-9. doi:10.4414/smw.2014.13997
2. Berger MM, Pichard C. When is parenteral nutrition indicated? *J Intensive Med.* 2022;2(1):22-28.
3. Schönenberger KA, Reber E, Dürig C, et al. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients Receiving Parenteral Nutrition. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2022;3(February):1-10.
4. Worthington P, Balint J, Bechtold M, et al. When is parenteral nutrition appropriate? *J Parenter Enter Nutr.* 2017;41(3):324-377.
5. Berlana D. Parenteral Nutrition Overview : Review. *J Nutr.* 2022;14(4480):1-24.
6. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(1):23-36.
7. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013;13(1):155-162.
8. Roszali MA, Zakaria AN, Mohd Tahir NA. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia: Prevalence, predictors and management. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;41:275-280.
9. Polavarapu P, Pachigolla S, Drincic A. Glycemic Management of Hospitalized Patients Receiving Nutrition Support. *Diabetes Spectr.* 2022;35(4):427-439.
10. Olveira G, Tapia MJ, Ocón J, et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care.* 2013;36(5):1061-1066.
11. Martínez TG, Pauls BM, Cabrera AMV, Granell CL, Piqueres RF. Predictive factors of hyperglycemia in hospitalized adults receiving total parenteral nutrition. *Farm Hosp.* 2017;41(6):667-673.
12. Elizabeth PC, Rogelio Ramón PR, Félix Alberto MM. Hyperglycemia associated with parenteral nutrition in noncritical patients. *Hum Nutr Metab.* 2020;22(May):200114.
13. PERKENI. Tatalaksana Pasien Dengan Hiperglikemia Di Rumah Sakit. PB PERKENI; 2022.
14. Laesser CI, Cumming P, Reber E, Stanga Z, Muka T, Bally L. Management of glucose control in noncritically ill, hospitalized patients receiving parenteral and/or enteral nutrition: A systematic review. *J Clin Med.* 2019;8(7).
15. Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P. Nutrition and Hyperglycemia Management in the Inpatient Setting (Meals on Demand, Parenteral, or Enteral Nutrition). *Curr Diab Rep.* 2017;17(8).
16. Lidder P, Flanagan D, Fleming S, et al. Combining enteral with parenteral nutrition to improve postoperative glucose control. *Br J Nutr.* 2010;103(11):1635-1641.
17. Singer P, Reintam A, Berger MM, et al. ESPEN Guideline ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38:48-79.
18. Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2018;37(1):336-353.
19. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et

- al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(2):159-211.
20. Stehle P, Ellger B, Kojic D, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: A systematic evaluation of randomised controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;17:75-85.
21. Chawla R, Gangopadhyay K, Lathia T, et al. Management of hyperglycemia in critical care. *J Diabetol.* 2022;13(1):33.
22. ADA. Diabetes Care in the Hospital : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. In: *Diabetes Care.* Vol 45(Suppl.1. ; 2022:244-253.