

STRESS HIPERGLIKEMIA

Erwin Kresnadi

Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

Abstract

Stress hyperglycemia is hyperglycemia that a rise when a person suffering from illness in which the individual previously shown to be suffering from diabetes. There is a combination of several factors that affect the on set of stress hyperglycemia in critically ill patients.

Keywords: stress shyperglycemia, critically ill patients.

Abstrak

Stress hiperglikemia adalah hiperglikemia yang timbul pada saat seseorang menderita sakit dimana individu tersebut terbukti tidak menderita diabetes sebelumnya. Terdapat kombinasi beberapa faktor yang berdampak timbulnya stress hiperglikemia pada pasien kritis.

Kata kunci : stress hiperglikemia, diabetes, pasien kritis.

Pendahuluan

Secara tradisional hiperglikemia didefinisikan jika kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl. Sejak tahun 2010, *American Diabetes Association* dalam *Standards of Medical Care in Diabetes* mendefinisikan hiperglikemia pada pasien yang dirawat adalah jika kadar glukosa darah >140 mg/dl^{10,1}.

Stress hiperglikemia adalah hiperglikemia yang timbul pada saat seseorang menderita sakit dimana pada individu tersebut terbukti tidak menderita diabetes sebelumnya.¹ *American Diabetes Association (ADA)* dalam *review* teknisnya membagi penderita dengan hiperglikemia menjadi tiga kelompok:²

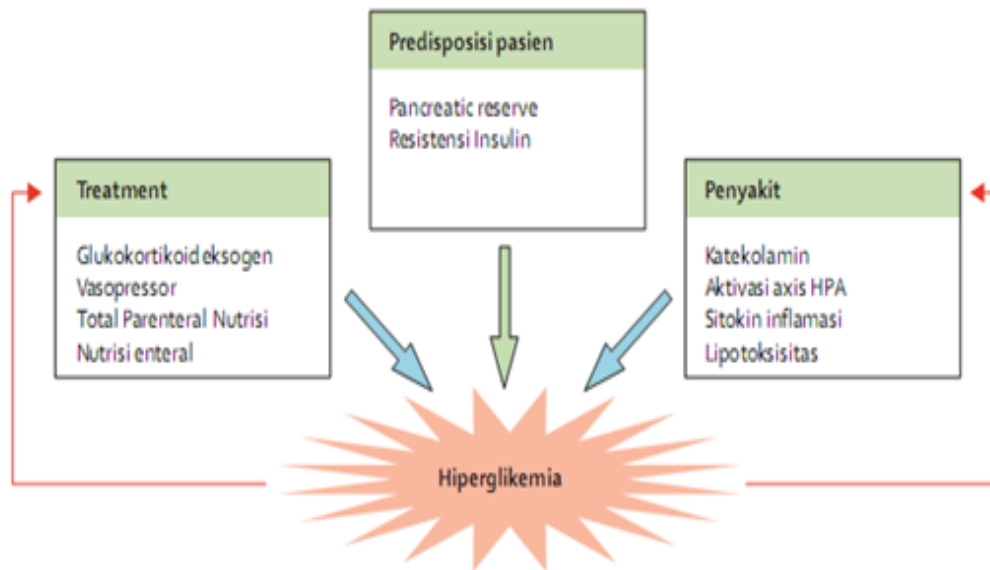
1. Penderita yang memiliki riwayat diabetes: Penderita sudah terdiagnosis menderita diabetes dan mendapat terapi dari dokter.
2. Penderita yang tidak diketahui menderita diabetes: Hiperglikemia yang terdeteksi pada saat penderita dirawat dan dikonfirmasi sebagai diabetes setelah dilakukan pemeriksaan tertentu. Atau

dengan kata lain penderita yang baru terdiagnosis menderita diabetes.

3. *Hospital-related* hiperglikemia: Hiperglikemia yang timbul selama penderita dirawat di rumah sakit dan kembali normal setelah pasien pulang. Inilah yang dikenal sebagai stress hiperglikemia.

Kondisi hiperglikemia yang terjadi pada pasien yang diketahui tidak menderita diabetes, harus dilengkapi dengan pemeriksaan A1c. Peningkatan kadar A1c $>6,5$ persen mengindikasikan bahwa pasien sudah menderita diabetes sebelumnya.³

Hipoglikemia didefinisikan jika kadar glukosa darah < 70 mg/dl. Ini merupakan definisi standar pada pasien rawat jalan di mana nilai tersebut merupakan batas initial dilepaskannya hormon-hormon kontra regulator. Hipoglikemia berat pada pasien yang dirawat didefinisikan jika kadar glukosa darah < 40 mg/dl¹⁰.



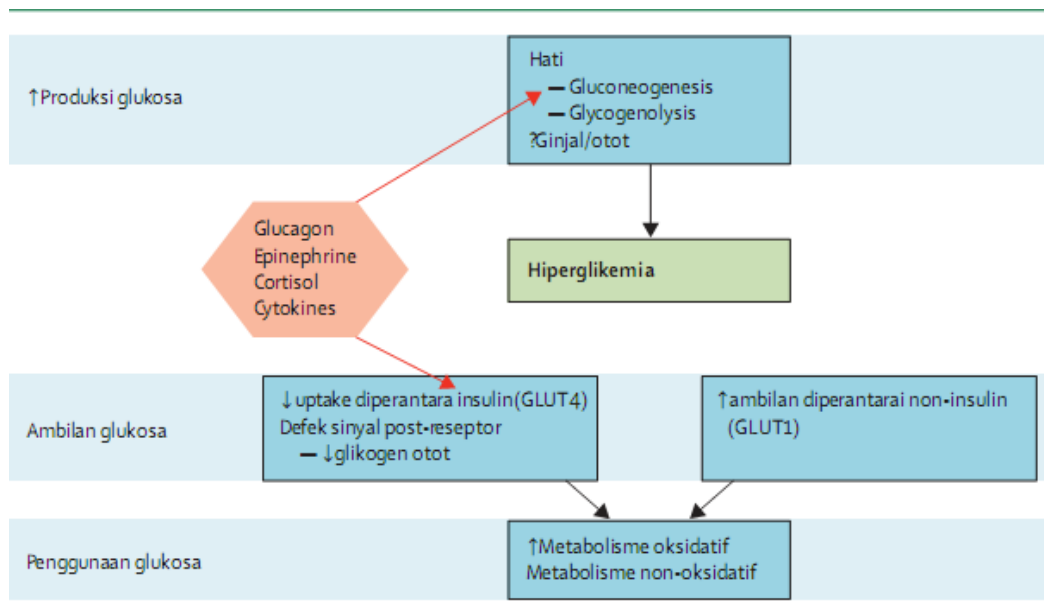
Gambar 1. Penyebab multifaktor stress hiperglikemia

Beberapa faktor penyebab hiperglikemia dapat berasal dari pasien, penyakit dan terapinya. Hiperglikemia sebaliknya juga dapat memperberat penyakit sehingga membutuhkan penambahan terapi di mana terapi tertentu juga dapat menyebabkan hiperglikemia. Hal ini menciptakan sebuah siklus di mana hiperglikemia menyebabkan hiperglikemia lebih lanjut. HPA = hipotalamus-pituitary-adrena axis.

Patofisiologi Stress Hiperglikemia

Terdapat kombinasi beberapa faktor yang berdampak timbulnya stress hiperglikemia pada pasien kritis (gbr.1). Penyebab hiperglikemia pada diabetes tipe 2 adalah kombinasi dari resistensi insulin dan gangguan pada sekresi sel β pankreas. Sedangkan timbulnya stress hiperglikemia disebabkan oleh interaksi yang sangat kompleks dari beberapa hormon kontraregulasi seperti katekolamin, *growth*

hormone, kortisol dan sitokin (gbr.2). Penyakit yang diderita pasien juga dapat mempengaruhi tingkat produksi sitokin dan gangguan hormonal. Munculnya mekanisme *feedforward* dan *feedback* yang kompleks antara beberapa hormon dan sitokin tersebut pada akhirnya akan menimbulkan produksi glukosa hati yang berlebihan dan resistensi insulin. Produksi glukosa di hati yang berlebihan terutama melalui proses glukoneogenesis, tampaknya memegang peranan terpenting dalam menimbulkan stress hiperglikemia. Sekresi glukagon yang berlebihan adalah mediator utama timbulnya glukoneogenesis, meskipun epinefrin dan kortisol juga ikut berperan. Tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) juga dapat memicu glukoneogenesis dengan merangsang produksi glukagon.¹



Gambar 2. Metabolisme glukosa pada stress hiperglikemia

Stress hiperglikemia ditandai dengan peningkatan ambilan glukosa di seluruh tubuh, terutama disebabkan transport glukosa yang tidak diperantarai insulin via GLUT-1 ke jaringan tubuh. Turunnya ambilan glukosa yang diperantarai insulin (resistensi insulin), terutama akibat gangguan sinyal post reseptor insulin yang menghasilkan penurunan transport glukosa yang diperantarai GLUT-4 pada jaringan sensitif insulin seperti hati, otot dan lemak. Penyimpanan glikogen otot juga berkurang. Produksi glukosa secara umum meningkat, terutama akibat glukoneogenesis di hati. Akhirnya, glukosa dapat dioksidasi di dalam sel tetapi metabolisme glukosa non-oksidatif (terutama penyimpanan glikogen) terganggu.

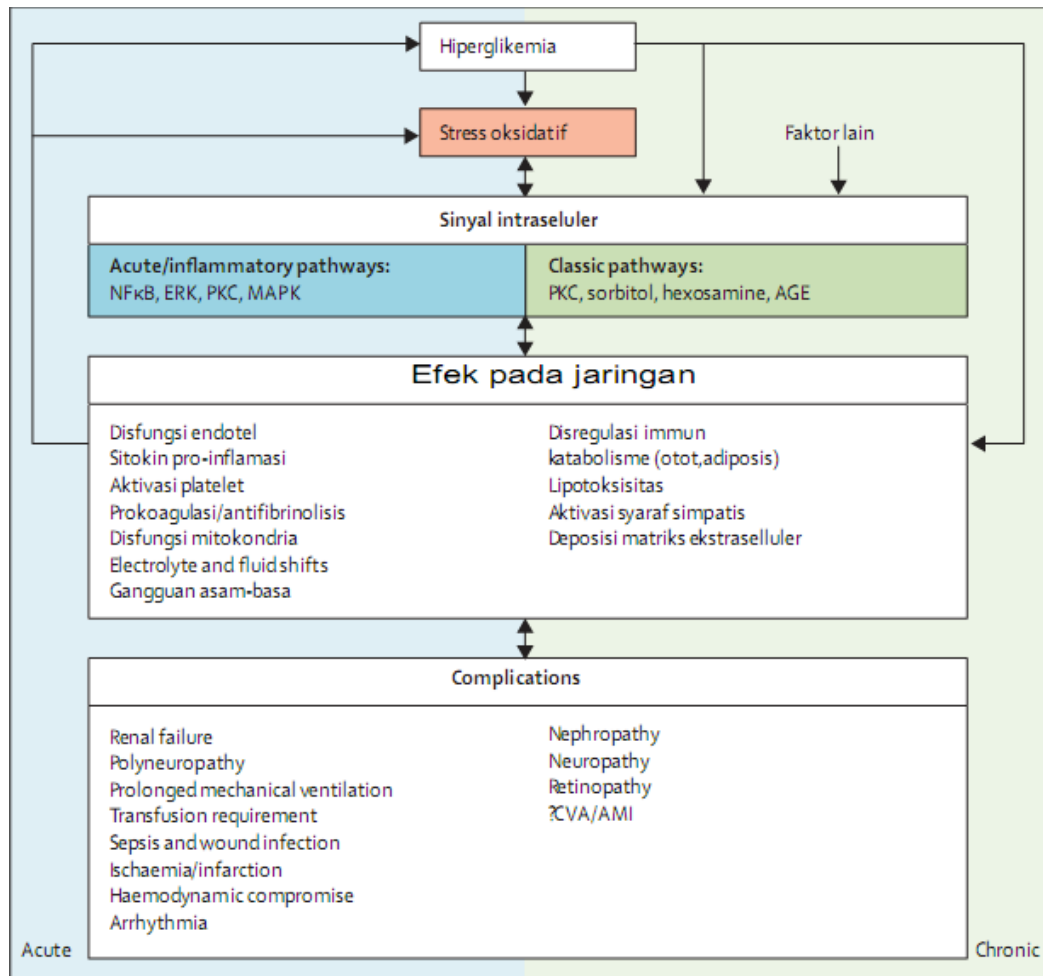
Timbulnya resistensi insulin pada saat sakit ditandai dengan kegagalan dalam menghambat produksi glukosa di hati secara sentral. Sedangkan di perifer, resistensi

insulin terjadi melalui dua jalur utama. Berkurangnya ambilan glukosa yang diperantarai oleh insulin sebagai akibat dari adanya gangguan sinyal pada *post-reseptor* insulin dan menurunnya peran glukosa transporter (GLUT)-4. Sebagai tambahan, penyimpanan glukosa *non-oksidatif* juga terganggu kemungkinan disebabkan oleh adanya penurunan sintesis glikogen pada otot rangka. Sekresi hormon kortisol dan epinefrin yang berlebihan juga akan menurunkan ambilan glukosa yang diperantarai oleh insulin. Beberapa sitokin seperti TNF α dan interleukin 1 menghambat sinyal *post-reseptor* insulin. Keparahan dari penyakit berkaitan dengan peningkatan kadar sitokin dan resistensi Insulin secara proporsional. Lebih jauh lagi, kondisi hiperglikemia akan memperberat respons inflamasi, stress oksidatif dan sitokin yang secara potensial akan menciptakan suatu siklus yang 'mematikan' di mana hiperglikemia akan menimbulkan

hiperglikemia lebih lanjut. Resolusi dari hiperglikemia berkaitan dengan kembali normalnya respons inflamasi.¹

Resistensi insulin lebih lanjut akan mendorong timbulnya kondisi katabolik di mana mulai berperannya proses lipolisis. Meningkatnya kadar asam lemak bebas dalam sirkulasi pada gilirannya akan memperberat resistensi insulin melalui gangguan sinyal insulin pada *end-organ* dan sintesis glikogen. Lipotoksitas dapat meningkatkan kondisi inflamasi sama halnya dengan pengaruh glukotoksitas. Glukotoksitas, lipotoksitas dan inflamasi dapat dianggap sebagai komponen kunci yang berperan dengan timbulnya *syndrome* resistensi insulin global pada penyakit akut. Ketiga komponen tersebut juga dapat menimbulkan disfungsi endotel melalui proses sebab akibat yang rumit terkait dengan resistensi insulin. Hiperinsulinemia memberikan konsekuensi tambahan terhadap hiperglikemia yang terjadi, meliputi peningkatan inflamasi dan respons hormon

kontraregulator serta gangguan fibrinolisis. Meskipun terjadi penurunan ambilan glukosa yang diperantarai insulin, tetap terdapat peningkatan ambilan glukosa di seluruh tubuh, ini disebabkan oleh peran GLUT-1 yang diperantarai oleh sitokin. GLUT-1 adalah transporter glukosa yang terlibat dalam ambilan glukosa yang tidak diperantarai oleh insulin. Jadi meskipun metabolisme glukosa non-oksidatif terganggu (sintesis glikogen), metabolisme glukosa oksidatif tetap berlangsung. Intervensi terapeutik tertentu seperti pemberian infus katekolamin, kortikosteroid, dan nutrisi enteral maupun parenteral dapat menimbulkan hiperglikemia. Belum ada penelitian yang membandingkan antara pasien sakit kritis yang menderita diabetes dengan yang mengalami stress hiperglikemia. Oleh karena itu, masih belum jelas apakah perbedaan dalam patofisiologi dapat menjelaskan perbedaan pada hasil akhir.¹



Gambar 3. Mekanisme timbulnya efek berbahaya dari hiperglikemia

Mekanisme bahaya berkaitan dengan komplikasi akut atau kronis dari hiperglikemia. $\text{NF}\kappa\beta$ = nuclear factor $\kappa\beta$, ERK = extracellular signal regulated kinase, MAPK = microtubule associated protein kinase. PKC = protein kinase C, AGE = advanced glycosylation endproducts.

Hiperglikemia dan Dampaknya terhadap Fungsi Organ

Timbulnya komplikasi kronis yang khas pada penderita diabetes memerlukan waktu beberapa tahun, akan tetapi penjelasan mengenai timbulnya komplikasi terkait stress hiperglikemia memerlukan pertimbangan

tersendiri (gbr.3). Timbulnya stress hiperglikemia diperantarai oleh reaksi inflamasi dan gangguan hormonal yang lebih hebat daripada hiperglikemia kronis pada diabetes. Terdapat beberapa fakta yang menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia kronis telah membentuk kondisi seluler yang bersifat protektif terhadap kerusakan yang dipicu oleh hiperglikemia akut saat sakit kritis. Mekanisme yang mungkin berpengaruh adalah kecenderungan penurunan peran transporter glukosa pada kondisi kronis daripada hiperglikemia akut. GLUT-1 dan GLUT-3 adalah glukosa transporter yang memfasilitasi glukosa masuk ke dalam sel

tanpa tergantung pada insulin. Beberapa faktor yang meningkatkan peran transporter tersebut terjadi saat sakit kritis, hal ini secara potensial akan memudahkan glukosa masuk ke dalam sel tanpa dibatasi oleh respons protektif yang normal. Oleh karena itu, sebagian besar jaringan tubuh dapat terkena dampak yang merugikan akibat toksisitas glukosa yang timbul saat sakit kritis. Perihal bagaimana pasien dengan hiperglikemia kronis dapat mengkompensasi dengan menurunkan peran transporter glukosa masih belum diketahui. Beragam stressor oksidatif mencegah penurunan peran transporter GLUT-1 pada sel endotelial vaskular.¹ Dampak hiperglikemia terhadap beberapa fungsi organ tubuh diuraikan sebagai berikut :

1. Hiperglikemia dan fungsi imun²

Hubungan antara kondisi hiperglikemia dengan timbulnya infeksi telah cukup lama diketahui. Dari segi mekanisme, masalah utama yang sudah diidentifikasi adalah disfungsi dari fagosit. Beberapa penelitian melaporkan timbulnya gangguan pada fungsi netrofil dan monosit yang meliputi kemampuan kemotaksis, fagositosis, pembunuhan bakteri. Baghdade dkk. mengemukakan jika kadar glukosa puasa diturunkan dari 293 ± 20 menjadi 198 ± 29 mg/dl maka akan terjadi peningkatan fungsi granulosit. Beberapa peneliti juga mendapatkan hasil yang serupa yaitu peningkatan fungsi leukosit jika kondisi hiperglikemia dikoreksi. Pada pengujian secara *in vitro* untuk menetapkan ambang hiperglikemia hanya didapatkan perkiraan kasar yaitu pada rerata kadar glukosa >200 mg/dl akan menimbulkan disfungsi lekosit.

Alexiewicz dkk. mendemonstrasikan timbulnya peningkatan level basal dari kalsium sitosol sel polimorphonuklir (PMN) lekosit pada penderita diabetes tipe 2. Peningkatan kalsium sitosol berkaitan dengan penurunan kandungan ATP dan gangguan fagositosis. Terdapat korelasi langsung antara kalsium sitosol PMN dengan kadar glukosa puasa, sedangkan kedua faktor tersebut berbanding terbalik dengan aktivitas fagositosis. Penurunan kadar glukosa dengan terapi glyburid menghasilkan penurunan kalsium sitosol, peningkatan kandungan ATP dan fungsi fagositosis.

Pada individu normal yang terpapar dengan peningkatan glukosa menunjukkan penurunan limfosit secara cepat. Pada pasien dengan diabetes, hiperglikemia berkaitan dengan penurunan jumlah sel T, termasuk CD-4 dan CD-8. Kondisi abnormal tersebut dapat diatasi dengan menurunkan kadar glukosa. Kesimpulannya, sudah terdapat banyak penelitian yang meneliti pengaruh hiperglikemia terhadap sistem imun yang melibatkan individu yang sehat, penderita diabetes, dan penelitian pada binatang. Semua penelitian tersebut secara konsisten memperlihatkan bahwa hiperglikemia menyebabkan kondisi immunosupresan. Upaya penurunan kadar glukosa dengan berbagai metode terbukti dapat memperbaiki fungsi imun yang terganggu.

2. Hiperglikemia dan Sistem Kardiovaskular⁴

Hiperglikemia akut menimbulkan sejumlah pengaruh pada sistem kardiovaskular. Hiperglikemia menimbulkan gangguan prakondisi iskemia yaitu suatu mekanisme

proteksi terhadap ancaman iskemia. Pada organ yang mengalami iskemia, area yang mengalami infark dapat menjadi lebih luas pada kondisi hiperglikemia. Beberapa peneliti juga memperlihatkan timbulnya penurunan aliran darah pada kolateral arteri koroner pada kondisi hiperglikemia sedang-berat. Hiperglikemia akut dapat memicu kematian sel miokardium melalui proses apoptosis, memperbesar kerusakan sel pada saat reperfusi iskemia. Konsekuensi vaskular lain pada hiperglikemia akut yang relevan terhadap *outcome* dari pasien rawat meliputi perubahan tekanan darah, peningkatan katekolamin, abnormalitas platelet, dan perubahan elektrofisiologi. Marfella dkk. melaporkan adanya peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik dan peningkatan kadar endotelin pada hiperglikemia akut penderita diabetes tipe 2. Peneliti lain menemukan bahwa paparan hiperglikemia (270 mg/dl) selama 2 jam pada subyek yang sehat mengakibatkan peningkatan tekanan darah sistolik-diastolik, peningkatan laju nadi, peningkatan kadar katekolamin, dan pemanjangan interval QT. Hiperglikemia akut juga berkaitan dengan peningkatan viskositas, tekanan darah, dan kadar peptida natriuretik.

3. Hiperglikemia dan otak⁴

Kondisi hiperglikemia akut berkaitan dengan bertambah banyaknya sel syaraf yang mengalami kerusakan pada otak yang mengalami iskemia. Dari hasil penelitian pada hewan didapatkan petunjuk bahwa iskemia yang bersifat *irreversibel* atau iskemia pada end arteri tidak terpengaruh oleh hiperglikemia. Porsi utama otak yang rentan mengalami kerusakan akibat

pengaruh hiperglikemia adalah area penumbra, yaitu area yang mengelilingi pusat iskemia. Selama perkembangan dari stroke yang terjadi, area penumbra dapat turut mengalami infark atau justru kembali pulih menjadi jaringan yang sehat. Mekanisme utama yang menghubungkan antara hiperglikemia dan bertambah luasnya daerah otak yang mengalami kerusakan akibat iskemia adalah peningkatan asidosis jaringan dan kadar laktat akibat peningkatan kadar glukosa. Laktat berhubungan dengan kerusakan pada neurons, astrosit dan sel endotel. Parson dkk. memperlihatkan bahwa rasio laktat terhadap kolin berguna untuk memprediksi *outcome* klinis dan luas area infark pada stroke akut. Peneliti lain menemukan bahwa terdapat korelasi positif antara peningkatan kadar glukosa dengan produksi laktat. Melalui mekanisme inilah hiperglikemia menjadi penyebab jaringan yang mengalami hipoperfusi berkembang menjadi infark.

Beberapa penelitian pada hewan memperlihatkan adanya kaitan antara hiperglikemia dengan beragam konsekuensi akut lainnya yang kemungkinan menjadi perantara timbulnya *outcome* yang tidak menguntungkan. Sebagai contoh, hiperglikemia menyebabkan timbulnya akumulasi glutamat ekstraselluler pada neokorteks. Peningkatan glutamat terjadi sebagai akibat adanya kerusakan sel syaraf. Hiperglikemia juga berkaitan dengan fragmentasi DNA, gangguan terhadap sawar darah otak, dan repolarisasi yang lebih cepat pada area penumbra jaringan yang mengalami hipoperfusi berat, peningkatan protein prekursor β -amyloid dan kadar superoksida pada jaringan otak.

Terdapat banyak faktor yang telah disebutkan sebelumnya berperan sebagai mata rantai yang menghubungkan antara hiperglikemia dan outcome pada kasus kardiovaskular ternyata juga turut berkontribusi terhadap outcome kasus cerebrovaskular akut. Secara spesifik, pada model otak yang iskemia kemudian terpapar oleh hiperglikemia, peningkatan radikal bebas hidroksil berkorelasi positif dengan timbulnya kerusakan jaringan. Begitu juga antioksidan memiliki efek neuroprotektif. Kadar glukosa yang meningkat berkaitan dengan hambatan terhadap pembentukan nitrit oksida, peningkatan IL-6 mRNA, penurunan aliran darah otak dan kerusakan pada endotelial vaskular.

4. Hiperglikemia dan trombosis⁴

Telah banyak terdapat penelitian yang mengidentifikasi bahwa hiperglikemia berhubungan dengan abnormalitas pada hemostasis terutama trombosis. Sebagai contoh, hiperglikemia secara cepat menurunkan aktivitas fibrinolitik plasma dan aktivator plasminogen jaringan dan sebaliknya meningkatkan aktivitas penghambat aktivator plasminogen (PAI)-1 pada tikus. Pada pasien diabetes tipe 2 menunjukkan adanya hiperreaktivitas dari platelet yang ditandai dengan adanya peningkatan biosintesis tromboksan. Biosintesis tromboksan akan menurun jika kadar glukosa diturunkan. Hiperglikemia memicu peningkatan kadar IL-6 yang berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen plasma dan fibrinogen mRNA. Pada penderita dengan diabetes terjadi peningkatan aktivitas platelet yang ditunjukkan dengan timbulnya adhesi dan

agregasi platelet yang dipicu oleh pengikisan matriks ekstra selluler. Hiperglikemia akut yang terjadi selama minimal 4 jam akan meningkatkan aktivasi platelet pada diabetes tipe 2. Hiperglikemia juga menyebabkan peningkatan antigen faktor von willebrand, aktivitas faktor von willebrand, dan 11-dehydro-thromboxane B2 di urin (suatu ukuran terhadap produksi tromboksan A2). Perubahan ini tidak terjadi pada kondisi euglikemia.

Hiperreaktivitas platelet yang dipicu oleh hiperglikemia terutama terbukti pada kondisi stress *high-shear*, dapat menjelaskan peningkatan kejadian trombosis yang sering ditemukan pada pasien diabetes yang dirawat.

5. Hiperglikemia dan Inflamasi⁴

Hubungan antara hiperglikemia akut dan modifikasi vaskular kemungkinan melibatkan perubahan derajat inflamasi. Kultur dari sel mono nuklir darah perifer yang diinkubasi pada media berkadar glukosa tinggi (594 mg/dl) selama 6 jam akan menghasilkan peningkatan kadar IL-6 dan TNF- α . TNF- α juga berperan dalam produksi IL-6. Upaya untuk menghambat aktivitas TNF- α dengan menggunakan antibodi anti TNF monoclonal akan menghambat efek stimulasi glukosa terhadap produksi IL-6. Beberapa penelitian *in vitro* lainnya menunjukkan bahwa glukosa dapat memicu peningkatan IL-6, TNF- α , dan beberapa faktor lainnya yang menjadi penyebab inflamasi akut.

Pada manusia, peningkatan kadar glukosa dalam batas moderat hingga 270 mg/dl selama lima jam berkaitan dengan peningkatan IL-6, IL-18 dan TNF- α . Adanya peningkatan berbagai faktor inflamasi

berhubungan dengan timbulnya efek yang merusak vaskular. Sebagai contoh, TNF- α dapat memperluas area yang mengalami nekrosis setelah ligasi arteri koroner cabang left anterior descending pada kelinci. Pada manusia, peningkatan kadar TNF- α yang terjadi pada kasus infark miokard akut berkorelasi dengan beratnya disfungsi jantung yang timbul. TNF- α juga berperan pada kasus cedera ginjal iskemik dan gagal jantung kongestif. IL-18 diduga berperan dalam menyebabkan kondisi plak atherosklerotik menjadi tidak stabil yang sewaktu-waktu dapat menimbulkan sindroma iskemik akut.

6. Hiperglikemia dan disfungsi sel endotel⁴

Hubungan antara hiperglikemia dan outcome kardiovaskular yang buruk adalah akibat pengaruh hiperglikemia pada vaskular endotel. Sel endotel vaskular selain berfungsi sebagai barrier antara darah dan jaringan juga berperan penting dalam fungsi hemostasis. Pada kondisi sehat, endotel vaskular berfungsi mempertahankan pembuluh darah tetap relaks, anti trombosis, antioksidan, dan anti adhesive. Pada kondisi sakit, terjadi disregulasi, disfungsi, insuffisiensi dan kegagalan pada endotel vaskuler. Disfungsi sel endotel dikaitkan dengan peningkatan adhesi seluler, gangguan angiogenesis, peningkatan permeabilitas sel, inflamasi dan trombosis. Biasanya fungsi endotelial dinilai dengan mengukur vasodilatasi dependent-endotelial, paling sering diamati pada arteri brakialis. Penelitian *in vivo* pada manusia dengan memanfaatkan parameter ini memastikan bahwa hiperglikemia akut pada

kadar yang sering terdapat pada pasien yang di rumah sakit (142-300 mg/dl) dapat menimbulkan disfungsi endotel. Hiperglikemia dapat secara langsung mengganggu fungsi sel endotel dengan menimbulkan inaktivasi nitrit oksida secara kimiawi. Mekanisme lainnya adalah menjadi penyebab langsung produksi spesies oksigen reaktif (ROS).

7. Hiperglikemia dan Stress oksidatif⁴

Stress oksidatif muncul jika pembentukan ROS melebihi kemampuan tubuh untuk memetabolismenya. Upaya untuk mengidentifikasi mekanisme dasar yang menyatukan beragam pengaruh hiperglikemia akut adalah kemampuan hiperglikemia memproduksi stress oksidatif. Eksperimen untuk menimbulkan hiperglikemia akut pada kadar yang sering didapatkan pada pasien yg dirawat memicu pembentukan ROS. Sel endotel yang terpapar hiperglikemia secara *in vitro* akan merubah produksi nitrit oksida menjadi anion superoksida. Peningkatan pembentukan ROS menyebabkan aktivasi faktor transkripsi, faktor pertumbuhan dan mediator sekunder. Melalui cedera jaringan secara langsung atau aktivasi mediator sekunder ini, hiperglikemia akan memicu stress oksidatif dan kerusakan jaringan. Pada semua penelitian, abnormalitas yang terjadi dapat diperbaiki dengan pemberian antioksidan atau mengembalikan menjadi euglikemia.

Ringkasan

Secara tradisional hiperglikemia didefinisikan jika kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl. Sejak tahun 2010, *American Diabetes Association* dalam *Standards of Medical*

Care in Diabetes mendefinisikan hiperglikemia pada pasien yang dirawat adalah jika kadar glukosa darah >140 mg/dl¹⁰. Stress hiperglikemia adalah hiperglikemia yang timbul pada saat seseorang menderita sakit dimana pada individu tersebut terbukti tidak menderita diabetes sebelumnya. Hiperglikemia akut dapat memicu kematian sel miokardium melalui proses apoptosis, memperbesar

kerusakan sel pada saat reperfusi iskemia. Hiperglikemia akut juga berkaitan dengan peningkatan viskositas, tekanan darah, dan kadar peptida natriuretik. Hiperglikemia dapat secara langsung mengganggu fungsi sel endotel dengan menimbulkan inaktivasi nitrit oksida secara kimiawi. Stress oksidatif muncul jika pembentukan ROS melebihi kemampuan tubuh untuk memetabolismenya.

Daftar Pustaka

1. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373:1798-807.
2. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27:553-91.
3. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008;36:2249-55.
4. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-57.