

## PENATALAKSANAAN KETOASIDOSIS DIABETIK (KAD)

Wira Gotera, Dewa Gde Agung Budiayasa  
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam, FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar  
Email: wiragotera@yahoo.com

### ABSTRACT

Diabetic Ketoacidosis (DKA) is metabolic disturbance disorder that be signed by trias hyperglycemia, acidosis, and ketosis, which one of very serious acute metabolic complication of diabetes mellitus. In Indonesia the incidence was not so high compare than the western countries, but the mortality is still high. In young age the mortality can be prevented by early diagnosis, rational and prompt treatment according to it's pathophysiology. Succesfull of DKA treatment needs correction of dehydration, hyperglycemia, acidosis, and electrolyte disturbance, identification of comorbid precipitation factor, and the most important one was continue monitoring. The treatment were adequate of fluid therapy, sufficient insulin therapy, therapy of potassium, bicarbonate, phosphat, magnesium, hyperchloremic condition, and antibiotic administration according to indication. The important one was also awarness for therapy complications so that the therapy not to make worsening condition of the patients.

Keywords: diabetic, ketoacidosis, management

### PENDAHULUAN

Ketoacidosis diabetik (KAD) adalah keadaan dekompensasi kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias hiperglikemia, asidosis, dan ketosis, terutama disebabkan oleh defisiensi insulin absolut atau relatif.<sup>1</sup> KAD dan *Hiperosmolar Hyperglycemia State* (HHS) adalah 2 komplikasi akut metabolik diabetes mellitus yang paling serius dan mengancam nyawa. Kedua keadaan tersebut dapat terjadi pada Diabetes Mellitus (DM) tipe 1 dan 2, meskipun KAD lebih sering dijumpai pada DM tipe 1.<sup>2</sup> KAD mungkin merupakan manifestasi awal dari DM tipe 1 atau mungkin merupakan akibat dari peningkatan kebutuhan insulin pada DM tipe 1 pada keadaan infeksi, trauma, infark miokard, atau kelainan lainnya.<sup>3</sup>

### EPIDEMIOLOGI

Data komunitas di Amerika Serikat, Rochester, menunjukkan bahwa insiden KAD sebesar 8/1000 pasien DM per tahun untuk semua kelompok umur, sedangkan untuk kelompok umur kurang dari 30 tahun sebesar 13,4/1000 pasien DM per tahun.<sup>1</sup> Sumber lain menyebutkan insiden KAD sebesar 4,6 – 8/1000 pasien DM per tahun.<sup>4,5</sup> KAD dilaporkan bertanggung jawab untuk lebih dari 100.000 pasien yang dirawat per tahun di Amerika Serikat.<sup>6</sup> Walaupun data komunitas di Indonesia belum ada, agaknya insiden KAD di Indonesia tidak sebanyak di negara barat, mengingat prevalensi DM tipe 1 yang rendah. Laporan insiden KAD di Indonesia umumnya berasal dari data rumah sakit dan terutama pada pasien DM tipe 2.<sup>1</sup>

Angka kematian pasien dengan KAD di negara maju kurang dari 5% pada banyak senter, beberapa sumber lain menyebutkan 5 – 10%<sup>2</sup>, 2 – 10%<sup>5</sup>, atau 9 – 10%<sup>1</sup>. Sedangkan di klinik dengan sarana sederhana dan pasien usia lanjut angka kematian dapat mencapai 25 – 50%. Angka kematian menjadi lebih tinggi pada beberapa keadaan yang menyertai KAD, seperti sepsis, syok berat, infark miokard akut yang luas, pasien usia lanjut, kadar glukosa darah awal yang tinggi, uremia dan kadar keasaman darah yang rendah. Kematian pada pasien KAD usia muda umumnya dapat dihindari dengan diagnosis cepat, pengobatan yang tepat dan rasional sesuai dengan patofisiologinya. Pada pasien kelompok usia lanjut, penyebab kematian lebih sering dipicu oleh faktor penyakit dasarnya.<sup>1</sup>

Mengingat pentingnya pengobatan rasional dan tepat untuk menghindari kematian pada pasien KAD usia muda, maka tulisan ini akan membicarakan tentang penatalaksanaan KAD disertai dengan komplikasi akibat penatalaksanaannya. Sebagai pendahuluan akan dijelaskan secara ringkas tentang faktor pencetus dan kriteria diagnosis KAD.

## PATOFISIOLOGI KETOASIDOSIS DIABETIK

KAD ditandai oleh adanya hiperglikemia, asidosis metabolik, dan peningkatan konsentrasi keton yang beredar dalam sirkulasi. Ketoasidosis merupakan akibat dari kekurangan atau inefektifitas insulin yang terjadi bersamaan dengan peningkatan hormon kontraindikator (glukagon, katekolamin, kortisol, dan *growth hormon*). Kedua hal tersebut mengakibatkan perubahan produksi dan pengeluaran glukosa dan meningkatkan lipolisis dan produksi benda keton. Hiperglikemia terjadi akibat peningkatan produksi glukosa hepar dan ginjal (glukoneogenesis dan glikogenolisis) dan penurunan utilisasi glukosa pada jaringan perifer. Peningkatan glukoneogenesis akibat dari tingginya kadar substrat nonkarbohidrat (alanin, laktat, dan gliserol pada hepar, dan glutamin pada ginjal) dan dari peningkatan aktivitas enzim glukoneogenik (fosfoenol piruvat karboksilase/PEPCK, fruktose 1,6 bifosfat, dan piruvat karboksilase). Peningkatan produksi glukosa hepar menunjukkan

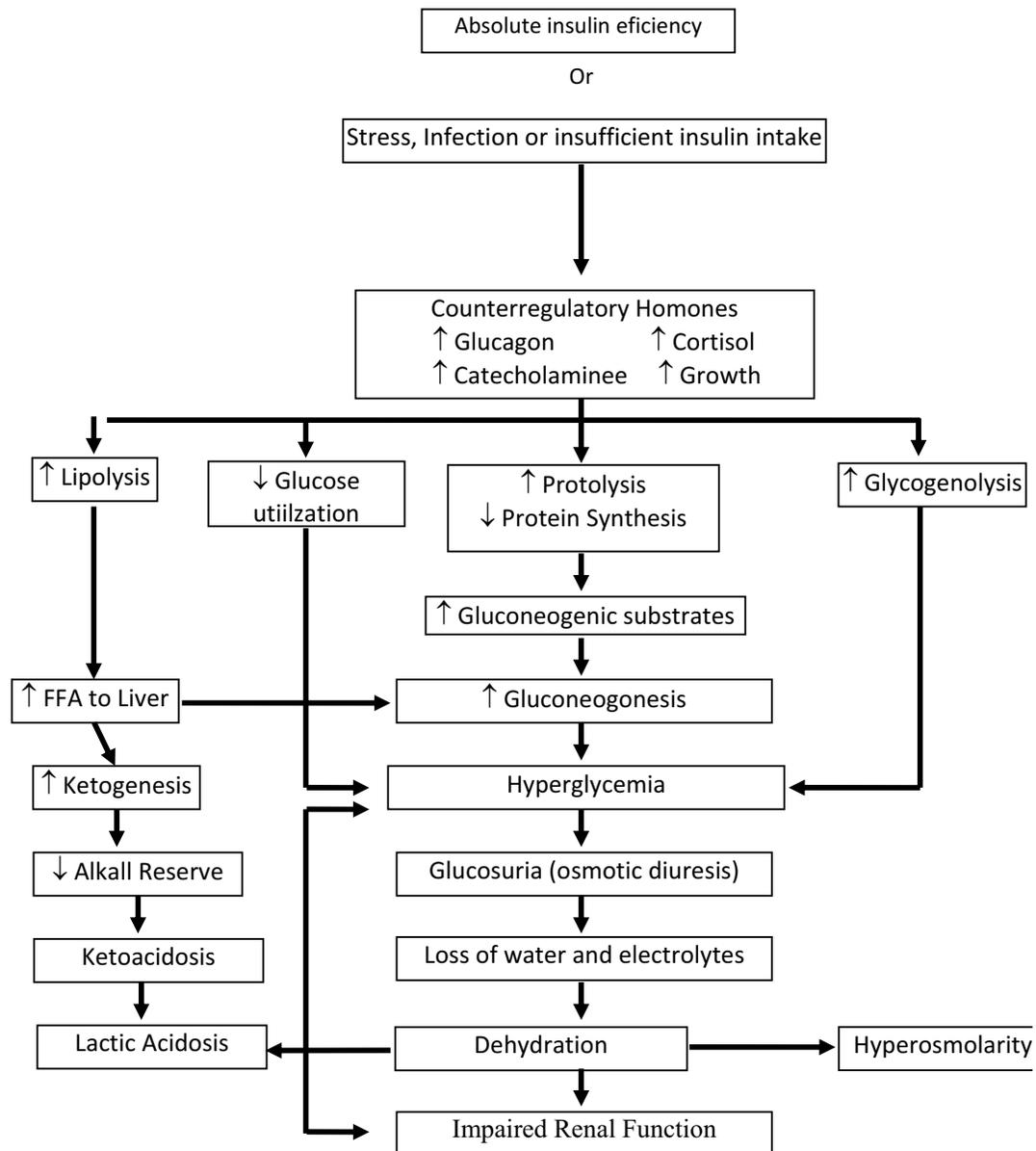
patogenesis utama yang bertanggung jawab terhadap keadaan hiperglikemia pada pasien dengan KAD.

Selanjutnya, keadaan hiperglikemia dan kadar keton yang tinggi menyebabkan diuresis osmotik yang akan mengakibatkan hipovolemia dan penurunan *glomerular filtration rate*. Keadaan yang terakhir akan memperburuk hiperglikemia. Mekanisme yang mendasari peningkatan produksi benda keton telah dipelajari selama ini. Kombinasi defisiensi insulin dan peningkatan konsentrasi hormon kontraindikator menyebabkan aktivasi hormon lipase yang sensitif pada jaringan lemak. Peningkatan aktivitas ini akan memecah trigliserid menjadi gliserol dan asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*). Diketahui bahwa gliserol merupakan substrat penting untuk glukoneogenesis pada hepar, sedangkan pengeluaran asam lemak bebas yang berlebihan diasumsikan sebagai prekursor utama dari ketoasid.

Pada hepar, asam lemak bebas dioksidasi menjadi benda keton yang prosesnya distimulasi terutama oleh glukagon. Peningkatan konsentrasi glukagon menurunkan kadar *malonyl coenzyme A* (Co A) dengan cara menghambat konversi piruvat menjadi *acetyl Co A* melalui inhibisi *acetyl Co A carboxylase*, enzim pertama yang dihambat pada sintesis asam lemak bebas. *Malonyl Co A* menghambat *camitine palmitoyl-transferase I* (CPT I), enzim untuk transesterifikasi dari *fatty acyl Co A* menjadi *fatty acyl camitine*, yang mengakibatkan oksidasi asam lemak menjadi benda keton. CPT I diperlukan untuk perpindahan asam lemak bebas ke mitokondria tempat dimana asam lemak teroksidasi. Peningkatan aktivitas *fatty acyl Co A* dan CPT I pada KAD mengakibatkan peningkatan ketogenesis.<sup>6</sup>

## FAKTOR PENCETUS KETOASIDOSIS DIABETIK

Terdapat sekitar 20% pasien KAD yang baru diketahui menderita DM untuk pertamakalinya. Pada pasien KAD yang sudah diketahui DM sebelumnya, 80% dapat dikenali adanya faktor pencetus, sementara 20% lainnya tidak diketahui faktor pencetusnya.<sup>1,6</sup>



Gambar 1. Bagan Patofisiologi KAD<sup>13</sup>

Faktor pencetus tersering dari KAD adalah infeksi, dan diperkirakan sebagai pencetus lebih dari 50% kasus KAD.<sup>6-8</sup> Pada infeksi akan terjadi peningkatan sekresi kortisol dan glukagon sehingga terjadi peningkatan kadar gula darah yang bermakna. Faktor lainnya adalah *cerebrovascular accident*, *alcohol abuse*, pankreatitis, infark jantung, trauma,

*pheochromocytoma*, obat, DM tipe 1 yang baru diketahui dan diskontinuitas (kepatuhan) atau terapi insulin inadekuat.<sup>1,2,5-8</sup>

Kepatuhan akan pemakaian insulin dipengaruhi oleh umur, etnis dan faktor komorbid penderita.<sup>5</sup> Faktor lain yang juga diketahui sebagai pencetus KAD adalah trauma, kehamilan, pembedahan, dan

stres psikologis. Infeksi yang diketahui paling sering mencetuskan KAD adalah infeksi saluran kemih dan pneumonia.<sup>5,6</sup> Pneumonia atau penyakit paru lainnya dapat mempengaruhi oksigenasi dan mencetuskan gagal napas, sehingga harus selalu diperhatikan sebagai keadaan yang serius dan akan menurunkan kompensasi respiratorik dari asidosis metabolik.<sup>2</sup>

Infeksi lain dapat berupa infeksi ringan seperti *skin lesion* atau infeksi tenggorokan. Obat-obatan yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat seperti kortikosteroid, thiazid, pentamidine, dan obat simpatomimetik (seperti dobutamin dan terbutalin), dapat mencetuskan KAD. Obat-obat lain yang diketahui dapat mencetuskan KAD diantaranya beta bloker, obat antipsikotik, dan fenitoin. Pada pasien usia muda dengan DM tipe 1, masalah psikologis yang disertai kelainan makan memberikan kontribusi pada 20% KAD berulang. Faktor yang memunculkan kelalaian penggunaan insulin pada pasien muda diantaranya ketakutan untuk peningkatan berat badan dengan perbaikan kontrol metabolik, ketakutan terjadinya hipoglikemia, dan stres akibat penyakit kronik.<sup>4,6,7</sup> Namun demikian, seringkali faktor pencetus KAD tidak ditemukan dan ini dapat mencapai 20 – 30% dari semua kasus KAD, akan tetapi hal ini tidak mengurangi dampak yang ditimbulkan akibat KAD itu sendiri.<sup>9,10</sup>

#### DIAGNOSIS KETOASIDOSIS DIABETIK

Langkah pertama yang harus diambil pada pasien KAD terdiri dari anamnesis dan pemeriksaan fisik yang cepat dan teliti terutama memperhatikan patensi jalan napas, status mental, status ginjal dan kardiovaskular, dan status hidrasi. Langkah-langkah ini harus dapat menentukan jenis pemeriksaan laboratorium yang harus segera dilakukan, sehingga penatalaksanaan dapat segera dimulai tanpa adanya penundaan.<sup>1</sup>

Meskipun gejala DM yang tidak terkontrol mungkin tampak dalam beberapa hari, perubahan metabolik yang khas untuk KAD biasanya tampak dalam jangka waktu pendek (< 24 jam). Umumnya penampakan seluruh gejala dapat tampak atau

berkembang lebih akut dan pasien dapat tampak menjadi KAD tanpa gejala atau tanda KAD sebelumnya. Gambaran klinis klasik termasuk riwayat poliuria, polidipsia, dan polifagia, penurunan berat badan, muntah, sakit perut, dehidrasi, lemah, *clouding of sensoria*, dan akhirnya koma. Pemeriksaan klinis termasuk turgor kulit yang menurun, respirasi Kussmaul, takikardia, hipotensi, perubahan status mental, syok, dan koma. Lebih dari 25% pasien KAD menjadi muntah-muntah yang tampak seperti kopi. Perhatian lebih harus diberikan untuk pasien dengan hipotermia karena menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Demikian pula pasien dengan *abdominal pain*, karena gejala ini dapat merupakan akibat atau sebuah indikasi dari pencetusnya, khususnya pada pasien muda. Evaluasi lebih lanjut diperlukan jika gejala ini tidak membaik dengan koreksi dehidrasi dan asidosis metabolik.

Tabel 1. Kriteria diagnostik KAD menurut *American Diabetes Association*<sup>7</sup>

Parameter	KAD		
	Ringan	Sedang	Berat
Gula darah (mg/dl)	>250	>250	>250
pH arteri	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00
Serum bikarbonat/HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l)	15-18	10- (<15)	<10
Keton urine	+	+	
Keton serum	+	+	
Osmolalitas serum efektif (mOsm/kg)	variabel	variabel	variabel
Anion gap	>10	>12	>12
Perubahan sensorial atau mental obtundation	Alert	Alert/ drowsy	Stupor/ coma

- Catatan :
- Pengukuran keton serum dan urine memakai metode reaksi nitroprusida
  - Osmolalitas serum efektif (mOsm/kg) = 2X Na (mEq/l) + Glukosa (mg/dl)/18
  - Anion gap = Na<sup>+</sup> - (Cl<sup>-</sup>+HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) (mEq/l)

#### PENATALAKSANAAN KETOASIDOSIS DIABETIK

Penatalaksanaan KAD bersifat multifaktorial sehingga memerlukan pendekatan terstruktur oleh

dokter dan paramedis yang bertugas. Terdapat banyak sekali pedoman penatalaksanaan KAD pada literatur kedokteran, dan hendaknya semua itu tidak diikuti secara ketat sekali dan disesuaikan dengan kondisi penderita. Dalam menatalaksana penderita KAD setiap rumah sakit hendaknya memiliki pedoman atau disebut sebagai *integrated care pathway*. Pedoman ini harus dilaksanakan sebagaimana mestinya dalam rangka mencapai tujuan terapi. Studi terakhir menunjukkan sebuah *integrated care pathway* dapat memperbaiki hasil akhir penatalaksanaan KAD secara signifikan.<sup>7</sup>

Keberhasilan penatalaksanaan KAD membutuhkan koreksi dehidrasi, hiperglikemia, asidosis dan kelainan elektrolit, identifikasi faktor presipitasi komorbid, dan yang terpenting adalah pemantauan pasien terus menerus.<sup>3,7</sup> Berikut ini beberapa hal yang harus diperhatikan pada penatalaksanaan KAD.

### 1. Terapi cairan

Prioritas utama pada penatalaksanaan KAD adalah terapi cairan.<sup>8</sup> Terapi insulin hanya efektif jika cairan diberikan pada tahap awal terapi dan hanya dengan terapi cairan saja akan membuat kadar gula darah menjadi lebih rendah. Studi menunjukkan bahwa selama empat jam pertama, lebih dari 80% penurunan kadar gula darah disebabkan oleh rehidrasi.<sup>2,11</sup> Oleh karena itu, hal penting pertama yang harus dipahami adalah penentuan defisit cairan yang terjadi. Beratnya kekurangan cairan yang terjadi dipengaruhi oleh durasi hiperglikemia yang terjadi, fungsi ginjal, dan *intake* cairan penderita.<sup>11</sup> Hal ini bisa diperkirakan dengan pemeriksaan klinis atau dengan menggunakan rumus sebagai berikut:<sup>2</sup>

$$\text{Fluid deficit} = (0,6 \times \text{berat badan dalam kg}) \times (\text{corrected Na}/140)$$

$$\text{Corrected Na} = \text{Na} + (\text{kadar gula darah}-5)/3,5$$

Rumus lain yang dapat dipakai untuk menentukan derajat dehidrasi adalah dengan menghitung osmolalitas serum total dan *corrected serum sodium concentration*.

$$\text{Osmolalitas serum total} = 2 \times \text{Na (mEq/l)} + \text{kadar glukosa darah (mg/dl)}/18 + \text{BUN}/2,8$$

*Serum sodium concentration* dapat dikoreksi dengan menambahkan 1,6 mEq/l tiap kenaikan 100 mg/dl kadar gula darah di atas kadar gula 100 mg/dl. Nilai *corrected serum sodium concentration* > 140 dan osmolalitas serum total > 330 mOsm/kg air menunjukkan defisit cairan yang berat.<sup>12</sup> Penentuan derajat dehidrasi dengan gejala klinis seringkali sukar dikerjakan, namun demikian beberapa gejala klinis yang dapat menolong untuk menentukan derajat dehidrasi adalah.<sup>13</sup> :

- 5% : penurunan turgor kulit, membran mukosa kering, takikardia
- 10% : *capillary refill time*  $\geq$  3 detik, mata cowong
- > 10% : pulsus arteri perifer lemah, hipotensi, syok, oliguria

Resusitasi cairan hendaknya dilakukan secara agresif. Targetnya adalah penggantian cairan sebesar 50% dari kekurangan cairan dalam 8 – 12 jam pertama dan sisanya dalam 12 – 16 jam berikutnya.<sup>5,9</sup> Menurut perkiraan banyak ahli, total kekurangan cairan pada pasien KAD sebesar 100 ml/kgBB, atau sebesar 5 – 8 liter.<sup>2,5,9</sup> Pada pasien dewasa, terapi cairan awal langsung diberikan untuk ekspansi volume cairan intravaskular dan ekstrasvaskular dan menjaga perfusi ginjal.<sup>7,9</sup> Terdapat beberapa kontroversi tentang jenis cairan yang dipergunakan. Tidak ada uji klinik yang membuktikan kelebihan pemakaian salah satu jenis cairan.<sup>2</sup> Kebanyakan ahli menyarankan pemakaian cairan fisiologis (NaCl 0,9%) sebagai terapi awal untuk resusitasi cairan.

Cairan fisiologis (NaCl 0,9%) diberikan dengan kecepatan 15 – 20 ml/kgBB/jam atau lebih selama jam pertama ( $\pm$  1 – 1,5 liter). Sebuah sumber memberikan petunjuk praktis pemberian cairan sebagai berikut: 1 liter pada jam pertama, 1 liter dalam 2 jam berikutnya, kemudian 1 liter setiap 4 jam

sampai pasien terhidrasi. Sumber lain menyarankan 1 – 1,5 lt pada jam pertama, selanjutnya 250 – 500 ml/jam pada jam berikutnya.<sup>2</sup> Petunjuk ini haruslah disesuaikan dengan status hidrasi pasien. Pilihan cairan selanjutnya tergantung dari status hidrasi, kadar elektrolit serum, dan pengeluaran urine. Pada umumnya, cairan NaCl 0,45% diberikan jika kadar natrium serum tinggi (> 150 mEq/l), dan diberikan untuk mengoreksi peningkatan kadar Na<sup>+</sup> serum (*corrected serum sodium*) dengan kecepatan 4 – 14 ml/kgBB/jam serta agar perpindahan cairan antara intra dan ekstraselular terjadi secara gradual.<sup>3,4,7</sup>

Pemakaian cairan Ringer Laktat (RL) disarankan untuk mengurangi kemungkinan terjadinya hiperkloremia yang umumnya terjadi pada pemakaian normal saline<sup>14</sup> dan berdasarkan *strong-ion theory* untuk asidosis (*Stewart hypothesis*).<sup>2</sup> Sampai saat ini tidak didapatkan alasan yang meyakinkan tentang keuntungan pemakaian RL dibandingkan dengan NaCl 0,9%. Jika kadar Na serum rendah tetaplah mempergunakan cairan NaCl 0,9%. Setelah fungsi ginjal dinilai, infus cairan harus mengandung 20 – 30 mEq/l Kalium (2/3 KCl dan 1/3 KPO<sub>4</sub>) sampai pasien stabil dan dapat makan. Keberhasilan terapi cairan ditentukan dengan monitoring hemodinamik (perbaikan tekanan darah), pengukuran cairan masuk dan keluar, dan pemeriksaan klinis.

Pemberian cairan harus dapat mengganti perkiraan kekurangan cairan dalam jangka waktu 24 jam pertama. Perubahan osmolalitas serum tidak melebihi 3 mOsm/kgH<sub>2</sub>O/jam. Pada pasien dengan kelainan ginjal, jantung atau hati terutama orang tua, harus dilakukan pemantauan osmolalitas serum dan penilaian fungsi jantung, ginjal, dan status mental yang berkesinambungan selama resusitasi cairan untuk menghindari overload cairan iatrogenik. Untuk itu pemasangan *Central Venous Pressure* (CVP) monitor dapat sangat menolong. Ketika kadar gula darah mencapai 250 mg/dl, cairan diganti atau ditambahkan dengan cairan yang mengandung

dextrose seperti (dextrose 5%, dextrose 5% pada NaCl 0,9%, atau dextrose 5% pada NaCl 0,45%) untuk menghindari hipoglikemia dan mengurangi kemungkinan edema serebral akibat penurunan gula darah yang terlalu cepat.<sup>2,3,5,14</sup>

Tabel 2. Perkiraan jumlah total defisit air dan elektrolit pada pasien KAD<sup>7</sup>

No	Perkiraan jumlah defisit	Nilai
1	Total air (liter)	6
2	Air (ml/kg)	100
3	Na <sup>+</sup> (mEq/kg)	7 – 10
4	Cl <sup>-</sup> (mEq/kg)	3 – 5
5	K <sup>+</sup> (mEq/kg)	3 – 5
6	PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (mmol/kg)	5 – 7
7	Mg 2 <sup>+</sup> (mEq/kg)	1 – 2
8	Ca <sup>2+</sup> (mEq/kg)	1 – 2

## 2. Terapi Insulin

Terapi insulin harus segera dimulai sesaat setelah diagnosis KAD dan rehidrasi yang memadai.<sup>1</sup> Sumber lain menyebutkan pemberian insulin dimulai setelah diagnosis KAD ditegakkan dan pemberian cairan telah dimulai.<sup>12</sup> Pemakaian insulin akan menurunkan kadar hormon glukagon, sehingga menekan produksi benda keton di hati, pelepasan asam lemak bebas dari jaringan lemak, pelepasan asam amino dari jaringan otot dan meningkatkan utilisasi glukosa oleh jaringan.<sup>1,6</sup> Sampai tahun 1970-an penggunaan insulin umumnya secara bolus intravena, intramuskular, ataupun subkutan.

Sejak pertengahan tahun 1970-an protokol pengelolaan KAD dengan drip insulin intravena dosis rendah mulai digunakan dan menjadi populer. Cara ini dianjurkan karena lebih mudah mengontrol dosis insulin, menurunkan kadar glukosa darah lebih lambat, efek insulin cepat menghilang, masuknya kalium ke intrasel lebih lambat, komplikasi hipoglikemia dan hipokalemia lebih sedikit.<sup>1</sup> Pemberian insulin dengan infus intravena dosis rendah adalah terapi pilihan pada KAD yang

disebutkan oleh beberapa literatur, sedangkan ADA menganjurkan insulin intravena tidak diberikan pada KAD derajat ringan.

Jika tidak terdapat hipokalemia ( $K < 3,3$  mEq/l), dapat diberikan insulin regular 0,15 u/kg BB, diikuti dengan infus kontinu 0,1 u/kgBB/jam (5 – 7 u/jam). Jika kadar kalium  $< 3,3$  mEq/l, maka harus dikoreksi dahulu untuk mencegah perburukan hipokalemia yang akan dapat mengakibatkan aritmia jantung.<sup>6,12</sup> Insulin dosis rendah biasanya menurunkan gula darah dengan kecepatan 50 – 75 mg/dl/jam, sama seperti pemberian insulin dosis lebih tinggi. Jika gula darah tidak menurun sebesar 50 mg/dl dari nilai awal pada jam pertama, periksa status hidrasi pasien. Jika status hidrasi mencukupi, infus insulin dapat dinaikkan 2 kali lipat setiap jam sampai tercapai penurunan gula darah konstan antara 50 – 75 mg/dl/jam. Ketika kadar gula darah mencapai 250 mg/dl, turunkan infus insulin menjadi 0,05 – 0,1 u/kgBB/jam (3 – 6 u/jam), dan tambahkan infus dextrose 5 – 10%.<sup>6,7</sup>

Setelah itu kecepatan pemberian insulin atau konsentrasi dextrose harus disesuaikan untuk memelihara nilai glukosa sampai keadaan asidosis membaik. Pada kondisi klinik pemberian insulin intravena tidak dapat diberikan, maka insulin diberikan dengan dosis 0,3 iu (0,4 – 0,6 iu)/kgBB yang terbagi menjadi setengah dosis secara intravena dan setengahnya lagi secara subkutan atau intramuskular, selanjutnya diberikan insulin secara intramuskular atau subkutan 0,1 iu/kgBB/jam, selanjutnya protokol penatalaksanaannya sama seperti pemberian drip intravena.<sup>12</sup>

Perbaikan ketonemia memerlukan waktu lebih lama daripada hiperglikemia. Pengukuran langsung  $\beta$ -OHB (beta hidroksi butirat) pada darah merupakan metoda yang lebih disukai untuk pemantauan KAD. Selama terapi  $\beta$ -OHB berubah menjadi asam asetoasetat, yang menandakan bahwa ketosis memburuk. Selama terapi KAD harus diperiksa kadar elektrolit, glukosa, BUN, serum

kreatinin, osmolalitas, dan derajat keasaman vena setiap 2 – 4 jam, sumber lain menyebutkan bahwa kadar glukosa kapiler diperiksa tiap 1 – 2 jam.<sup>6</sup> Pada KAD ringan, insulin regular dapat diberikan secara subkutan atau intramuskular setiap jam dengan efektifitas yang sama dengan pemberian intravena pada kadar gula darah yang rendah dan *keton bodies* yang rendah. Efektifitas pemberian insulin dengan intramuskular dan subkutan adalah sama, namun injeksi subkutan lebih mudah dan kurang menyakitkan pasien. Pasien dengan KAD ringan harus mendapatkan “*priming dose*” insulin regular 0,4 – 0,6 u/kgBB, setengah dosis sebagai bolus dan setengah dosis dengan subkutan atau injeksi intramuskular. Selanjutnya diberikan insulin subkutan atau intramuskular 0,1 u/kgBB/jam.

Kriteria resolusi KAD diantaranya adalah kadar gula darah  $< 200$  mg/dl, serum bikarbonat  $\geq 18$  mEq/l, pH vena  $> 7,3$ , dan anion gap  $\leq 12$  mEq/l. Saat ini, jika pasien NPO, lanjutkan insulin intravena dan pemberian cairan dan ditambah dengan insulin regular subkutan sesuai keperluan setiap 4 jam. Pada pasien dewasa dapat diberikan 5 iu insulin tambahan setiap kenaikan gula darah 50 mg/dl pada gula darah di atas 150 mg/dl dan dapat ditingkatkan 20 iu untuk gula darah  $\geq 300$  mg/dl. Ketika pasien dapat makan, jadwal dosis multipel harus dimulai dengan memakai kombinasi dosis *short* atau *rapid acting insulin* dan *intermediate* atau *long acting insulin* sesuai kebutuhan untuk mengontrol glukosa darah.

Lebih mudah untuk melakukan transisi ini dengan pemberian insulin saat pagi sebelum makan atau saat makan malam. Teruskan insulin intravena selama 1 – 2 jam setelah pergantian regimen dimulai untuk memastikan kadar insulin plasma yang adekuat. Penghentian insulin tiba-tiba disertai dengan pemberian insulin subkutan yang terlambat dapat mengakibatkan kontrol yang buruk, sehingga diperlukan sedikit *overlapping* pemberian insulin intravena dan subkutan. Pasien yang diketahui

diabetes sebelumnya dapat diberikan insulin dengan dosis yang diberikan sebelum timbulnya KAD dan selanjutnya disesuaikan seperlunya. Pada pasien DM yang baru, insulin awal hendaknya 0,5 – 1,0 u/kgBB/hari, diberikan terbagi menjadi sekurangnya 2 dosis dalam regimen yang termasuk *short* dan *long acting insulin* sampai dosis optimal tercapai, duapertiga dosis harian ini diberikan pagi hari dan sepertiganya diberikan sore hari sebagai *split-mixed dose*.<sup>6,7</sup> Akhirnya pasien DM tipe 2 dapat keluar rumah sakit dengan antidiabetik oral dan terapi diet.<sup>7</sup>

### 3. Natrium

Penderita dengan KAD kadang-kadang mempunyai kadar natrium serum yang rendah, oleh karena level gula darah yang tinggi. Untuk tiap peningkatan gula darah 100 mg/dl di atas 100 mg/dl maka kadar natrium diasumsikan lebih tinggi 1,6 mEq/l daripada kadar yang diukur. Hiponatremia memerlukan koreksi jika level natrium masih rendah setelah penyesuaian efek ini. Contoh, pada orang dengan kadar gula darah 600 mg/dl dan level natrium yang diukur 130, maka level natrium yang sebenarnya sebesar  $130 + (1,6 \times 5) = 138$ , sehingga tidak memerlukan koreksi dan hanya memerlukan pemberian cairan normal saline (NaCl 0,9%). Sebaliknya kadar natrium dapat meningkat setelah dilakukan resusitasi cairan dengan normal saline oleh karena normal saline memiliki kadar natrium lebih tinggi dari kadar natrium ekstraselular saat itu disamping oleh karena air tanpa natrium akan berpindah ke intraselular sehingga akan meningkatkan kadar natrium<sup>8</sup>. Serum natrium yang lebih tinggi daripada 150 mEq/l memerlukan koreksi dengan NaCl 0,45%.<sup>7</sup>

### 4. Kalium

Meskipun terdapat kekurangan kalium secara total dalam tubuh (sampai 3 – 5 mEq/kgBB), hiperkalemia ringan sampai sedang seringkali

terjadi. Hal ini terjadi karena shift kalium dari intrasel ke ekstrasel oleh karena asidosis, kekurangan insulin, dan hipertonisitas, sehingga terapi insulin, koreksi asidosis, dan penambahan volume cairan akan menurunkan konsentrasi kalium serum. Untuk mencegah hipokalemia, penggantian kalium dimulai setelah kadar kalium serum kurang dari 5,0, sumber lain menyebutkan nilai 5,5 mEq/l. Umumnya, 20–30 mEq kalium (2/3 KCl dan 1/3 KPO<sub>4</sub>) pada tiap liter cairan infus cukup untuk memelihara kadar kalium serum dalam *range* normal 4 – 5 mEq/l. Kadangkala kadang pasien KAD mengalami hipokalemia yang signifikan. Pada kasus tersebut, penggantian kalium harus dimulai dengan terapi KCl 40 mEq/l, dan terapi insulin harus ditunda hingga kadar kalium > 3,3 mEq/l untuk menghindari aritmia atau gagal jantung dan kelemahan otot pernapasan.<sup>6,7</sup> Terapi kalium dimulai saat terapi cairan sudah dimulai, dan tidak dilakukan jika tidak ada produksi urine, terdapat kelainan ginjal, atau kadar kalium > 6 mEq/l.<sup>16</sup>

### 5. Bikarbonat

Pemakaian bikarbonat pada KAD masih kontroversial. Pada pH > 7,0, pengembalian aktifitas insulin memblok lipolisis dan memperbaiki ketoasidosis tanpa pemberian bikarbonat. Studi random prospektif telah gagal menunjukkan baik keuntungan atau kerugian pada perubahan morbiditas atau mortalitas dengan terapi bikarbonat pada pasien KAD dengan pH antara 6,9 – 7,1. Tidak didapatkan studi random prospektif yang mempelajari pemakaian bikarbonat pada KAD dengan nilai pH < 6,9. Mengetahui bahwa asidosis berat menyebabkan banyak efek vaskular yang tidak diinginkan, tampaknya cukup bijaksana menentukan bahwa pada pasien dewasa dengan pH < 6,9, 100 mmol natrium bikarbonat ditambahkan ke dalam 400 ml cairan fisiologis dan diberikan dengan kecepatan 200 ml/jam. Pada pasien dengan pH 6,9 – 7,0, 50 mmol natrium bikarbonat dicampur dalam 200 ml

cairan fisiologis dan diberikan dengan kecepatan 200 ml/jam. Natrium bikarbonat tidak diperlukan jika pH > 7,0.<sup>7,15</sup> Sebagaimana natrium bikarbonat, insulin menurunkan kadar kalium serum, oleh karena itu pemberian kalium harus terus diberikan secara intravena dan dimonitor secara berkala. Setelah itu pH darah vena diperiksa setiap 2 jam sampai pH menjadi 7,0, dan terapi harus diulangi setiap 2 jam jika perlu.<sup>7</sup>

## 6. Fosfat

Meskipun kadar fosfat tubuh secara keseluruhan mengalami penurunan hingga 1,0 mmol/kgBB, kadar fosfat serum seringkali normal atau meningkat. Kadar fosfat menurun dengan terapi insulin. Studi acak prospektif gagal untuk menunjukkan efek menguntungkan dari pemberian fosfat pada hasil akhir pasien KAD, dan terapi fosfat berlebihan dapat menyebabkan hipokalemia berat tanpa bukti adanya tetanus. Bagaimanapun untuk menghindari lemahnya otot rangka dan jantung serta depres pernapasan yang disebabkan hipofosfatemia, pemberian fosfat secara hati-hati mungkin kadangkadangkang diindikasikan pada pasien dengan kelainan jantung, anemia, atau depresi pernapasan dan pada mereka dengan kadar serum fosfat < 1,0 mg/dl. Ketika diperlukan, 20–30 mEq/l kalium fosfat dapat ditambahkan pada terapi cairan yang telah diberikan. Untuk itu diperlukan pemantauan secara kontinu.<sup>7</sup> Beberapa peneliti menganjurkan pemakaian kalium fosfat rutin karena mereka percaya akan dapat menurunkan hiperkloremia setelah terapi dengan membatasi pemberian anion Cl<sup>-</sup>. Pemberian fosfat juga mencetuskan hipokalsemia simtomatis pada beberapa pasien.<sup>9</sup>

## 7. Magnesium

Biasanya terdapat defisit magnesium sebesar 1 – 2 mEq/l pada pasien KAD. Kadar magnesium ini juga dipengaruhi oleh pemakaian obat seperti

diuretik yang dapat menurunkan kadar magnesium darah. Gejala kekurangan magnesium sangat sulit dinilai dan sering tumpang tindih dengan gejala akibat kekurangan kalsium, kalium atau natrium. Gejala yang sering dilaporkan adalah parestesia, tremor, spame karpopedal, agitasi, kejang, dan aritmia jantung. Pasien biasanya menunjukkan gejala pada kadar ≤ 1,2 mg/dl. Jika kadarnya di bawah normal disertai gejala, maka pemberian magnesium dapat dipertimbangkan.<sup>7</sup>

## 8. Hiperkloremik asidosis selama terapi

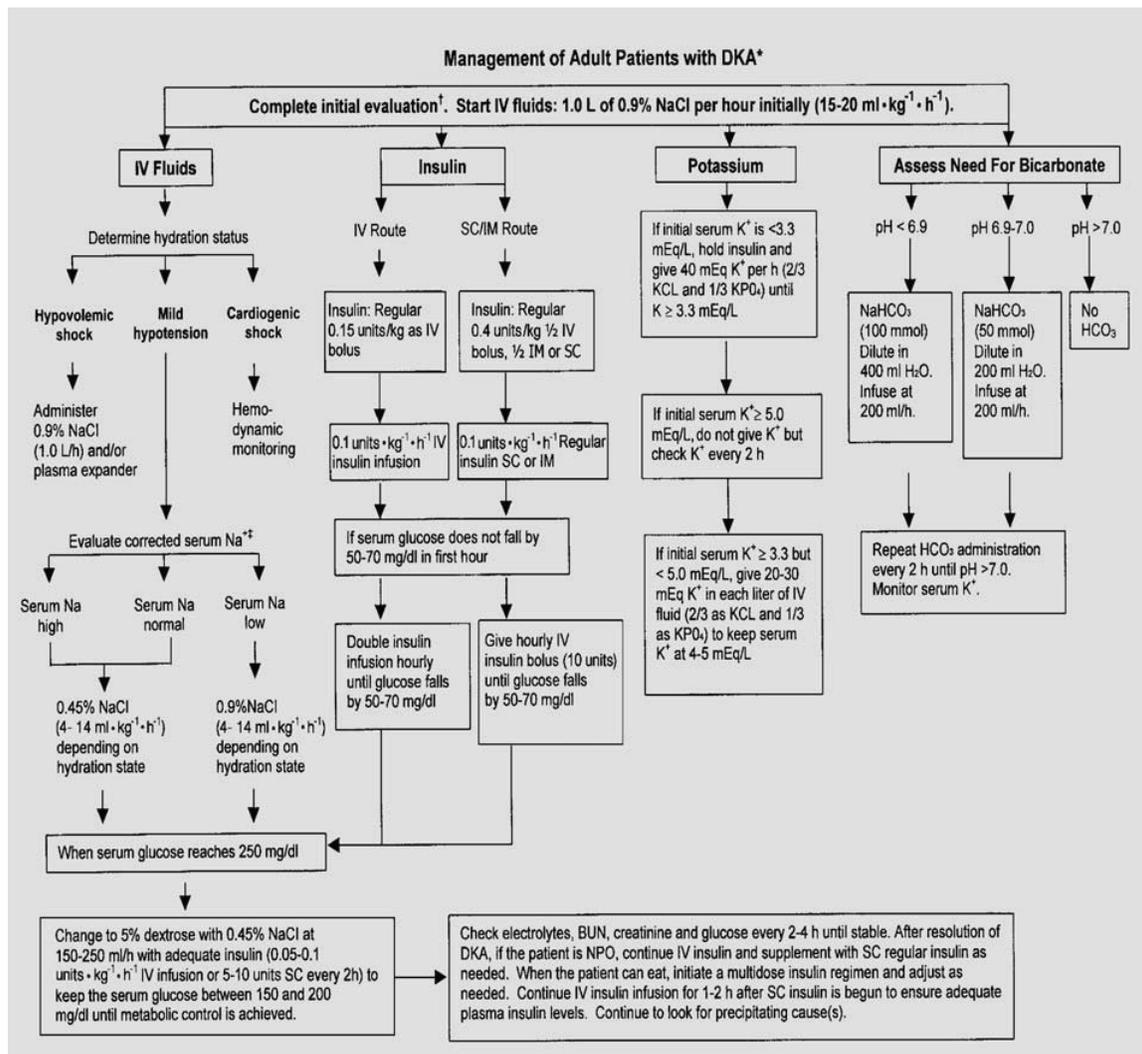
Oleh karena pertimbangan pengeluaran keto acid dalam urine selama fase awal terapi, substrat atau bahan turunan bikarbonat akan menurun. Sebagian defisit bikarbonat akan diganti dengan infus ion klorida pada sejumlah besar saline untuk mengoreksi dehidrasi. Pada kebanyakan pasien akan mengalami sebuah keadaan hiperkloremik dengan bikarbonat yang rendah dengan anion gap yang normal. Keadaan ini merupakan kelainan yang ringan dan tidak akan berbahaya dalam waktu 12 – 24 jam jika pemberian cairan intravena tidak diberikan terlalu lama.<sup>3</sup>

## 9. Penatalaksanaan terhadap Infeksi yang Menyertai

Antibiotika diberikan sesuai dengan indikasi, terutama terhadap faktor pencetus terjadinya KAD.<sup>3</sup> Jika faktor pencetus infeksi belum dapat ditemukan, maka antibiotika yang dipilih adalah antibiotika spektrum luas.<sup>5</sup>

## 10. Terapi Pencegahan terhadap *Deep Vein Thrombosis* (DVT)

Terapi pencegahan DVT diberikan terhadap penderita dengan risiko tinggi, terutama terhadap penderita yang tidak sadar, immobilisasi, orang tua, dan hiperosmolar berat. Dosis yang dianjurkan 5000 iu tiap 8 jam secara subkutan.<sup>16</sup>



Gambar 2. Bagan penatalaksanaan KAD <sup>7</sup>

### Monitoring Terapi

Semua pasien KAD harus mendapatkan evaluasi laboratorium yang komprehensif termasuk pemeriksaan darah lengkap dengan profil kimia termasuk pemeriksaan elektrolit dan analisis gas darah. Pemberian cairan dan pengeluaran urine harus dimonitor secara hati-hati dan dicatat tiap jam. Pemeriksaan EKG harus dikerjakan kepada setiap pasien, khususnya mereka dengan risiko kardiovaskular.<sup>9</sup> Terdapat bermacam pendapat tentang frekuensi pemeriksaan pada beberapa parameter yang ada. ADA merekomendasikan pemeriksaan glukosa,

elektrolit, BUN, kreatinin, osmolalitas dan derajat keasaman vena tiap 2 – 4 jam sampai keadaan stabil tercapai. Sumber lain menyebutkan pemeriksaan gula darah tiap 1 – 2 jam.<sup>6</sup> Pemeriksaan kadar gula darah yang sering adalah penting untuk menilai efikasi pemberian insulin dan mengubah dosis insulin ketika hasilnya tidak memuaskan. Ketika kadar gula darah 250 mg/dl, monitor kadar gula darah dapat lebih jarang (tiap 4 jam). Kadar elektrolit serum diperiksa dalam interval 2 jam sampai 6 – 8 jam terapi. Jumlah pemberian kalium sesuai kadar kalium, terapi fosfat sesuai indikasi. Titik

terendah kadar kalium dan fosfat pada saat terapi terjadi 4-6 jam setelah mulainya terapi.<sup>7</sup>

### Komplikasi Terapi

Komplikasi yang paling sering dari KAD adalah hipoglikemia oleh karena penanganan yang berlebihan dengan insulin, hipokalemia yang disebabkan oleh pemberian insulin dan terapi asidosis dengan bikarbonat, dan hiperglikemia sekunder akibat pemberian insulin yang tidak kontinu setelah perbaikan tanpa diberikan insulin subkutan. Umumnya pasien KAD yang telah membaik mengalami hiperkloremia yang disebabkan oleh penggunaan cairan saline yang berlebihan untuk penggantian cairan dan elektrolit dan *non-anion gap metabolic acidosis* seperti klor dari cairan intravena mengganti hilangnya ketoanion seperti garam natrium dan kalium selama diuresis osmotik. Kelainan biokemikal ini terjadi sementara dan tidak ada efek klinik signifikan kecuali pada kasus gagal ginjal akut atau oliguria ekstrem.<sup>7</sup>

Edema serebri umumnya terjadi pada anak-anak, jarang pada dewasa. Tidak didapatkan data yang pasti

morbiditas pasien KAD oleh karena edema serebri pada orang dewasa. Gejala yang tampak berupa penurunan kesadaran, letargi, penurunan *arousal*, dan sakit kepala. Kelainan neurologis dapat terjadi cepat, dengan kejang, inkontinensia, perubahan pupil, bradikardia, dan kegagalan respirasi. Meskipun mekanisme edema serebri belum diketahui, tampaknya hal ini merupakan akibat dari masuknya cairan ke susunan saraf pusat lewat mekanisme osmosis, ketika osmolaritas plasma menurun secara cepat saat terapi KAD. Oleh karena terbatasnya informasi tentang edema serebri pada orang dewasa, beberapa rekomendasi diberikan pada penanganannya, antara lain penilaian klinis yang tepat dibandingkan dengan bukti klinis. Pencegahan yang tepat dapat menurunkan risiko edema serebri pada pasien risiko tinggi, diantaranya penggantian cairan dan natrium secara bertahap pada pasien yang hiperosmolar (penurunan maksimal pada osmolalitas 2 mOsm/kgH<sub>2</sub>O/jam), dan penambahan dextrose untuk hidrasi ketika kadar gula darah mencapai 250 mg/dl.<sup>7</sup>

Hipoksemia dan kelainan yang jarang seperti edema paru nonkardiak dapat sebagai komplikasi

Tabel 3. Komplikasi Akibat Penatalaksanaan KAD<sup>5</sup>

Complication	Cause	Prevention/Comments
Hypoglycemia	Insulin administration	Check blood glucose every hr Low-dose insulin protocol
Hyperglycemia	Interruption of insulin coverage	Overlap insulin infusion and subcutaneous insulin once diabetic ketoacidosis resolve
Hypokalemia	Insulin administration Bicarbonate supplementation	Check potassium every 2 – 4 hr Supplement if potassium is < 5,3 mEq/L
Hyperchloremic acidosis	Intravenous NaCl fluids Urinary ketoacid loss	Resolves quickly Frequently clinically insignificant
Thromboembolism	Hypercoagulable state Severe dehydration	No data to support prophylactic anticoagulation
Fluid overload	Intravenous fluids	Monitor total body input and output
Cerebral edema	Unknown, possibly due to rapid correction of hyperosmolality	Check serum sodium every 2 – 4 hr Check serum osmolality every 2 – 4 hr Replace fluids gradually
Hypoxia/acute respiratori distress syndrome	Decreased osmotic pressure leads to increased lung water content	Add dextrose if glucose is < 250 mg/dl Avoid charging sodium at a rate > 1 mmol/hr Avoid changing osmolality at a rate > 3 mmol/hr

KAD. Hipoksemia terjadi mengikuti penurunan tekanan koloid osmotik yang merupakan akibat peningkatan kadar cairan pada paru dan penurunan *compliance* paru. Pasien dengan KAD yang mempunyai gradient oksigen alveolo-arteriolar yang lebar yang diukur pada awal pemeriksaan analisa gas darah atau dengan ronki pada paru pada pemeriksaan fisik tampaknya mempunyai risiko tinggi untuk menjadi edema paru.<sup>7</sup>

#### RINGKASAN

KAD adalah keadaan dekompensasi kekacauan metabolik yang ditandai oleh trias hiperglikemia, asidosis, dan ketosis yang merupakan salah satu komplikasi akut metabolik diabetes mellitus yang paling serius dan mengancam nyawa. Walaupun angka insidennya di Indonesia tidak begitu tinggi dibandingkan negara barat, kematian akibat KAD masih sering dijumpai, dimana kematian pada pasien KAD usia muda umumnya dapat dihindari dengan diagnosis cepat, pengobatan yang tepat dan rasional sesuai dengan patofisiologinya. Keberhasilan penatalaksanaan KAD membutuhkan koreksi dehidrasi, hiperglikemia, asidosis dan kelainan elektrolit, identifikasi faktor presipitasi komorbid, dan yang terpenting adalah pemantauan pasien terus menerus. Penatalaksanaan KAD meliputi terapi cairan yang adekuat, pemberian insulin yang memadai, terapi kalium, bikarbonat, fosfat, magnesium, terapi terhadap keadaan hiperkloremik serta pemberian antibiotika sesuai dengan indikasi. Faktor yang sangat penting pula untuk diperhatikan adalah pengenalan terhadap komplikasi akibat terapi sehingga terapi yang diberikan tidak justru memperburuk kondisi pasien.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Soewondo P. Ketoasidosis Diabetik. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam. 4<sup>th</sup> ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.p.1896-9.

2. Van Zyl DG. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis. SA Fam Prac 2008;50:39-49.
3. Masharani U. Diabetic ketoacidosis. In: McPhee SJ, Papadakis MA, editors. Lange current medical diagnosis and treatment. 49<sup>th</sup> ed. New York: Lange; 2010.p.1111-5.
4. Chiasson JL. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Canadian Medical Association Journal 2003;168(7):859-66.
5. Yehia BR, Epps KC, Golden SH. Diagnosis and management of diabetic ketoacidosis in adults. Hospital Physician 2008;15:21-35.
6. Umpierrez GE, Murphy MB, Kitabachi AE. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. Diabetes Spectrum 2002;15(1):28-35.
7. American Diabetes Association. Hyperglycemic crisis in diabetes. Diabetes Care 2004;27(1):94-102.
8. Alberti KG. Diabetic acidosis, hyperosmolar coma, and lactic Acidosis. In: Becker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.1438-49.
9. Ennis ED, Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar syndrome. In: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. Diabetes mellitus a fundamental and clinical text. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2000.p.336-46.
10. Wallace TM, Matthews DR. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. Q J Med 2004;97(12):773-80.
11. Trachtenbarg DE. Diabetic ketoacidosis. American Family Physician 2005;71(9): 1705-14.
12. Kitabachi AE, Wall BM. Management of diabetic ketoacidosis. American Family Physician 1999;60:455-64.

13. Wolfsdore JW, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. *Diabetes Care* 2006;29(5):1150-6.
14. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Jameson JL, editor. *Harrison's endocrinology*. New York: McGraw-Hill;2006.p.283-332.
15. Guneyssel O, Guralp I, Onur O. Bicarbonate therapy in diabetic ketoacidosis. *Bratisl Lek Listy* 2009;109(10):453-4.
16. NN. Diabetic ketoacidosis, epistaxis, sepsis, dyspneu. *The medical student forum*. Available from: <http://www.medkaau.com>. Accessed on: 10<sup>th</sup> July 2009.