

LAPORAN KASUS

Manajemen Perawatan Pasien Kritis dengan Ketoasidosis Diabetikum di ICU

Ahmad Yun Jufan, Untung Widodo, Wiramas Ikhsan Gafar

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Ketoasidosis diabetikum (KAD) adalah suatu sindrom defisiensi insulin dan kelebihan hormon counterregulatory yang menyebabkan produksi glukosa dan keton yang berlebihan, namun penggunaannya berkurang sehingga menyebabkan ketoasidosis dan hiperglikemia. Tujuan dari laporan kasus ini akan meninjau patofisiologi KAD dan manajemen terkini KAD yang relevan untuk ahli anestesi terutama dalam setting intensive care unit (ICU). Terapi KAD antara lain dengan mencukupi kebutuhan cairan, mengembalikan konsekuensi metabolik akibat insufisiensi insulin, mengoreksi ketidakseimbangan elektrolit dan asam-basa, mengenal penyebab/pencetus dan pengobatan, dan menghindari komplikasi. Pemahaman yang lebih baik tentang patofisiologi KAD dan pendekatan yang agresif dan seragam untuk diagnosis dan manajemennya telah mengurangi mortalitas.

Kata kunci: hiperglikemia; insulin; intensive care unit; ketoasidosis diabetikum

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a syndrome of insulin deficiency and counterregulatory hormone excess that causes excessive production of glucose and ketones, but their use is reduced, causing ketoacidosis and hyperglycemia. The purpose of this case report is to review the pathophysiology of DKA and the current management of DKA relevant to anesthesiologists, especially in intensive care unit (ICU) settings. DKA therapy includes adequate fluid requirements, restoration of metabolic consequences of insulin insufficiency, correction of electrolyte and acid-base imbalances, introduction of causes or triggers and treatment; and avoid complications. A better understanding of the pathophysiology of DKA and its aggressive and uniform approach to diagnosis and management has reduced mortality.

Keywords: hyperglycemia; insulin; intensive care unit; diabetic ketoacidosis

PENDAHULUAN

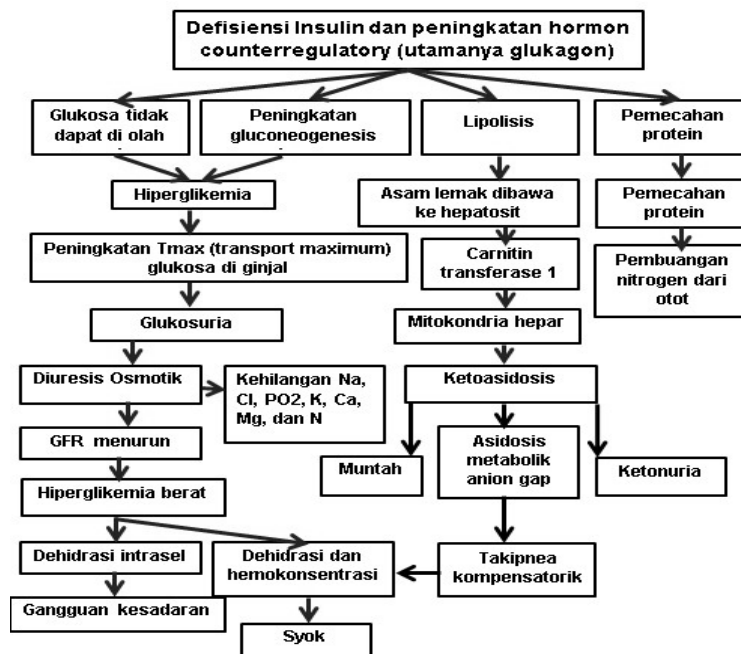
Ketoasidosis Diabetikum (KAD) adalah komplikasi diabetes mellitus yang akut dan mengancam jiwa. KAD terjadi terutama pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 (*insulin-dependent*), tetapi 10%-30% kasus terjadi pada diabetes mellitus tipe 2 (*non-insulin-dependent*) yang baru didiagnosis.¹

Ketoasidosis diabetikum (KAD) adalah suatu sindrom produksi berlebihan dari glukosa dan keton, namun penggunaannya berkurang sehingga menyebabkan ketoasidosis dan hiperglikemia.

Sindrom klinis yang bisa timbul diantaranya dehidrasi dan syok hipovolemik akibat diuresis osmotik hiperglikemia, hiperventilasi kompensatori (pola kussmaul), penurunan elektrolit, ketidakseimbangan metabolisme berat, penurunan kesadaran, dan koma. Evaluasi laboratorium memperlihatkan peningkatan kadar gula darah, asidosis metabolik berat, hipokapnia kompensatori, peningkatan osmolaritas, hiperlipidemia, peningkatan atau penurunan kadar natrium, dan penurunan kadar kalium dan fosfat.²

KAD merupakan respons terhadap kelaparan tingkat sel yang disebabkan oleh defisiensi insulin relatif dan kelebihan hormon *counterregulatory* atau hormon katabolik sehingga menimbulkan hiperglikemia, diuresis osmotik, azotemia prerenal,

hiperglikemia, pembentukan keton, dan asidosis metabolik.¹ Ilustrasi hubungan kompleks insulin dan hormon yang aksinya berlawanan tampak pada gambar 1.



Gambar 1. Ilustrasi hubungan kompleks antara insulin dan hormon yang aksinya berlawanan (*counterregulatory hormone*).¹

KAD adalah kegawatan medis dengan trias diagnosis berupa ketonemia ≥ 3.0 mmol/liter atau ketonuria yang signifikan ($>2+$) dengan stik urin, glukosa darah $>11,0$ mmol/liter atau diabetes melitus yang telah diketahui sebelumnya, dan bikarbonat $< 15,0$ mmol liter⁻¹ atau pH vena $< 7,3$; atau keduanya.³

Meskipun KAD dapat dicegah, namun KAD masih sering terjadi dan menimbulkan komplikasi yang mengancam jiwa.³ Pemahaman yang lebih baik tentang patofisiologi KAD dan pendekatan yang agresif dan seragam untuk diagnosis dan manajemennya telah mengurangi mortalitas hingga $>5\%$. Namun, mortalitas lebih tinggi pada lansia karena penyakit ginjal yang mendasari atau infeksi yang terjadi bersamaan dan dengan adanya koma atau hipotensi.¹ Mayoritas mortalitas dan morbiditas KAD dianggap berasal dari gejala klinis dan inisiasi pengobatan yang tertunda. Pengenalan dan pengobatan cepat dari KAD sangat penting.³

LAPORAN KASUS

Seorang wanita 33 tahun mengeluh mual, muntah, lemas, sesak nafas, dan batuk. Dari anamnesis riwayat penyakit didapatkan pasien adalah pasien dengan riwayat diabetes mellitus tipe I terdiagnosis sejak 5 tahun yang lalu, berobat rutin di RSUD Bantul dengan terapi novorapid subkutan 10-10-10 IU dan Lantus 20-0-0 IU. Saat masuk rumah sakit, pasien mengeluh pusing, mual, muntah lebih dari 10x perhari. Pasien kemudian berobat ke rumah sakit swasta. Pasien didiagnosis dengan gastronteritis akut dan rawat inap di rumah sakit tersebut. Pasien mengeluh sesak napas yang semakin memburuk dan dahak sulit keluar. Pasien sulit diajak komunikasi, banyak tidur dan sulit dibangunkan. Gula darah terakhir sebelum pasien dirujuk adalah 348 mg/dl. Terapi di rumah sakit sebelumnya adalah infus NaCl 0,9% loading 2000cc (jam 09.00), bolus insulin 10 unit (09.00), drip insulin 2

IU/jam (09.30), injeksi Ciprazol 1 flash/24 jam (12.00), injeksi meropenem 1gram/12 jam (20.00), injeksi furosemid 1 ampul, dan parasetamol tablet 500 mg. Pasien masuk ke RSUP Dr. Sardjito dengan tekanan darah 160/70 mmHg, denyut nadi 120 x/menit, pernafasan 28 x/menit, saturasi 100% dengan NRM. Kesadaran pasien somnolen dengan GCS E3M5V5. Tidak didapatkan konjungtiva anemis maupun sklera ikterik, pupil isokor dengan diameter 3/3 cm dan reflek cahaya +/- . JVP pasien tidak meningkat, bunyi jantung I-II regular, suara tambahan (-). Terdapat ronkhi di kedua lapangan paru. CRT < 2 detik, akral dingin, dan tidak didapatkan lateralisasi. Pemeriksaan laboratorium didapatkan leukosit: 42.580 , hemoglobin:10,5 hematokrit: 32,7%, trombosit: 390.000, SGOT/SGPT: 39/11, albumin: 3, BUN/Cr: 26/2,18 GDS/jam : 230/212/223/198/198, Na: 132, K: 4,2 Cl: 102, Procalsitonin: 45,02, Keton urine: +++. Hasil analisis gas darah menunjukkan dengan FiO₂ 80% didapatkan pH 7,11 pCO₂ 29,7, pO₂ 125,3 HCO₃ 9,5 PO₂/FiO₂ 151,8.

Selama di ruang IGD pasien kemudian dilakukan intubasi dengan ETT nomer 7,5 cuff. Pasien diberikan insulin kontinyu 2 cc/jam, injeksi meropenem 1 gr, infus NaCl 0,9% 20 tpm, injeksi tramin 100 mg/12 jam, injeksi lansoprazole 32 mg/24 jam, nebulizer Ventolin:NaCl/8 jam

Pasien dirawat di ICU selama 11 hari dengan pneumonia, KAD, sepsis, AKI, DM tipe 1. Dilakukan pemeriksaan kultur darah dengan hasil tidak didapatkan pertumbuhan kuman, hasil kultur/sensitivitas sputum mengindikasikan XDRO, dan hasil pemeriksaan urin menunjukkan angka jamur urin 1.000.000 CFU/ml. Angka jamur urin mengindikasikan kemungkinan besar ISK (angka kuman > 100.000 CFU/ml)

DISKUSI

Problem Aktual dan Penatalaksanaan

Pasien dalam kasus ini mengalami KAD akibat diabetes tipe 1 yang di derita sejak 5 tahun yang lalu. Faktor pencetus pada pasien ini adalah adanya sepsis akibat infeksi yang kemungkinan bersumber dari infeksi paru. Pasien telah lama menggunakan insulin subkutan, walaupun tidak diketahui dosisnya.

Gejala awal yang dirasakan pasien adalah lemas, mual, muntah, dan nyeri perut, yang terdiagnosis sebagai gastroenteritis di rumah sakit sebelumnya. Dimungkinkan gejala ini adalah awal dari KAD. Dua hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh sesak napas, keluhan ini dapat merupakan tanda asidosis metabolik yang semakin berat, ditandai dengan napas kussmaul. Sesak napas juga dapat disebabkan oleh infeksi paru yang mendasari KAD atau adanya edema paru karena rehidrasi berlebihan. Pada hari masuk rumah sakit rujukan, pasien mengalami penurunan kesadaran yang tidak membaik dengan terapi cairan dan insulin.

Penyebab penting dari KAD pada kasus ini kemungkinan adalah infeksi paru. Tabel 2 menjelaskan penyebab ketoasidosis diabetikum. Manifestasi klinis KAD terkait langsung dengan hiperglikemia, penurunan volume cairan, dan asidosis. Diuresis osmotik secara berangsur-angsur menyebabkan kehilangan volume cairan dan juga kehilangan natrium, klorida, kalium, fosfor, kalsium, serta magnesium. Awalnya, pasien dapat mengkompensasi dengan meningkatkan asupan cairan. Poliuria dan polidipsia biasanya satu-satunya gejala sampai ketonemia dan asidosis berkembang. Ketika asidosis berlangsung, ventilasi dirangsang secara fisiologis untuk mengurangi PCO₂ dan melawan asidosis metabolik.

Tabel 2. Penyebab Ketoasidosis Diabetikum^a

Berikut Ini adalah Penyebab Penting dari KAD
Tidak melakukan atau mengurangi dosis suntikan insulin setiap hari
Ketidaktepatan alat atau kemacetan dari kateter pompa insulin
Infeksi
Kehamilan
Hipertiroidisme, pheochromocytoma, sindrom Cushing
Penyalahgunaan zat (kokain)
Obat-obatan: steroid, tiazid, antipsikotik, simpatomimetik
Penyakit yang berhubungan dengan demam
Kelainan/gangguan serebrovaskular
Pendarahan GI
Infark miokard
Emboli paru
Pankreatitis
Trauma besar
Operasi

Asidosis yang dikombinasikan dengan efek prostaglandin I₂ dan E₂ menyebabkan vasodilatasi perifer meskipun tingkat depleksi cairan sangat tinggi. Pelepasan prostaglandin juga dirasakan berperan terhadap keluhan mual, muntah, dan nyeri perut yang tidak jelas yang sering terlihat pada gejala, terutama pada anak-anak. Muntah, yang mungkin merupakan respons fisiologis maladaptif untuk mengurangi muatan asam, sayangnya justru memperberat kehilangan kalium.

Nyeri perut dan nyeri yang terkait dengan KAD umumnya berkorelasi dengan tingkat asidosis. Nyeri bisa karena dilatasi lambung, ileus, atau pankreatitis, namun gangguan abdominal akut lainnya juga bisa terjadi pada kondisi ini. Seringnya kejadian nyeri abdominal bersamaan dengan peningkatan kadar serum amilase atau lipase pada KAD dan pankreatitis menyebabkan sulit untuk membedakan keduanya. Peningkatan kadar lipase serum lebih spesifik untuk pankreatitis, tetapi bisa juga meningkat pada KAD.¹

Ketika penurunan volume cairan berlangsung, penyerapan insulin subkutan yang buruk membuat pemberiannya tidak efektif. Gangguan status mental dapat berkembang dan kemungkinan besar multifaktorial, terkait dengan asidosis metabolik, hiperosmolaritas, volume cairan ekstraselular rendah, dan hemodinamik yang buruk. Perubahan kesadaran telah dilaporkan lebih berhubungan dengan peningkatan osmolalitas serum (> 320 mOsm/L atau > 320 mmol/kg) dibandingkan dengan tingkat keparahan asidosis metabolik.¹

Takikardia, hipotensi, turgor kulit yang buruk, dan selaput lendir kering diakibatkan oleh penurunan volume cairan. Pernafasan kussmaul berupa peningkatan laju dan kedalaman pernapasan. Aseton menghasilkan bau buah khas pada nafas yang ditemukan pada beberapa pasien. Tidak adanya demam tidak berarti tidak ada infeksi. Hipotermia terjadi karena vasodilatasi perifer.¹

Berdasarkan penjelasan diatas, dapat disimpulkan gejala KAD pada pasien telah muncul 4 hari sebelum masuk rumah sakit rujukan. Gejala asidosis yang muncul seperti mual, muntah, dan nyeri perut disalahartikan sebagai gastroenteritis akut. Selain itu, sesak napas yang didapat sejak 2

hari sebelum masuk rumah sakit dapat merupakan suatu kompensasi asidosis metabolik.

Pada saat pasien masuk IGD, pasien dalam kondisi somnolen, sesak napas, terdapat ronki kedua paru dan akral dingin serta CTR > 2". Dari *screening* qSofa, pasien masuk 2 dari 3 kriteria sepsis yaitu penurunan kesadaran dan laju pernapasan lebih dari 22 kali/menit. Hal ini didukung dengan leukosit 42,58 dan procalcitonin 45,02. KAD dengan asidosis metabolik terkompensasi dengan pernapasan kussmaul dapat dilihat dari hasil analisis gas darah. Pasien dengan penurunan kesadaran dengan terapi NRM 10L/mnt (FiO₂ 80%) menghasilkan pO₂ 125,3 menandakan kebutuhan PaO₂ dalam darah masih kurang. Oleh sebab itu tindakan intubasi harusnya sudah dilakukan sejak di IGD.

Kadar glukosa darah >250 mg/dL (13,8 mmol/L), anion gap > 10 mEq/L (> 10 mmol/L), kadar bikarbonat <15 mEq/L (<15 mmol/L), dan pH <7,3 dengan ketonuria sedang atau ketonemia merupakan diagnosis KAD.⁴ Pasien kadang-kadang hadir dengan "ketoasidosis euglikemik" (glukosa <300 mg/dL atau <16,6 mmol/L). Ketoasidosis euglikemik biasa terjadi pada pasien yang baru saja menerima insulin, penderita diabetes tipe 1 yang muda, pasien dengan glukoneogenesis terganggu, pasien dengan asupan kalori rendah atau puasa, pasien dengan depresi, atau pasien hamil. Ketoasidosis euglikemik baru-baru ini digambarkan sebagai efek samping dari inhibitor natrium-glukosa cotransporter 2 (SGLT-2). Pemeriksaan keton darah, pH vena, kadar bikarbonat dan *anion gap* dapat digunakan untuk menghindari *miss-diagnosis* KAD euglikemia.⁵

Diagnosis banding KAD mencakup semua penyebab asidosis metabolik dengan anion gap tinggi (tabel 3). Pasien dengan koma hiperosmolar nonketotik (HHS) cenderung pada pasien yang lebih tua, riwayat diabetes yang lama, dan memiliki perubahan status mental yang menonjol. Pada HHS kadar glukosa serum umumnya jauh lebih tinggi (> 600 mg/dL atau > 33,3 mOsm/L) dan ada sedikit atau tidak ada *anion gap* asidosis metabolik. Ketosis dalam ketoasidosis alkohol dan ketosis akibat kelaparan cenderung lebih ringan dan kadar

glukosa serum biasanya rendah atau normal. β Hb mendominasi dalam ketoasidosis alkohol, sehingga tes keton kemih dapat negatif atau terkesan positif.¹

Tabel 3. Diagnosis banding Ketoasidosis Diabetikum

Diagnosis Banding KAD
Ketoasidosis alkoholik
Ketoasidosis akibat puasa
Gagal ginjal
Asidosis laktat
Hyperosmolar hyperglycaemic State (HHS)

Dilihat dari hasil GDS serial di IGD tiap jam, GDS pasien pada kasus ini tidak terlalu tinggi oleh karena telah mendapatkan terapi insulin dari RS sebelumnya, sedangkan hasil pemeriksaan urin memperlihatkan keton dalam urin (+3). Hal ini telah mengerucutkan diagnosis KAD dan mengeksklusikan diagnosis lainnya seperti koma hiperosmolar non ketotik (HHS). Hasil perhitungan anion gap, yaitu 39 mEq/L yang berarti lebih condong suatu KAD. Perbedaan KAD dan HHS tampak pada tabel 4.

Tabel 4. Perbedaan KAD dan HHS

	KAD	HHS
Glukosa plasma	>250 mg/dl (>13,8 mmol/L)	>600 mg/dl (>33,3 mmol/L)
Bikarbonat serum	\leq 18 mEq/L (<18 mmol/L)	>15 mEq/L (>15 mmol/L)
Acetoasetat urin	(+)	(-) atau sedikit
Keton serum	(+)	(-) atau sedikit
Osmolalitas serum	bervariasi	>320 mOsm/kg (>320 mmol/kg)
Anion gap	>12 mEq/L (>12 mmol/L)	<12 mEq/L (<12 mmol/L)
PH arteri/vena	<7,30	>7,30

Problem Potensial dan Antisipasinya

Pemeriksaan glukosa, strip tes urine, elektrokardiogram untuk memeriksa hiperkalemia, pemeriksaan darah lengkap, elektrolit serum, BUN dan kreatinin, urinalisis, gas darah vena, kadar fosfat/magnesium/kalsium, hitung gap anion, kultur darah dan tes laboratorium lainnya harus dilakukan sebagai indikasi klinis. Penentuan gas darah arteri adalah opsional tetapi mungkin diperlukan untuk diagnosis dan pemantauan pasien sakit kritis.¹

KAD menyebabkan asidosis metabolik. Asidosis hiperkloremia dapat terjadi akibat pertukaran ketoanion terhadap klorida yang keluar melalui urin dan sering terjadi pada pasien yang memiliki status hidrasi dan laju filtrasi glomerulus yang baik meskipun ketoasidosis. Alkalosis metabolik sekunder dapat terjadi akibat muntah, diuresis osmotik, dan penggunaan diuretik secara bersamaan. Terkadang beberapa pasien KAD muncul dengan $[\text{HCO}_3^-]$ normal atau bahkan peningkatan $[\text{HCO}_3^-]$. Jika alkalosis metabolik yang terjadi cukup parah maka dapat menutupi asidosis. Dalam situasi seperti itu, anion gap yang tinggi dapat menjadi satu-satunya petunjuk adanya asidosis metabolik namun ditutupi

oleh alkalosis metabolik terkait volume kontraksi.¹

pH vena secara esensial menggantikan gas darah arteri dalam penilaian status asam-basa pasien KAD. Hal ini karena pada pasien KAD terdapat korelasi yang kuat ada antara pH vena dan arteri serta nilai gas darah arteri tidak memengaruhi terapi. pH vena sekitar 0,03 lebih rendah dari pH arterial. PCO_2 yang rendah mencerminkan kompensasi pernafasan untuk asidosis metabolik. Jika PCO_2 lebih rendah daripada tingkat asidosis, mungkin merupakan indikasi awal alkalosis pernafasan primer seperti penyakit paru (misalnya, pneumonia, emboli paru) atau sepsis sebagai pemicu KAD.¹

Total-body kalium dikeluarkan melalui ginjal. Namun, kadar kalium serum diukur normal atau meningkat pada sebagian besar pasien KAD karena dua faktor penting yaitu pergeseran ekstraseluler kalium akibat asidemia dan peningkatan osmolaritas intravaskular yang disebabkan oleh hiperglikemia. Insidensi hipokalemia yang terjadi pada awal KAD terjadinya 4%-6%. Penurunan serum kalium selama terapi dilaporkan sekitar 1,5 mEq/L (1,5 mmol/L) dan sejajar dengan penurunan glukosa serta dosis insulin. Perubahan elektrokardiogram hiperkalemia

atau hipokalemia dapat dilihat. Elektrokardiogram juga harus dievaluasi untuk iskemia karena infark miokard dapat memicu KAD.⁷

Diuresis osmotik menyebabkan hilangnya natrium klorida yang berlebihan di ginjal melalui urin. Adanya hiperglikemia cenderung menurunkan kadar natrium serum. Standar pengkajian adalah dengan menambahkan 1,6 mEq (1,6 mmol) pada nilai natrium yang dilaporkan untuk setiap 100 mg (5,55 mmol) glukosa yang >100 mg/dL (> 5,5 mmol/L). Namun, faktor koreksi dipakai terutama untuk kadar glukosa darah >400 mg/dL (> 2,2 mOsm/L). Diuresis osmotik juga menyebabkan kehilangan total fosfor, kalsium, dan magnesium melalui urin.¹

Pada pasien terjadi penurunan kesadaran yang dapat disebabkan oleh beberapa kemungkinan yaitu ketoasidosis dan edema otak. Sayangnya tidak dilakukan pemeriksaan radiologi untuk mengkonfirmasi adanya edema otak. Selain itu, gangguan elektrolit juga dapat menyebabkan gangguan status neurologi pasien sehingga pemeriksaan elektrolit dilakukan tiap 6 jam sekali.

Jumlah urin yang menurun pada pasien dapat disebabkan dehidrasi akut akibat mekanisme diuresis osmotik yang menyebabkan *acute kidney injury*. Penanganan KAD yang sedikit terlambat ikut berkontribusi. Hal ini ditunjang oleh hasil pemeriksaan laboratorium ureum dan kreatinin yang meningkat. Pemantauan EKG dilihat melalui monitor di ICU, sehingga bila terjadi infark dapat segera diketahui.

Potensi hipoglikemia akibat infus insulin dapat terjadi. Oleh karena itu selama perawatan di IGD dilakukan pemeriksaan laboratorium gula darah tiap jam dan saat di ICU dilakukan tiap 2 jam. Selain itu potensi asidosis berkelanjutan atau kambuh kembali dapat terjadi. Oleh sebab itu pemeriksaan analisis gas darah juga dilakukan tiap 4-6 jam sekali. Pemeriksaan penunjang berkala dapat membantu dalam penatalaksanaan pasien KAD.

Penatalaksanaan di *Intensive Care Unit*

Pasien KAD yang masuk ke ICU harus dipasang monitor jantung dan dimulai resusitasi cairan *normal saline* dengan jarum ukuran besar (16-18). Dapat dipertimbangkan membuat jalur *IV line* kedua

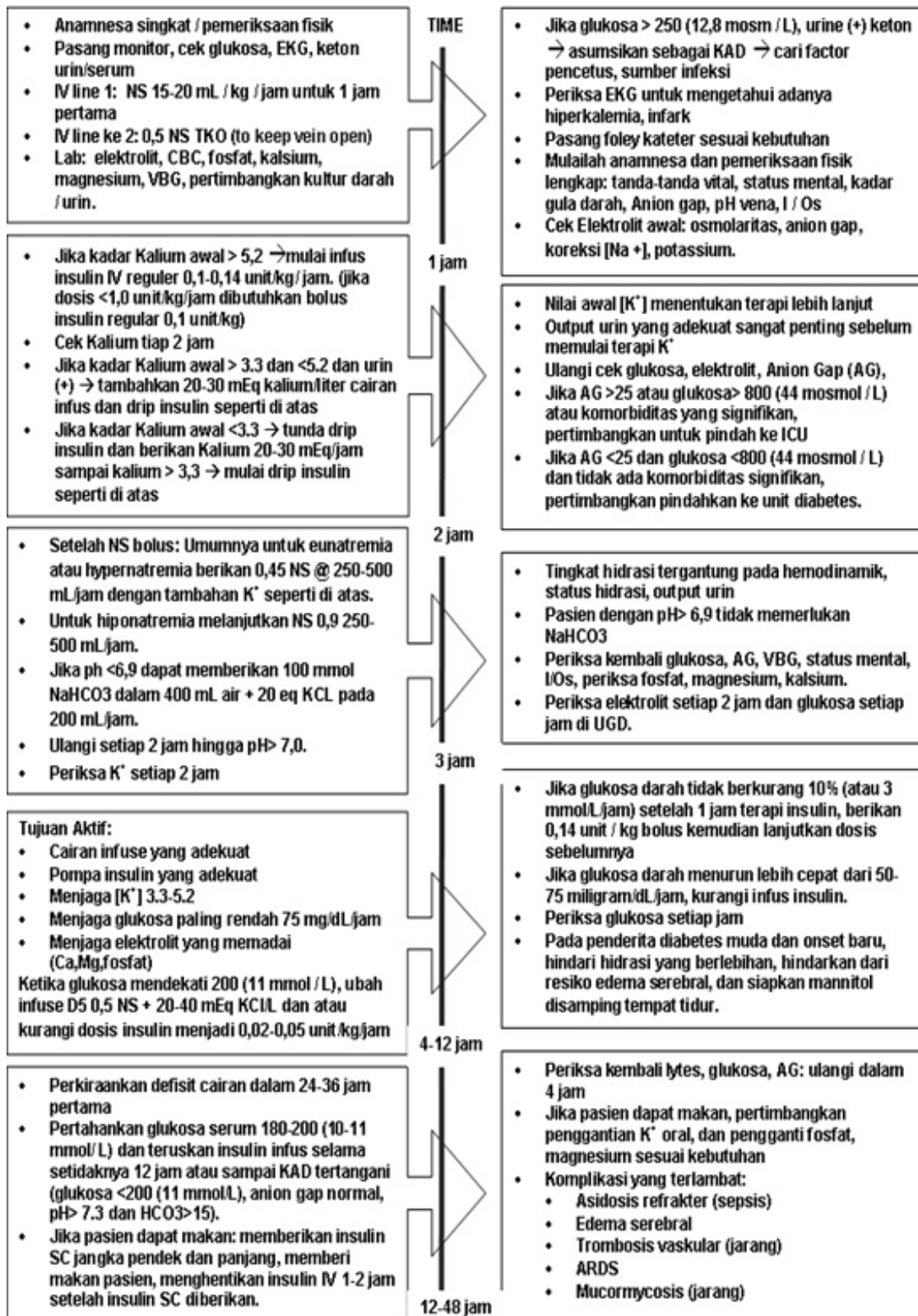
dengan *normal saline* 0,45% kecepatan minimal untuk menjaga *IV line* tetap terbuka.

Tujuan terapi adalah (1) mencukupi kebutuhan cairan, (2) mengembalikan konsekuensi metabolik akibat insufisiensi insulin, (3) koreksi ketidakseimbangan elektrolit dan asam-basa, (4) pengenalan penyebab/pencetus dan pengobatan, dan (5) menghindari komplikasi. Urutan prioritas terapeutik yang paling pertama dan terpenting adalah mencukupi kebutuhan cairan, kemudian koreksi defisit kalium, dan pemberian insulin. Gangguan metabolik harus diperbaiki 24-36 jam sejak perkiraan onset. Pemantauan dilakukan setiap 2 jam, baik kecukupan kebutuhan insulin, elektrolit (glukosa, kalium, dan kesenjangan anion), tanda vital, tingkat kesadaran, dan balans cairan sampai terjadi pemulihan. Tujuan dari terapi adalah glukosa <200 mg/dL (<11,1 mmol/L), bikarbonat ≥ 18 mEq/L (≥ 18 mmol/L), dan pH vena >7,3.¹ Skema tatalaksana pasien di ICU tampak pada gambar 2.

Indikasi perawatan pasien KAD di *Intensive Care Unit* antara lain: 1) *Glasgow Coma Scale* (GCS) <12 atau abnormal pada skala AVPU (alert, voice, pain, unresponsive), 2) Keton darah > 6 mmol/liter, 3) Kadar Bikarbonat <5 mmol/liter, 4) pH vena/arteri <7,0, 5) Hipokalemi saat masuk (<3,5 mmol/liter), 6) Saturasi oksigen <92% pada udara ruangan (dengan asumsi fungsi pernapasan normal), 7) Tekanan darah sistolik < 90 mmHg, 8) Nadi > 100 atau < 60 kali/menit, 8) *Anion Gap* >16.

Kecukupan Volume Cairan

Cairan membantu mengembalikan volume intravaskular dan tonisitas normal, perfusi organ vital, meningkatkan laju filtrasi glomerulus, dan menurunkan kadar glukosa dan keton serum. Rehidrasi meningkatkan respon terhadap insulin dosis rendah. Pada pasien dewasa muda rata-rata memiliki defisit air 100 mL/kg (5-10 L) dan defisit natrium 7-10 mEq/kg (7-10 mmol/L/kg). *Normal saline* adalah cairan yang paling sering direkomendasikan untuk pengisian volume ekstraselular pasien yang pada awalnya hipertoniik.⁵ Setelah resusitasi awal dengan *normal saline* 0,9%, ubah cairan menjadi *normal saline* 0,45% setelah natrium serum normal atau meningkat.^{4,5}



Gambar 2. Skema terapi awal pasien dengan KAD¹

Berdasarkan kecurigaan klinis yang mengarah kepada KAD, bisa diberikan bolus cairan awal *saline* isotonik dengan dosis 15-20 mL/kg/jam selama satu jam pertama sebelum hasil elektrolit keluar.⁴ Tingkat hidrasi harus bergantung pada hemodinamik, stabilitas, status hidrasi, output urin, dan elektrolit serum. Setelah bolus awal, berikan *normal saline* dengan kecepatan 250-500 cc/jam pada pasien hiponatremia atau berikan *normal saline* 0,45% sebanyak 250-500 cc/jam untuk pasien eunatremik dan hipernatremia.⁵ Secara umum, 2 liter pertama diberikan dengan cepat selama 0-2 jam, 2 liter berikutnya diberikan lebih dari 2-6 jam, dan kemudian tambahan 2 liter berikutnya selama 6-12 jam. Ini menggantikan sekitar 50% dari total defisit air selama 12 jam pertama, dengan sisa defisit 50% air akan diganti selama 12 jam berikutnya. Ketika kadar glukosa darah adalah 250 mg/dL (13,8 mmol/liter), ubah cairan infus dengan dekstrosa 5% dalam 0,45% saline normal. Pasien tanpa penurunan volume ekstrim dapat dikelola secara aman dengan regimen penggantian cairan yang lebih sederhana seperti 250-500 mL/jam selama 4 jam. Pertimbangkan pemantauan dengan tekanan vena sentral atau *pulmonary artery wedge pressure* pada lansia atau pasien dengan penyakit jantung atau ginjal. Kelebihan cairan dapat berkontribusi pada pengembangan sindrom distres pernapasan dan edema serebri.¹

Penatalaksanaan KAD membutuhkan koreksi yang cermat terhadap gangguan metabolik dengan pemantauan yang teliti dari seluruh komplikasi multisistem KAD serta komplikasi dari terapi. Pemulihan volume intravaskuler yang adekuat dengan cairan isotonik bebas glukosa dan dikombinasikan dengan pemberian insulin eksogen sering kali disebut dengan "*two bag system*". Infus insulin diberikan intravena secara reguler sebanyak 0,1 U/kgBB/jam. Tujuannya adalah untuk menurunkan glukosa darah sebesar 75-100 mg/dL/jam. Infus ini dilanjutkan sampai glukosa darah mencapai 250-300 mg/dL. Saat target glukosa darah tercapai, diberikan tambahan infus dekstrosa 5% dalam normal salin (D5NS). Pemberian glukosa dan infus insulin bisa simultan dilanjutkan sampai pasien siap menerima pemberian nutrisi

per oral dan pemberian insulin subkutan rutin. Kebanyakan dokter melanjutkan infus insulin sampai asidosis hampir terkoreksi. Konsentrasi kalium harus dimonitor dengan cermat. Penurunan kadar kalium bukan indikasi koreksi kalium hingga terdapat produksi urin. Kebutuhan fosfat mungkin lebih teoretis daripada kenyataannya, tetapi dalam kebanyakan situasi setengah kalium diberikan sebagai garam fosfat. Asidosis metabolik berat biasanya diatasi dengan mengoreksi volume dan pemberian insulin.²

Koreksi Kalium

Pasien KAD biasanya hadir dengan defisit total kalium tubuh kisaran 3-5 mEq/kg (3-5 mmol/kg). Defisit ini disebabkan oleh defisiensi insulin, asidosis metabolik, diuresis osmotik, dan sering muntah. Hanya 2% dari total kalium tubuh ada pada intravaskuler. Konsentrasi kalium serum awal biasanya normal atau tinggi karena pertukaran kalium intraseluler dengan ion hidrogen selama asidosis, defisit cairan tubuh total, dan berkurangnya fungsi ginjal. Hipokalemia awal menunjukkan defisit total kalium tubuh yang parah, dan sejumlah besar kalium pengganti biasanya diperlukan dalam 24-36 jam pertama.¹

Koreksi asidosis menyebabkan perubahan konsentrasi kalium serum. Untuk setiap penurunan pH 0,1, konsentrasi kalium serum naik sekitar 0,5 mEq/L (0,5 mmol/L), dan hubungan yang sama berlaku saat pH meningkat. Ini dapat digunakan sebagai panduan untuk memperkirakan konsentrasi kalium serum ketika pemulihan keseimbangan pH.¹

Selama terapi awal KAD, konsentrasi kalium serum dapat turun dengan cepat, terutama karena aksi insulin yang mendorong masuknya kembali kalium ke dalam sel dan, ditambah dengan pengenceran cairan ekstraseluler, koreksi asidosis, dan peningkatan kehilangan kalium melalui urin. Jika perubahan ini terjadi terlalu cepat, hipokalemia mendadak dapat menyebabkan aritmia jantung yang fatal, paralisis pernapasan, ileus parolitik, dan rhabdomyolysis. Hipokalemia berat berpotensi menjadi gangguan elektrolit yang paling mengancam jiwa selama perawatan KAD. Sebagai pedoman umum, tingkat serum kalium awal 3,3-5,2 mEq/L (sebelum resusitasi cairan dan insulin, ditambah

dengan output urin) membutuhkan 20-30 mEq/L selama minimal 4 jam untuk menjaga K^+ antara 4-5 mEq/L. Perubahan yang paling cepat terjadi selama beberapa jam pertama terapi sehingga diperlukan pengukuran kalium plasma setiap 2 jam.

Jika terdapat oliguria atau insufisiensi ginjal, hentikan atau kurangi penggantian kalium. Hipokalemia awal ($<3,3$ mEq/L) jarang terjadi tetapi memerlukan penggantian K^+ yang lebih agresif sebelum terapi insulin. Dalam pengaturan ini, berikan kalium IV 20-30 mEq/jam dan pertahankan insulin sampai tingkat serum kalium $\geq 3,5$ mEq/L.

Pengganti kalium oral aman dan efektif dan merupakan rute penggantian yang disukai segera setelah pasien dapat mentolerir cairan oral. Pada KAD, penggantian kalium awal biasanya dengan jalur intravena, secara umum kecepatannya adalah 10 mEq/jam melalui IV vena perifer atau 20 mEq / jam (20 mmol / jam) melalui akses vena sentral.

Pemantauan elektrokardiogram kontinu dianjurkan saat mengganti kalium pada pasien hipokalemia berat. Selama 24 jam pertama, biasanya diperlukan 100-200 mEq KCl. Memberi kalium kepada pasien dalam keadaan potensiasi hiperkalemia (yaitu, acidemia, defisiensi insulin, kontraksi volume, insufisiensi ginjal) dapat meningkatkan kadar kalium ekstraseluler dan menyebabkan disritmia fatal.

Insulin

Pemberian insulin reguler dosis rendah dengan pompa infus lebih sederhana, aman, fleksibel dalam menyesuaikan dosis insulin, serta dapat menurunkan kadar glukosa dan keton serum bertahap. Waktu paruh insulin IV adalah 4-5 menit, dengan waktu paruh biologis yang efektif pada tingkat jaringan sekitar 20-30 menit.⁴

Setelah bolus cairan awal, atau secara bersamaan dengan *IV line* kedua, berikan insulin dengan dosis 0,1-0,14 unit/kg/jam tanpa diberikan insulin bolus kecuali terjadi hipokalemia (kalium $<3,3$ mEq/L). Alternatif regimen insulin adalah 0,1 unit/kgBB bolus IM, jika *IV line* sulit dicari⁸, dilanjutkan dengan drip insulin 0,1 unit/kg/jam.⁵ *Loading dose* insulin intravena tidak direkomendasikan pada anak-anak dan penderita diabetes *new-onset* dewasa muda.⁸ Konsentrasi glukosa plasma biasanya

menurun 50-75 mg/dL/jam (2,8-4,2 mmol/L/jam). Jika glukosa darah gagal turun 10% setelah 1 jam terapi awal atau 3 mmol/L/jam, (dengan asumsi hidrasi telah adekuat), berikan bolus 0,14 unit/kgBB dan lanjutkan insulin drip.^{4,5} Pilihan lainnya adalah meningkatkan laju infus insulin sebanyak 1 unit/jam.⁸ Kejadian tidak responsif terhadap pemberian insulin IV kontinu dosis rendah adalah 1% sampai 2%, dengan infeksi menjadi alasan utama kegagalan tersebut.

Hiperglikemia biasanya tertangani lebih awal daripada anion gap sehingga ketika glukosa serum 200 mg/dL (11 mmol/L), tambahkan dekstrosa ke cairan IV dan kurangi kecepatan infus insulin menjadi 0,02-0,05 unit/KgBB/jam. Pertahankan glukosa serum antara 150-200 mg/dL (8,3-11 mmol/L) hingga KAD tertangani.⁵ Kadang-kadang mungkin diperlukan larutan dekstrosa 10% untuk mempertahankan kadar glukosa.⁸ Lanjutkan infus insulin sampai KAD tertangani dengan glukosa <200 mg / dL (<11 mmol/L) dan dua dari kriteria berikut yaitu: tingkat bikarbonat serum >15 mEq/L, pH vena $>7,3$, dan atau anion gap terhitung normal.⁵ Monitor nilai laboratorium setiap 1-2 jam untuk memastikan insulin yang diberikan dalam jumlah yang diinginkan.

Transisi dari infus insulin intravena (IV) ke insulin subkutan (SC) diperlukan untuk menghindari hiperglikemia atau KAD refrakter ketika infus insulin dihentikan. KAD refrakter dapat terjadi dengan cepat dalam waktu satu jam setelah insulin IV dihentikan karena durasi kerja insulin IV yang singkat. Setelah pasien makan, infus glukosa dapat dihentikan. Pada pasien yang dapat makan, transisi harus mencakup insulin kerja pendek dan panjang yang diberikan ketika KAD telah teratasi. Sebaiknya berkolaborasi dengan dokter endokrinologis untuk mengembangkan protokol untuk transisi ke insulin SC. Salah satu metode adalah pemberian 10 unit insulin reguler SC 30-60 menit sebelum infus insulin kerja singkat dihentikan, atau 1-2 jam untuk insulin kerja panjang. Metode lain adalah memberikan 50% dosis insulin kerja panjang 2 jam sebelum infus insulin IV dihentikan. Jika pasien adalah penderita diabetes yang baru didiagnosis, dapat diperkirakan dosis awal insulin *long-acting* pada 0,1-0,2 unit/kgBB.

Cakupan glukosa tambahan dapat diberikan dengan insulin kerja singkat sesuai kebutuhan. Lanjutkan pemeriksaan glukosa setiap jam selama 2 jam. Interval lebih lanjut untuk pemeriksaan glukosa dan kebutuhan tambahan dosis insulin reguler SC tergantung pada respon pasien dan protokol institusional.¹

Pada KAD ringan tanpa penyulit, penggunaan insulin SC yang cepat mungkin merupakan pilihan perawatan, meskipun pengobatan standar tetap menggunakan insulin IV kontinu. Dosis suntikan awal insulin SC kerja cepat adalah 0,2 unit/kg diikuti oleh 0,1 unit/kg setiap jam, atau dosis awal 0,3 unit/kg diikuti oleh 0,2 unit/kg setiap 2 jam sampai glukosa darah <250 mg/dL (<13,8 mmol/L). Kemudian, dosis insulin dikurangi hingga setengahnya dan diberikan setiap 1-2 jam sampai KAD tertangani.^{5,9}

Hipofosfatemia

Kadar fosfat serum sering normal atau meningkat pada KAD dan tidak mencerminkan defisit fosfat tubuh total sekunder akibat peningkatan kehilangan fosfat melalui urin. Fosfat (mirip dengan glukosa dan kalium) masuk ke ruang intraseluler selama terapi insulin, menghasilkan konsentrasi fosfat rendah dalam darah. Hipofosfatemia biasanya paling berat 24-48 jam setelah dimulainya terapi insulin. Defisiensi fosfat akut (<1,0 mg/dL) dapat menyebabkan hipoksia, kelemahan otot rangka, rhabdomyolysis, hemolisis, gagal napas, dan disfungsi jantung. Tidak ada peraturan tetap yang mengatur pemberian K_2PO_4 intravena pada KAD. Secara umum, pemberian fosfat IV hanya pada konsentrasi fosfat serum <1,0 mg/dL (0,323 milimol/L). Hipofosfatemia yang signifikan cenderung berkembang berjam-jam menjadi terapi insulin. Efek samping yang tidak diinginkan dari pemberian fosfat IV adalah hiperfosfatemia, hipokalsemia, hipomagnesemia, kalsifikasi jaringan lunak metastatik, hipernatremia, dan kehilangan volume cairan tubuh akibat diuresis osmotik. Jika benar-benar diperlukan (fosfat <1,0 mg/dL pada awal terapi), penggantian fosfat IV harus diberikan dengan K_2PO_4 , 2,5-5 mg/kgBB (0,08-0,16 milimol/kgBB). Monitor kadar kalsium serum jika memberikan fosfat tambahan.⁵

Hipomagnesemia

Diuresis osmotik dapat menyebabkan hipomagnesemia dan menguras simpanan magnesium dari tulang. Hipomagnesemia dapat menghambat sekresi hormon paratiroid dan menyebabkan hipokalsemia dan hiperfosfatemia. Jika konsentrasi magnesium serum <2,0 mEq/L (<1,0 mmol/L) atau terdapat gejala sugestif hipomagnesemia, berikan magnesium sulfat 2 gram IV selama 1 jam. Catat kadar magnesium dan kalsium serum selama 24 jam sejak diagnosis KAD tegak. Pantau kadar setiap 2 jam jika ada gejala atau hasil laboratorium berupa hipomagnesemia atau hipokalsemia.¹

Bikarbonat

Pasien KAD dengan asidosis dapat sembuh secara bertahap tanpa terapi alkali, karena terapi cairan dan insulin menghambat lipolisis dan memperbaiki ketoasidosis tanpa harus menambahkan bikarbonat. Berikan bikarbonat jika pH awal ≤ 6.9 , tetapi jangan berikan bikarbonat jika pH ≥ 7.0 .^{5,9}

Asidosis metabolik berat dikaitkan dengan gangguan kardiovaskular dan komplikasi neurologis. Secara teori keuntungan pemberian bikarbonat adalah peningkatan kontraktilitas miokard, peningkatan ambang fibrilasi ventrikel, peningkatan respon jaringan terhadap katekolamin, dan penurunan kerja respirasi. Selama perawatan KAD, produksi ion hidrogen berhenti ketika ketogenesis berhenti. Ion hidrogen yang berlebihan dihilangkan melalui urin dan saluran pernapasan. Metabolisme *ketone body* menghasilkan produksi alkali endogen. Keputusan untuk menggunakan bikarbonat pada pasien KAD harus didasarkan pada kondisi klinis dan pH pasien. Manfaat pemberian bikarbonat pada orang tua dengan ketidakstabilan kardiovaskular harus dipertimbangkan dengan kerugiannya. Indikasi pemberian bikarbonat adalah pasien dengan penurunan kontraktilitas jantung dan vasodilatasi perifer, pasien dengan hiperkalemia, dan koma mengancam nyawa. Pasien dewasa dengan pH <6,9 dapat diberikan 100 mEq (100 mmol) natrium bikarbonat dalam 400 mL air dengan 20 mEq (20 mmol) KCl pada 200 mL/jam, selama 2 jam hingga

pH vena >7,0. Jika pH tetap <7,0, ulangi infus sampai pH >7,0. Ingat untuk memeriksa [K+] setiap 2 jam. Asidosis berat (pH <7,0) yang terus memburuk meskipun telah diterapi bikarbonat harus dicari penyebab asidosis metabolik lainnya.^{4,5}

Penggunaan bikarbonat untuk memperbaiki asidosis umumnya dihindari karena bikarbonat dapat memburuk disfungsi neurologis. Pada KAD berat, volume intraseluler sel-sel otak berkurang akibat dehidrasi hiperosmolar. Dalam upaya mempertahankan ukuran normal, sel otak menghasilkan *idiogenic osmoles* (misalnya inositol) yang menarik lebih banyak air ke dalam kompartemen intraseluler. Sebagai akibat rehidrasi sistemik dan koreksi keadaan hiperosmolar, maka sel-sel otak mungkin membengkak sampai *idiogenic osmoles* dimetabolisme atau dibersihkan. Akibatnya, koreksi cepat osmolaritas dapat menyebabkan edema otak yang signifikan dan bisa memburuk disfungsi neurologis sehingga memerlukan neuro-monitoring invasif.²

pH otak ditentukan oleh tingkat bikarbonat dan kandungan CO₂ pada cairan serebrovaskular (CSF). Kandungan CO₂ jauh lebih cepat menyeimbangkan pH CSF dengan ruang vaskular daripada bikarbonat. Oleh karena itu, memperbaiki asidosis sistemik dengan menurunkan tingkat hiperventilasi dan menyebabkan peningkatan PaCO₂. Jika kenaikan

PaCO₂ terjadi terlalu tajam, asidosis pada CSF bisa memburuk sebelum bikarbonat menjadi seimbang pada CSF. Oleh karena itu, koreksi cepat pH menggunakan bikarbonat tidak dianjurkan pada KAD kecuali terdapat ketidakstabilan kardiovaskular. Meskipun koreksi dilakukan secara hati-hati dan lambat, masih dapat terjadi kondisi hiperosmolar, asidosis, koma hiperosmolar dan edema otak fulminan. Patofisiologi edema otak pada KAD masih kurang dipahami. Pembengkakan subklinis otak relatif umum pada anak-anak dengan KAD. Jika pembengkakan itu signifikan, manitol harus diberikan segera dan terapi untuk hipertensi intrakranial dapat dimulai. Tujuannya adalah mencegah cedera sekunder pada otak.²

Komplikasi KAD

Secara umum, semakin tinggi osmolalitas serum awal, BUN, konsentrasi glukosa darah, dan semakin rendah tingkat bikarbonat serum (<10 mEq/L), semakin besar mortalitas. Infeksi dan infark miokard merupakan kontributor utama kematian. Faktor tambahan yang meningkatkan morbiditas termasuk usia tua, hipotensi berat, koma, dan komorbid penyakit ginjal dan kardiovaskular. Depleksi volume yang parah membuat orang tua berisiko mengalami *deep vein thrombosis*.³ Komplikasi KAD tampak pada tabel 6.

Tabel 6. Komplikasi pada Ketoasidosis Diabetikum¹

Berhubungan dengan penyakit akut	Berhubungan dengan terapi	Komplikasi selanjutnya
Gangguan jalan nafas	Hipokalemia	Anion gap asidosis metabolik yang sering kambuh
Sepsis	Hipofosfatemia	Asidosis metabolic non anion gap
Infark miokard	ARDS	Thrombosis vaskular
Syok hipovolemia	Hipoglikemia	Mucormycosis
	Edema serebral	

KESIMPULAN DAN SARAN

Ketoasidosis diabetikum (KAD) adalah suatu sindrom defisiensi insulin dan kelebihan hormon *counterregulatory* yang menyebabkan produksi glukosa dan keton yang berlebihan, namun penggunaannya berkurang sehingga menyebabkan

ketoasidosis dan hiperglikemia. Pemeriksaan laboratorium untuk menegakkan diagnosis KAD adalah glukosa darah >250 mg/dL, anion gap >10 mEq/L, kadar bikarbonat <15 mEq/L, dan pH <7,3 dengan ketonuria sedang atau ketonemia.