

KRISIS HIPERGLIKEMIA PADA DIABETES MELITUS

Augusta L. Arifin
Nanny Natalia
Sri Hartini KS Kariadi

Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
RS Dr Hasan Sadikin
Bandung

PENDAHULUAN

Krisis hiperglikemia merupakan komplikasi akut yang dapat terjadi pada Diabetes Mellitus (DM), baik tipe 1 maupun tipe 2. Keadaan tersebut merupakan komplikasi serius yang mungkin terjadi sekalipun pada DM yang terkontrol baik.

Krisis hiperglikemia dapat terjadi dalam bentuk ketoasidosis diabetik (KAD), status hiperosmolar hiperglikemik (SHH) atau kondisi yang mempunyai elemen kedua keadaan diatas. KAD adalah keadaan yang ditandai dengan asidosis metabolik akibat pembentukan keton yang berlebihan, sedangkan SHH ditandai dengan hiperosmolalitas berat dengan kadar glukosa serum yang biasanya lebih tinggi dari KAD murni(1,2)

DEFINISI

Salah satu kendala dalam laporan mengenai insidensi, epidemiologi dan angka kematian KAD adalah belum ditemukannya kesepakatan tentang definisi KAD.

Sindroma ini mengandung *triad* yang terdiri dari hiperglikemia, ketosis dan asidemia. Konsensus diantara para ahli dibidang ini mengenai kriteria diagnostik untuk KAD adalah pH arterial < 7,3, kadar bikarbonat < 15 mEq/L, dan kadar glukosa darah > 250 mg/dL disertai ketonemia dan ketonuria *moderate*.(3)

SHH pertama kali dilaporkan oleh Sament dan Schwartz pada tahun 1957. SHH didefinisikan sebagai hiperglikemia ekstrim, osmolalitas serum yang tinggi dan dihidrasi berat tanpa ketosis dan asidosis yang signifikan.

Osmolalitas serum dihitung dengan rumus sebagai berikut : $2(\text{Na})(\text{mEq/L}) + \text{glucosa} (\text{mg/dL}) / 18 + \text{BUN} (\text{mg/dL}) / 2,8$. Nilai normalnya adalah $290 \pm 5 \text{ mOsm/kg air}$.

Pada umumnya keton serum negatif dengan pemeriksaan metoda nitroprusid pada dilusi 1:2, bikarbonat serum $> 20 \text{ mEq/L}$, dan pH arterial $> 7,3$. Hiperglikemia pada SHH biasanya lebih berat dari pada KAD; kadar glucosa darah $> 600 \text{ mg/dL}$ biasanya dipakai sebagai kriteria diagnostik. SHH lebih sering terjadi pada usia tua atau pada mereka yang baru didiagnosis sebagai diabetes dengan onset lambat. (3)

EPIDEMIOLOGI

Insidensi KAD berdasarkan suatu penelitian *population-based* adalah antara 4.6 sampai 8 kejadian per 1,000 pasien diabetes. Adapun angka kejadian SHH $< 1\%$. (2) Pada penelitian retrospektif oleh Wachtel dan kawan-kawan ditemukan bahwa dari 613 pasien yang diteliti, 22% adalah pasien KAD, 45% SHH dan 33% merupakan campuran dari kedua keadaan tersebut. Pada penelitian tersebut ternyata sepertiga dari mereka yang presentasi kliniknya campuran KAD dan SHH, adalah mereka yang berusia lebih dari 60 tahun.(2)

Tingkat kematian pasien dengan ketoasidosis (KAD) adalah $< 5\%$ pada sentrum yang berpengalaman, sedangkan tingkat kematian pasien dengan hiperglikemia hiperosmoler (SHH) masih tinggi yaitu 15%. Prognosis keduanya lebih buruk pada usia ekstrim yang disertai koma dan hipotensi. (1-3)

Bila mortalitas akibat KAD distratifikasi berdasarkan usia maka mortalitas pada kelompok usia 60-69 tahun adalah 8%, kelompok usia 70-79 tahun 27%, dan 33% pada kelompok usia > 79 tahun .Untuk kasus SHH mortalitas berkisar antara 10% pada mereka yang berusia < 75 tahun, 19% untuk mereka yang berusia 75-84 tahun, dan 35% pada mereka yang berusia > 84 tahun.(2)

Empatpuluh % pasien yang tua yang mengalami krisis hiperglikemik sebelumnya tidak didiagnosis sebagai diabetes. (2)

PATOGENESIS

Pada semua krisis hiperglikemik, hal yang mendasarinya adalah defisiensi insulin, relatif ataupun absolut, pada keadaan resistensi insulin yang meningkat. Kadar insulin tidak adekuat untuk mempertahankan kadar glukosa serum yang normal dan untuk mensupres ketogenesis. Hiperglikemia sendiri selanjutnya dapat melemahkan kapasitas sekresi insulin dan menambah berat resistensi insulin sehingga membentuk lingkaran setan dimana hiperglikemia bertambah berat dan produksi insulin makin kurang.(2)

Pada KAD dan SHH, disamping kurangnya insulin yang efektif dalam darah, terjadi juga peningkatan hormon kontra insulin, seperti glukagon, katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan. Hormon-hormon ini menyebabkan peningkatan produksi glukosa oleh ginjal dan hepar dan gangguan utilisasi glukosa di jaringan, yang mengakibatkan hiperglikemia dan perubahan osmolaritas extracellular (3)

Kombinasi kekurangan hormon insulin dan meningkatnya hormon kontraindulin pada KAD juga mengakibatkan pelepasan/*release* asam lemak bebas dari jaringan adipose (lipolysis) ke dalam aliran darah dan oksidasi asam lemak hepar menjadi benda keton (β - *hydroxybutyrate* [β -OHB] dan *acetoacetate*) tak terkendali, sehingga mengakibatkan ketonemia dan asidosis metabolik.

Pada sisi lain, SHH mungkin disebabkan oleh konsentrasi hormon insulin plasma yang tidak cukup untuk membantu ambilan glukosa oleh jaringan yang sensitif terhadap insulin, tetapi masih cukup adekuat (dibuktikan dengan C-peptide) untuk mencegah terjadinya lipolisis dan ketogenesis; akan tetapi bukti-bukti untuk teori ini masih lemah (4).

KAD dan SHH berkaitan dengan glikosuria, yang menyebabkan diuresis osmotik, sehingga air, natrium, kalium, dan elektrolit lain keluar (5)

FAKTOR PENCETUS

Krisis hiperglikemia pada diabetes tipe 2 biasanya terjadi karena ada keadaan yang mencetuskannya. Faktor pencetus krisis hiperglikemia ini antara lain :

1. Infeksi : meliputi 20 – 55% dari kasus krisis hiperglikemia dicetuskan oleh Infeksi.

Infeksinya dapat berupa : Pneumonia

Infeksi traktus urinarius

Abses

Sepsis

Lain-lain.

2. Penyakit vaskular akut: Penyakit serebrovaskuler

Infark miokard akut

Emboli paru

Thrombosis V. Mesenterika

3. Trauma, luka bakar, hematoma subdural.

4. *Heat stroke*

5. Kelainan gastrointestinal: Pankreatitis akut

Kolesistitis akut

Obstruksi intestinal

6. Obat-obatan :

Diuretika

Steroid

Lain-lain

Pada diabetes tipe 1, krisis hiperglikemia sering terjadi karena yang bersangkutan menghentikan suntikan insulin ataupun pengobatannya tidak adekuat. Keadaan ini terjadi pada 20-40% kasus KAD. Pada pasien muda dengan DM tipe 1, permasalahan psikologis

yang diperumit dengan gangguan makan berperan sebesar 20% dari seluruh faktor yang mencetuskan ketoasidosis. Faktor yang bisa mendorong penghentian suntikan insulin pada pasien muda meliputi ketakutan akan naiknya berat badan pada keadaan kontrol metabolisme yang baik, ketakutan akan jatuh dalam hypoglikemia, pemberontakan terhadap otoritas, dan stres akibat penyakit kronis (2)

DIAGNOSIS

Presentasi klinik

Keadaan dekompensasi metabolik akut biasanya didahului oleh gejala diabetes yang tidak terkontrol. Gejala-gejalanya antara lain lemah badan, pandangan kabur, poliuria, polidipsia dan penurunan berat badan.

KAD berkembang dengan cepat dalam waktu beberapa jam, sedangkan SHH cenderung berkembang dalam beberapa hari yang mengakibatkan hiperosmolalitas. Dehidrasi akan bertambah berat bila disertai pemakaian diuretika. Gejala tipikal untuk dehidrasi adalah membran mukosa yang kering, turgor kulit menurun, hipotensi dan takhikardia. Pada pasien tua mungkin sulit untuk menilai turgor kulit. Demikian juga pasien dengan neuropati yang lama mungkin menunjukkan respons yang berbeda terhadap keadaan dehidrasi.

Status mental dapat bervariasi dari sadar penuh, letargi, sampai koma.

Bau nafas seperti buah mengindikasikan adanya aseton yang dibentuk dengan ketogenesis. Mungkin terjadi pernafasan Kussmaul sebagai mekanisme kompensasi terhadap asidosis metabolik. Pada pasien-pasien SHH tertentu, gejala neurologi fokal atau kejang mungkin merupakan gejala klinik yang dominan. (1-3)

Walaupun infeksi adalah faktor presipitasi yang sering untuk DKA dan SHH, pasien dapat normotermik atau bahkan hipotermik terutama oleh karena vasodilatasi perifer. Hipotermia, jika ada, adalah suatu petanda buruknya prognosis. (6)

Nyeri abdomen lebih sering terjadi pada KAD dibandingkan dengan SHH. Diperlukan perhatian khusus untuk pasien yang mengeluh nyeri abdomen, sebab gejala ini bisa merupakan akibat ataupun faktor penyebab (terutama pada pasien muda) DKA. Evaluasi

lebih lanjut harus dilakukan jika keluhan ini tidak berkurang dengan perbaikan dehidrasi dan asidosis metabolik. (2)

PEMERIKSAAN LABORATORIK

Evaluasi Laboratorium awal pasien dengan kecurigaan KAD atau SHH meliputi penentuan kadar glukosa plasma, urea nitrogen/kreatinin serum, keton, elektrolit (dengan anion gap), osmolaritas, analisa urine, benda keton urin dengan dipstik, analisa gas darah pemeriksaan sel darah lengkap dengan hitung jenis, dan elektrokardiogram. Kultur bakteri dari air seni, darah, dan tenggorokan dan lain-lain harus dilakukan dan antibiotik yang sesuai harus diberikan jika dicurigai ada infeksi.

A1c mungkin bermanfaat untuk menentukan apakah episode akut ini adalah akumulasi dari suatu proses evolusiner yang tidak didiagnosis atau DM yang tidak terkontrol, atau suatu episode akut pada pasien yang terkontrol dengan baik. Foto thorax harus dikerjakan jika ada indikasi.

Konsentrasi natrium serum pada umumnya berkurang oleh karena perubahan osmotik yang terjadi terus menerus dari intrasellular ke extracellular dalam keadaan hiperglikemia. Konsentrasi kalium serum mungkin meningkat oleh karena pergeseran kalium extracellular yang disebabkan oleh kekurangan hormon insulin, hipertonisitas, dan asidemia. Pasien dengan konsentrasi kalium serum rendah atau *low-normal* pada saat masuk, mungkin akan kekurangan kalium yang berat pada saat perawatan sehingga perlu diberi kalium dan perlu *monitoring* jantung yang ketat, sebab terapi krisis hiperglikemia akan menurunkan kalium lebih lanjut dan dapat menimbulkan disritmia jantung.

Adanya stupor atau koma pada pasien DM tanpa peningkatan osmolalitas efektif (≥ 320 mOsm/kg) perlu pertimbangan kemungkinan lain penyebab perubahan status mental.

Pada mayoritas pasien DKA kadar amilase meningkat, tetapi ini mungkin berkaitan dengan sumbu nonpankreatik. Serum lipase bermanfaat untuk

menentukan diagnosa banding dengan pankreatitis. Nyeri abdominal dan peningkatan kadar amilase dan enzim hati lebih sering terjadi pada DKA dibandingkan dengan SHH.(1)

DIAGNOSIS DIFERENSIAL

Tidak semua pasien dengan ketoasidosis adalah KAD. Ketosis karena kelaparan dan ketoasidosis alkoholik (KAA) dibedakan dengan anamnesis dan konsentrasi glukosa plasma yang terentang dari sedikit meningkat (jarang > 250 mg/dl) sampai hipoglikemia. Sebagai tambahan, walaupun KAA dapat mengakibatkan asidosis, konsentrasi bikarbonat serum pada keadaan ketosis kelaparan biasanya tidak lebih rendah dari 18 mEq/l.

KAD harus pula dibedakan dari penyebab lain terjadinya asidosis metabolik yang tinggi *anion gap* seperti acidosis laktat, minum obat-obatan seperti salicylate, metanol, ethylene glycol, dan paraldehyde, dan gagal ginjal kronis (dimana lebih khas asidosis hiperkloremia daripada *high-anion gap acidosis*). Riwayat intoksikasi obat atau menggunakan metformin harus dicari.

TERAPI

Keberhasilan pengobatan KAD dan SHH membutuhkan koreksi dehidrasi, hiperglikemia dan gangguan keseimbangan elektrolit; identifikasi komorbid yang merupakan faktor presipitasi; dan yang sangat penting adalah perlu dilakukan monitoring pasien yang ketat.

Faktor presipitasi diobati, serta langkah-langkah pencegahan rekurensi perlu dilaksanakan dengan baik.(1,2).

Terapi cairan:

Pasien Orang dewasa.

Terapi cairan pada awalnya ditujukan untuk memperbaiki volume intravascular dan extravascular dan mempertahankan perfusi ginjal. Terapi cairan juga akan

menurunkan kadar glukosa darah tanpa bergantung pada insulin, dan menurunkan kadar hormon kontra insulin (dengan demikian memperbaiki sensitivitas terhadap insulin).

Pada keadaan tanpa kelainan jantung, NaCl 0.9% diberikan sebanyak 15–20 ml/kg berat badan/jam atau lebih besar pada jam pertama (1–1.5 l untuk rata-rata orang dewasa). Pilihan yang berikut untuk mengganti cairan tergantung pada status hidrasi, kadar elektrolit darah, dan banyaknya urin. Secara umum, NaCl 0.45% diberikan sebanyak 4–14 ml/kg/jam jika sodium serum meningkat atau normal; NaCl 0.9% diberikan dengan jumlah yang sama jika Na serum rendah. Selama fungsi ginjal diyakinkini baik, maka perlu ditambahkan 20–30 mEq/l kalium (2/3 KCl dan 1/3 KPO₄) sampai pasien stabil dan dapat diberikan secara oral. Keberhasilan penggantian cairan dapat dilihat dengan pemantauan hemodinamik (perbaikan dalam tekanan darah), pengukuran *input/output* cairan, dan pemeriksaan fisik. Penggantian cairan diharapkan dapat mengkoreksi defisit dalam 24 jam pertama. Perbaikan osmolaritas serum mestinya tidak melebihi 3 mOsm· kg⁻¹ H₂O· h⁻¹ (14–20,22). Pada pasien dengan gangguan ginjal atau jantung, pemantauan osmolaritas serum dan penilaian jantung, ginjal, dan status mental harus sering dilakukan selama pemberian cairan untuk menghindari *overload* yang iatrogenik (1-5).

Pasien berusia < 20 tahun

Terapi cairan pada awalnya ditujukan untuk memperbaiki volume intravascular dan extravascular ,dan mempertahankan perfusi ginjal. Kebutuhan untuk mempertahankan volume vaskuler harus disesuaikan untuk menghindari risiko edema cerebral karena pemberian cairan yang terlalu cepat. Dalam 1 jam pertama cairan yang bersifat isotonik (NaCl 0.9%) sebanyak 10–20 ml/kgbb/jam. Pada pasien dengan dehidrasi berat, pemberian ini perlu diulang, tetapi awal pemberian kembali mestinya tidak melebihi 50 ml/kg pada 4 jam pertama therapy. Terapi Cairan selanjutnya untuk menggantikan defisit cairan dilakukan dalam 48 jam. Secara umum NaCl, 0.45–0.9% (tergantung pada kadar sodium serum) diberikan dengan kecepatan 1.5 kali dari kebutuhan pemeliharaan selama 24-h (5 ml/kg/jam) akan mencukupi kebutuhan rehidrasi, dengan penurunan

osmolaritas tidak melebihi $3 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1} \text{H}_2\text{O} \cdot \text{h}^{-1}$. Sekali lagi jika fungsi ginjal diyakini baik dan kalium serum diketahui, maka perlu diberikan 20–40 mEq/l kalium ($\frac{2}{3}$ KCl atau potassium-acetate dan $\frac{1}{3}$ KPO₄). Jika glukosa serum mencapai 250 mg/dl, cairan harus diubah menjadi dextrose 5% dan NaCl 0.45–0.75%, dengan kalium seperti diuraikan di atas. (1)

Pengelolaan juga meliputi pemantauan status mental agar dapat dengan cepat mengidentifikasi perubahan apabila terjadi *overload* yang iatrogenik, yang dapat mengakibatkan edema cerebral (1)

Terapi Insulin

Pada keadaan KAD ringan (tabel 1), insulin reguler diberikan dengan infus intravena secara kontinu adalah terapi pilihan. Pada pasien dewasa, jika tidak ada hipokalemia ($\text{K}^+ < 3.3 \text{ mEq/l}$, maka pemberian insulin intravena secara bolus dengan dosis 0.15 unit/kg bb, diikuti pemberian insulin reguler secara infus intravena yang kontinu dengan dosis $0.1 \text{ unit} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (5–7 unit/jam pada orang dewasa). Pemberian insulin secara bolus tidak dianjurkan pada pasien pediatrik; pemberian insulin reguler dengan infus intravena secara kontinu dengan dosis $0.1 \text{ unit} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ dapat diberikan pada pasien-pasien tersebut. Dosis insulin rendah ini pada umumnya dapat menurunkan konsentrasi glukosa plasma sebanyak $50\text{--}75 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, sebanding dengan pemberian insulin dosis tinggi (1-5) . Jika plasma glukosa tidak turun sebanyak 50 mg/dl dari awal pada jam pertama, periksa dulu status hidrasi; jika baik, infus insulin dapat digandakan tiap jam sampai tercapai penurunan glukosa yang stabil antara 50 dan 75 mg/jam dicapai.

Ketika glukosa plasma mencapai 250 mg/dl untuk KAD atau 300 mg/dl untuk SHH, mungkin dosis insulin perlu diturunkan menjadi $0.05\text{--}0.1 \text{ unit} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (3–6 units/jam), dan dextrose (5–10%) ditambahkan pada cairan intravena. Sesudah itu, dosis insulin atau konsentrasi dextrose perlu disesuaikan untuk memelihara rata-rata kadar glukosa sampai asidosis pada KAD atau status mental dan hyperosmolaritas pada SHH membaik.

Ketonemia biasanya lebih lama hilang dibandingkan dengan hiperglikemia. Pengukuran β -OHB dalam darah secara langsung adalah metoda yang lebih disukai untuk pemantauan KAD. Metoda Nitroprusside hanya mengukur aseton dan asam acetoacetic. Bagaimanapun, β -OHB, asam yang paling banyak dan paling kuat pada KAD, tidaklah terukur dengan metoda nitroprusside. Selama therapy, β -OHB dikonversi ke asam asetoacetic, yang membuat para klinisi percaya bahwa ketosis memperburuk keadaan. Oleh karena itu, penilaian benda keton dari urin atau serum dengan metoda nitroprusside tidak digunakan sebagai suatu indikator terapi.

Selama terapi untuk KAD atau SHH, darah harus diperiksa tiap 2–4 jam untuk memeriksa elektrolit serum, glukosa, urea-N, creatinine, osmolaritas, dan pH vena (untuk DKA). Biasanya, analisa gas darah tidak perlu dilakukan berulang-ulang ; pH vena (pada umumnya 0.03 unit lebih rendah dari pH arteri) dan gap anion dapat diikuti, untuk memonitor resolusi asidosis.

Pada KAD yang ringan, insulin reguler baik secara subkutan maupun intramuskular tiap jam adalah sama efektif seperti pemberian intravena dalam menurunkan glukosa darah dan benda keton . Pertama-tama diberikan dosis dasar sebanyak 0.4–0.6 units/kg bb, separuh sebagai suntkan bolus intravena, dan setengah secara subkutan atau intramuskular . Sesudah itu, 0.1 unit· kg⁻¹· h⁻¹ insulin reguler diberi secara subkutan atau intramuscular. (1-5)

Kriteria untuk resolusi KAD meliputi kadar glukosa < 200 mg/dl, bikarbonat serum \geq 18 mEq/l, dan pH vena > 7.3. Bila KAD membaik, dan pasien masih *NPO (Nothing Per Oral)*, insulin intravena yang kontinyu dan penggantian cairan dilanjutkan dan ditambah dengan suplemen insulin subcutan sesuai kebutuhan tiap 4 jam.

Ketika pasien sudah bisa makan, jadwal *multiple-dose* harus dimulai menggunakan kombinasi insulin kerja pendek/singkat dengan insulin kerja menengah atau lama untuk mengendalikan glukosa plasma. Pemberian insulin intravena tetap diberikan untuk 1–2 jam setelah regimen campuran insulin dimulai untuk memastikan hormon insulin plasma cukup. Suatu penghentian mendadak insulin intravena dengan penundaan insulin

subcutan akan memperburuk keadaan; oleh karena itu, perlu diberikan insulin intravena dan inisiasi subcutan secara bersamaan.

Pasien yang telah diketahui menderita diabetes dapat diberikan insulin dengan dosis seperti sebelum mereka terkena serangan KAD atau SHH dan jika dibutuhkan dilakukan penyesuaian. Pada pasien diabetes yang baru, total insulin awal mungkin berkisar antara 0.5–1.0 unit· kg - 1· day-1, dibagi menjadi sedikitnya dua dosis dalam bentuk campuran insulin kerja pendek dan panjang sampai mencapai suatu dosis optimal yang diinginkan. Akan tetapi perlu diingat bahwa dosis insulin ini sangat individual. Pada akhirnya, ada penderita-penderita DM tipe 2 yang bisa diberi obat antihiperqlikemia oral dan pengaturan diit. (1-3)

Kalium

Untuk mencegah hipokalemia, penambahan kalium diindikasikan pada saat kadar dalam darah dibawah 5.5 mEq/l, dengan catatan output urin cukup. Biasanya, 20–30 mEq kalium (2/3 KCl dan 1/3 KPO₄) pada setiap liter cairan infus cukup untuk mempertahankan konsentrasi kalium serum antara 4–5 mEq/l. Penderita dengan KAD jarang menunjukkan keadaan hipokalemia yang berat. Pada kasus-kasus demikian, kalium penggantian harus dimulai bersamaan dengan cairan infus, dan terapi insulin harus ditunda sampai konsentrasi kalium > 3.3 mEq/l untuk menghindari aritmia atau *cardiac arrest* dan kelemahan otot pernapasan (1).

Di samping kekurangan kalium dalam tubuh, hiperkalemia ringan sampai sedang sering terjadi pada penderita dengan krisis hiperqlikemia. Terapi insulin, koreksi asidosis, dan penambahan volume cairan akan menurunkan konsentrasi kalium serum (1,2).

Bikarbonat

Penggunaan larutan bikarbonat pada KAD masih merupakan kontroversi (28). Pada pH > 7.0, aktifitas insulin memblok lipolysis dan ketoacidosis dapat

hilang tanpa penambahan bikarbonat. Beberapa penelitian prospektif gagal membuktikan adanya keuntungan atau perbaikan pada angka morbiditas dan mortalitas dengan pemberian bikarbonat pada penderita KAD dengan pH antara 6.9 dan 7.1 (10). Tidak ada laporan *randomized study* mengenai penggunaan bikarbonat pada KAD dengan pH < 6.9.

Asidosis yang berat menyebabkan efek vaskuler yang kurang baik, jadi sangat bijaksana pada pasien orang dewasa dengan pH < 6.9, diberikan sodium bikarbonat. Tidak perlu tambahan bikarbonat jika pH > 7.0.

Pemberian insulin, seperti halnya bikarbonat, menurunkan kalium serum; oleh karena itu suplemen Kalium harus diberikan dalam cairan infus seperti diuraikan di atas dan harus dimonitor dengan ketat. Sesudah itu, pH aliran darah vena harus diukur tiap 2 jam sampai pH mencapai 7.0, dan terapi bikarbonat harus diulangi tiap 2 jam jika perlu. (1-3)

Fosfat

Pada KAD serum fosfat biasanya normal atau meningkat. Konsentrasi fosfat berkurang dengan pemberian terapi insulin. Beberapa penelitian prospektif gagal membuktikan adanya keuntungan dengan penggantian fosfat pada KAD (32), dan pemberian fosfat yang berlebihan dapat menyebabkan *hypocalcemia* yang berat tanpa adanya gejala tetani. Bagaimanapun, untuk menghindari kelainan jantung dan kelemahan otot dan depresi pernapasan oleh karena hipofosfatemia, penggantian fosfat kadang-kadang diindikasikan pada pasien dengan kelainan jantung, anemia, atau depresi pernapasan dan pada mereka dengan konsentrasi fosfat serum < 1.0 mg/dl. Bila diperlukan, 20–30 mEq/l kalium fosfat dapat ditambahkan ke larutan pengganti.

Tidak ada studi mengenai penggunaan fosfat dalam HHS. (1,2)

KOMPLIKASI

Komplikasi pada krisis hiperglikemik dapat terjadi akibat KAD/SHH dan komplikasi akibat pengobatan:

Penyakit KAD dan SHH yang paling sering adalah hipoglikemia dalam kaitan dengan pemberian insulin yang berlebihan, hipokalemia dalam kaitan dengan pemberian insulin dan terapi asidosis dengan bikarbonat, dan hiperglikemia sekunder akibat penghentian insulin intravena setelah perbaikan tanpa pemenuhan yang cukup dengan insulin subkutan. Biasanya, pasien yang sembuh dari KAD menjadi hiperkloremi disebabkan oleh penggunaan larutan saline berlebihan untuk penggantian cairan dan elektrolit dan asidosis metabolik non-anion gap yang sementara dimana klorida dari cairan intravena menggantikan anion yang hilang dalam bentuk sodium dan garam-kalium selama diuresis osmotik. Kelainan biokimia ini adalah sementara dan secara klinik tidak penting kecuali jika terjadi gagal ginjal akut atau oliguria yang ekstrim.

Edema serebral adalah suatu kejadian yang jarang tetapi merupakan komplikasi KAD yang fatal, dan terjadi 0.7–1.0% pada anak-anak dengan DKA. Umumnya terjadi pada anak-anak dengan DM yang baru didiagnosis, tetapi juga dilaporkan pada anak-anak yang telah diketahui DM dan pada orang-orang umur duapuluh (1,2,6). Kasus yang fatal dari edema serebral ini telah pula dilaporkan pada SHH. Secara klinis, edema serebral ditandai oleh perubahan tingkat kesadaran, dengan letargi, dan sakit kepala. Gangguan neurologi mungkin terjadi secara cepat, dengan kejang, inkontinensia, perubahan pupil, bradycardia, dan gagal nafas. Gejala ini makin menghebat jika terjadi herniasi batang otak. Perburukan ini terjadi sangat cepat walaupun papilledema tidak ditemukan. Bila terjadi gejala klinis selain dari kelesuan dan perubahan tingkah laku, angka kematian tinggi (> 70%), dengan hanya 7–14% pasien yang sembuh tanpa kelainan yang permanen. Walaupun mekanisme dari edema serebral tidak diketahui diduga diakibatkan oleh perubahan osmolaritas dari air pada sistem saraf pusat dimana terjadi penurunan osmolaritas dengan cepat pada terapi KAD atau SHH. Kurangnya informasi yang berhubungan dengan angka morbiditas edema serebral pada pasien orang dewasa; oleh

karena itu, rekomendasi penilaian untuk pasien orang dewasa lebih secara klinis, daripada bukti ilmiah. Pencegahan yang mungkin dapat mengurangi resiko edema cerebral pada pasien dengan resiko tinggi adalah dengan penggantian defisit air dan natrium berangsur-angsur dengan perlahan pada pasien yang hyperosmolar (maksimal pengurangan osmolaritas $3 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ H}_2\text{O} \cdot \text{h}^{-1}$) dan penambahan dextrose dalam larutan hidrasi saat glukosa darah mencapai 250 mg/dl. Pada SHH, kadar glukosa darah harus dipertahankan antara 250-300 mg/dl sampai keadaan hiperosmoler dan status mental perbaikan, dan pasien menjadi stabil.

Hypoxemia dan edema paru-paru yang nonkardiogenik dapat terjadi saat terapi KAD. Hypoxemia disebabkan oleh suatu pengurangan dalam tekanan osmotik koloid yang mengakibatkan penambahan cairan dalam paru-paru dan penurunan *compliance* paru-paru. Pasien dengan KAD yang mempunyai suatu gradien oksigen alveolo-arteriolar yang lebar pada saat pengukuran analisa gas darah awal atau ditemukannya ronchi saat pemeriksaan fisik berisiko lebih tinggi untuk terjadinya edema paru.

Peningkatan kadar amilase dan lipase yang non spesifik dapat terjadi pada KAD maupun SHH. Pada penelitian Yadav dan kawan-kawan, peningkatan amilase dan lipase terjadi pada 16 – 25% kasus KAD. Kadar amilase dan lipase dapat meingkat sampai lebih dari 3 kali nilai normal tanpa bukti klinik dan *CT-scan* pankreatitis. Walaupun demikian, pankreatitis akut dapat juga terjadi pada 10 – 15% kasus KAD.

Dilatasi gaster akut akibat gastroparesis yang diinduksi oleh keadaan hipertonisitas merupakan komplikasi yang jarang terjadi tetapi dapat fatal. Pada keadaan ini risiko untuk terjadinya perdarahan gastrointestinal lebih besar. Mungkin diperlukan dekompresi dengan *naso-gastric tube* dan pemberian agen-agen penurun asam lambung sebagai tindakan profilaksis (2).

PENCEGAHAN

Banyak kasus KAD dan SHH dapat dicegah dengan perawatan medik yang baik, edukasi yang sesuai, dan komunikasi efektif dari tenaga kesehatan selama belum timbulnya penyakit.

Sick-day management harus mendapat perhatian. Hal ini meliputi informasi spesifik pada 1) kapan menghubungi sarana pelayanan kesehatan 2) target glukosa darah dan penggunaan *short-acting insulin* selama penyakit, 3) mengobati demam dan infeksi, dan 4) inisiasi dari suatu diet cairan yang mudah dicerna yang mengandung karbohidrat dan garam. Yang paling penting, pasien harus dinasehatkan untuk tidak pernah menghentikan insulin dan untuk mencari dokter saat mulai sakit .

Sick-Day Management yang berhasil tergantung pada keterlibatan pasien dan anggota keluarganya. Pasien atau anggota keluarganya harus mampu dengan teliti mengukur dan mencatat kadar glukosa darah, benda keton pada urin atau darah ketika glukosa darah > 300 mg/dl, dosis insulin, suhu badan, frekuensi pernafasan dan denyut nadi permenit, dan berat badan. Pengawasan yang cukup dan sangat membantu dari staff atau keluarga dapat mencegah terjadinya SHH dalam kaitan dengan keadaan dehidrasi pada individu tua yang tidak mampu untuk mengenali atau menghindari kondisi ini. Edukasi yang baik harus diberikan sehingga pasien mengenai tanda dan gejala *new-onset* diabetes; kondisi-kondisi, prosedur, dan obat-obatan yang memperburuk kendal kencing manis; dan monitoring glukosa dapat mengurangi kejadian dan beratnya HHS (1,2).

DAFTAR PUSTAKA :

1. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* vol27 supplement1 2004, S94-S102.
2. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ . Acute hyperglycemic crisis in elderly. *Med Clin N Am* 88: 1063-1084, 2004.

3. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB , Rumbak MJ : Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. In *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Kahn CR, Weir GC, Eds. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994, p. 738–770
4. Marshall SM, Walker M, Alberti KGMM: Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non - ketotic coma. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Eds. New York, John Wiley, 1997, p. 1215–1229.
5. Ennis ED, Stahl EJ, Kreisberg RA : Diabetic ketoacidosis. In *Diabetes Mellitus :Theory and practice*. 5th ed. Porte D Jr, Sherwin RS, Ed. Amsterdam, Elsevier, 1997, 827-844.
6. Rosenbloom AL : Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 13: 22-23, 1990 .