

## Case Report

# Patofisiologi dan Diagnosis Penurunan Kesadaran pada Penderita Diabetes Mellitus

Ian Huang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonesia

### ABSTRACT

*Loss of consciousness (LOC) is a clinical presentation of patients with diabetes mellitus (DM) in emergency department which is caused by complications of the disease. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic state, lactic acidosis, uremic encephalopathy, and hypoglycemia are the several main causes of LOC in patients with DM. The comprehension of pathophysiology of LOC in patients with DM will be helpful in making accurate diagnosis. History taking, physical examination, and laboratory tests are essential in diagnosing that particular condition.*

**Key Words:** *loss of consciousness, diabetes mellitus, hyperglycemic crisis, hypoglycemia*

### ABSTRAK

Penurunan kesadaran adalah presentasi klinis penderita diabetes mellitus (DM) yang dapat ditemukan di unit gawat darurat karena komplikasi dari penyakit tersebut. Terdapat beberapa penyebab penurunan kesadaran dari kondisi tersebut, antara lain ketoasidosis diabetikum (KAD), status hiperosmolar hiperglikemi (SHH), asidosis laktat, uremik ensefalopati, dan hipoglikemia. Pemahaman akan patofisiologi terjadinya penurunan kesadaran pada penderita DM akan menolong penegakkan diagnosis yang akurat. Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang mutlak dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis yang akurat dalam keadaan penurunan kesadaran pada penderita diabetes mellitus.

**Kata kunci:** *penurunan kesadaran, diabetes mellitus, krisis hiperglikemia, hipoglikemia*

pISSN: 1978-3094 • Medicinus.2016;5(2):48-57

### PENDAHULUAN

Prevalensi diabetes mellitus (DM) di dunia dalam 2 dekade belakangan ini meningkat secara dramatis dari 30 juta kasus di 1985 menjadi 285 juta di 2010.<sup>1</sup> dan Indonesia merunutkan termasuk dalam peringkat 10 besar negara dengan penderita DM terbanyak.<sup>2</sup> Diabetes Mellitus adalah suatu penyakit kronik yang membutuhkan pelayanan kesehatan berkelanjutan, dukungan, dan edukasi pasien mengenai penyakit maupun pengobatan yang harus dilaksanakan untuk mencegah komplikasi-komplikasi akut, antara lain ketoasidosis diabetikum (KAD), status hiperosmolar hiperglikemik (SHH), asidosis laktat dan hipoglikemi, dan menurunkan resiko terjadinya komplikasi jangka panjang, yaitu komplikasi makrovaskular yaitu *coronary artery disease (CAD)*, *peripheral vascular*

*disease (PAD)*, dan *cerebrovascular disease (stroke)*, dan komplikasi mikrovaskular yaitu diabetik nefropati, neuropati, dan retinopati.

Penurunan kesadaran adalah presentasi klinis penderita DM yang dapat ditemukan di unit gawat darurat karena komplikasi dari DM, terutama komplikasi akut. Krisis hiperglikemik yaitu KAD, SHH, dan asidosis laktat maupun hipoglikemik merupakan kondisi gawat darurat yang mengancam jiwa. Hipoglikemi lebih umum terjadi dan hipoglikemi berat merupakan 3% penyebab kematian pada pasien *insulin-dependent DM*.<sup>8,9</sup>

Di Amerika Serikat, KAD merupakan penyebab lebih dari 110.000 pasien rawat inap per tahun dengan tingkat mortalitas dari 2%-10%<sup>9</sup> dan dua-pertiga pasien dengan KAD memiliki DM tipe 1 dan 34% tipe 2.<sup>10</sup> SHH lebih jarang terjadi (angka kejadian SHH <1%)<sup>10</sup>, namun tingkat mortalitasnya lebih tinggi yaitu 5-20%.<sup>9</sup> Angka mortalitas KAD di RS Dr. Cipto Mangunkusumo dari tahun ke tahun tampaknya belum ada perbaikan, yaitu bervariasi dari 15%-51%.<sup>11</sup> Di samping KAD

---

#### Corresponding Author:

Ian Huang (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan  
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,  
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;  
Email: [ianhuang2108@gmail.com](mailto:ianhuang2108@gmail.com)

dan SHH, asidosis laktat yang terasosiasi dengan penggunaan metformin (*Metformin-associated/MALA*) memiliki tingkat mortalitas yang tidak kalah tinggi, yaitu 30%.<sup>12</sup> Selain komplikasi akut, komplikasi jangka panjang yang berujung pada *uremic encephalopathy* karena diabetik nefropati merupakan diagnosis banding dari penurunan kesadaran pada penderita DM.

Pengetahuan akan patofisiologi mendukung penegakkan diagnosis yang akurat, dan berujung pada tatalaksana yang spesifik dalam kondisi kegawatdaruratan ini. Terdorong oleh latar belakang tersebut, artikel ini akan berusaha menjelaskan mengenai patofisiologi dan diagnosis pada keadaan ketoasidosis diabetikum (KAD), status hiperosmolar hiperglikemi (SHH), asidosis laktat, hipoglikemi, dan uremik ensefalopati.

### DEFINISI

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Adapun klasifikasi DM menurut ADA, antara lain DM tipe 1 (destruksi sel beta, biasanya sampai kepada defisiensi insulin yang absolut), DM tipe 2 (biasanya berawal dari resistensi insulin yang predominan dengan defisiensi insulin relatif menuju ke defek sekresi insulin yang predominan dengan resistensi insulin), DM gestasional (DM yang terdiagnosis pada kehamilan trimester kedua atau ketiga tanpa riwayat DM sebelumnya), dan DM tipe spesifik lainnya akibat penyebab lain, seperti sindrom diabetes monogenik (diabetes pada neonatus, *maturity-onset diabetes of the young* atau MODY), penyakit eksokrin pankreas (seperti *cystic fibrosis*), diabetes akibat pengaruh obat (seperti pada penggunaan glukokortikoid).

Diagnosis DM menurut *Standards of Medical Care in Diabetes – 2016* yang dikeluarkan oleh ADA, antara lain:<sup>3</sup>

1. HbA1C  $\geq 6,5\%$  (harus dilakukan dengan sarana laboratorium yang telah terstandarisasi dengan baik).
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL.
3. Kadar gula plasma 2 jam pada TTGO  $\geq 200$  mg/dL. Tes ini harus dilakukan sesuai standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air.

4. Jika keluhan klasik hiperglikemia (poliuria, polydipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya) atau gejala krisis hiperglikemik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa sewaktu  $>200$  mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.

Penurunan kesadaran adalah suatu keadaan dimana terjadi penurunan kepekaan atau tidak memiliki kepekaan terhadap diri sendiri, lingkungan, kebutuhannya, dan tingkat respon terhadap stimulasi eksternal dan internal.<sup>13,14</sup> Penyebab gangguan kesadaran secara garis besar dibagi menjadi dua, yaitu oleh karena kelainan otak atau struktural (intrakranial) dan non-struktural atau sistemik (ekstrakranial).<sup>15</sup> Kelainan sistemik terdiri dari gangguan metabolisme, toksik, radang, gangguan elektrolit atau asam basa, dan gangguan regulasi suhu.<sup>13</sup> Penurunan kesadaran yang terjadi pada penderita DM terjadi karena gangguan metabolisme yang menyebabkan hipoglikemia, KAD, SHH, asidosis laktat, dan uremik ensefalopati. Penilaian tingkat kesadaran dapat dikelompokkan menjadi dua, antara lain penilaian secara kualitatif dan kuantitatif.<sup>14</sup> Penilaian tingkat kesadaran secara kualitatif dibagi menjadi kompos mentis, apatis, somnolen, sopor, dan koma, sedangkan *Glasgow Coma Scale (GCS)* merupakan penilaian tingkat kesadaran secara kuantitatif.

### PATOFISIOLOGI

Pengetahuan mengenai homeostasis glukosa darah, patofisiologi terjadinya DM dan komplikasi-komplikasi akut yang presentasinya berupa penurunan kesadaran (KAD, SHH, asidosis laktat, hipoglikemi, dan uremik ensefalopati) mutlak harus dimengerti agar dapat mendiagnosis dan memberikan penanganan yang efektif.

#### Homeostasis glukosa darah

Homeostasis glukosa di dalam darah diatur secara utama oleh kuantitas relatif kedua hormon yang dikeluarkan oleh endokrin pankreas, yaitu insulin dan glukagon. Kelainan pada regulasi kedua hormon ini menyebabkan hiperglikemi pada DM. Pada kondisi normal, ketika kadar glukosa plasma meninggi, kerja insulin mendominasi, termasuk supresi sekresi glukagon oleh insulin. Kerja insulin meliputi glikogenesis (liver dan otot), *glucose uptake* (otot), sintesis protein (otot), dan *fat storage* pada jaringan adiposa. Di sisi lain, ketika kadar glukosa plasma menurun, kadar plasma insulin akan tersupresi dan efek dari glukagon mendominasi (meningkatkan glukoneogenesis

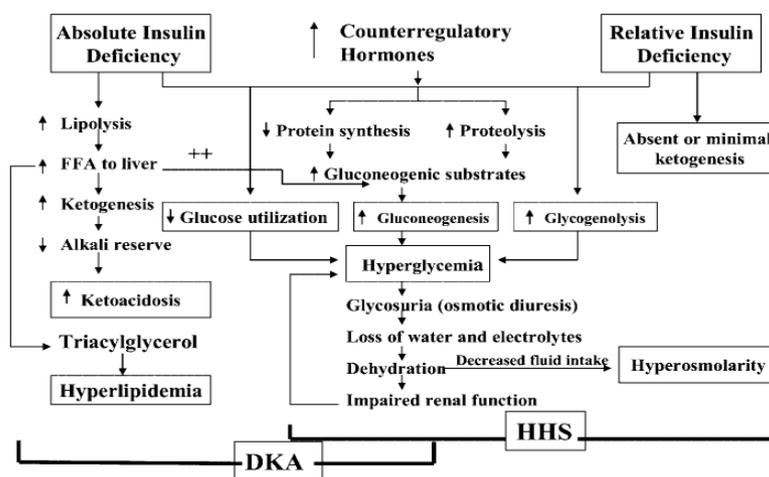
di liver dan pembentukan badan keton). Dalam keadaan insulin yang tersupresi, pengambilan glukosa di otot akan menurun, protein otot akan dikatabolisme, dan terjadi lipolisis pada jaringan adiposa. Oleh karena itu, pada keadaan insulinopeni kadar glukosa di dalam darah tidak dapat diturunkan dan kerja glukagon mendominasi sehingga kadar glukosa tersebut akan semakin tinggi.<sup>16</sup>

**Diabetes Mellitus**

Pada penderita DM terjadi kondisi hiperglikemia yang disebabkan oleh defisit absolut atau relatif dari insulin dan dapat terasosiasi dengan defek kerja insulin (*insulin resistance*).<sup>17</sup> Menurut klasifikasinya, DM terbagi menjadi tipe 1, tipe 2, dan tipe spesifik lain. Pada DM tipe 1 defisit insulin absolut terjadi akibat dari destruksi sel beta pankreas yang umumnya dikarenakan proses autoimun, sedangkan pada DM tipe 2 terjadi defisit insulin relatif sampai absolut akibat dari disfungsi sel beta pankreas yang umumnya berhubungan dengan resistensi insulin. Etiologi disfungsi sel beta dan resistensi insulin pada penderita DM tipe 2 masih kontroversial, namun teori penyebab resistensi insulin diduga berhubungan dengan genetik, *physical inactivity*, dan obesitas.

Ketoasidosis Diabetikum (KAD) dan Status Hiperosmolar Hiperglikemi (SHH)

Hal yang menjadi dasar utama patogenesis dari KAD dan SHH adalah defisit insulin efektif dalam darah yang diikuti dengan peningkatan hormon kontra insulin, seperti glukagon, katekolamin, kortisol, dan *growth hormone* (**Gambar 1**).<sup>10</sup> Hiperglikemia terjadi karena peningkatan gluconeogenesis, glikogenolisis, dan hambatan *glucose uptake* pada jaringan perifer (Lihat gambar 4).<sup>18,19</sup> Pada KAD, kombinasi dari defisiensi insulin dan peningkatan dari hormon kontra insulin menyebabkan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa (lipolisis) ke aliran darah dan oksidasi asam lemak di liver menjadi badan keton (*β-hydroxybutyrate dan acetoacetate*),<sup>18</sup> sehingga mengakibatkan ketonemia dan asidosis metabolik.<sup>10</sup> Patogenesis SHH masih belum terlalu jelas bila dibandingkan dengan KAD, namun tingkat dehidrasi yang lebih tinggi (karena diuresis osmotik) dan perbedaan ketersediaan insulin membedakan kondisi SHH dengan KAD.<sup>20</sup> Walaupun defisiensi insulin relatif ditemukan pada SHH, jumlah sekresi insulin relatif lebih banyak bila dibandingkan dengan KAD, dimana kadar insulin tidak bermakna.<sup>10</sup> Kadar insulin pada SHH tidak adekuat untuk memfasilitasi *glucose uptake* pada jaringan yang sensitif terhadap insulin, tetapi adekuat untuk mencegah terjadinya lipolisis dan ketogenesis.<sup>18</sup>



**Gambar 1. Patogenesis KAD dan SHH**

(Sumber: Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Diabetes Care* 2009;32:1335–1343)

**Asidosis laktat**

Asidosis laktat merupakan keadaan dimana terjadi akumulasi dari asam laktat di dalam darah yang menyebabkan keadaan asidosis. Secara fisiologis, sumber utama asam laktat

berasal dari eritrosit, otot skeletal, kulit, dan otak.<sup>21</sup> Konversi asam laktat menjadi glukosa dan oksidasinya secara utama terjadi di liver, tetapi ekskresinya juga dilakukan oleh ginjal. Produksi berlebih dari asam laktat (hipoksia

jaringan), gangguan ekskresi (gagal liver atau ginjal) atau keduanya (kegagalan sirkulasi) dapat menyebabkan akumulasi dari asam laktat.<sup>22</sup> Asidosis laktat tidak jarang terjadi pada pasien gagal jantung, gagal nafas atau liver, septicemia, atau infark usus atau ekstremitas.<sup>22</sup> Pasien DM dalam pengobatan biguanide (metformin dan phenformin) dapat terjadi asidosis laktat. Biguanides diketahui menyebabkan penurunan pH intrasel.<sup>23</sup> Penurunan ini menyebabkan penurunan utilisasi asam laktat dengan mengurangi masukan laktat ke liver, dan menghambat gluconeogenesis dari alanine, piruvat, dan laktat dengan cara mengurangi aktivitas piruvat karboksilase liver.<sup>23,24</sup> Peningkatan metabolisme anaerobik hepatosit juga meningkatkan produksi asam laktat dan nantinya menyebabkan masukan laktat ke liver berkurang. Biguanide juga memiliki efek inotropik negatif pada otot jantung yang menyebabkan curah jantung berkurang sehingga pembersihan laktat di liver juga semakin terhambat.<sup>23</sup>

Tingkat insiden asidosis laktat karena metformin yaitu 1-5 kasus per 100000 pasien tahun.<sup>23</sup> Sembilan puluh persen metformin yang terabsorpsi tubuh akan diekskresikan oleh ginjal dalam keadaan utuh, oleh karena itu fungsi ginjal yang menentukan clearance metformin dari tubuh.<sup>22</sup> Penggunaan metformin dikontraindikasikan pada pasien dengan serum kreatinin  $\geq 1,5$  mg/dL (pria) dan  $\geq 1,4$  mg/dL (wanita), gagal jantung, gagal liver, atau berusia lebih dari 80 tahun.<sup>23</sup>

### Hipoglikemia

Reaksi hipoglikemik merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada penderita DM dengan pengobatan insulin atau obat antidiabetes oral.<sup>9,17,25</sup> Hipoglikemia dapat terjadi karena keterlambatan makan, kegiatan jasmani berlebihan tanpa suplemen kalori, atau peningkatan dosis insulin.<sup>17</sup> Selain itu, kondisi ini dapat terjadi pada pasien yang mengkonsumsi obat hipoglikemik oral yang menstimulasi sel beta pankreas (sulfonilurea, meglitinide, d-phenilalanine analog), terutama bila pasien geriatrik, memiliki penyakit ginjal atau liver, atau dalam pengobatan lain yang mengganggu metabolisme sulfonilurea (fenilbutazone, sulfonamide atau warfarin)<sup>17</sup> Kondisi lebih sering terjadi dengan penggunaan sulfonilurea kerja lama.<sup>9</sup> Penggunaan obat antidiabetes oral seperti biguanide dan penghambat alpha-glukosidase tidak

mempengaruhi sekresi insulin sehingga tidak menyebabkan keadaan hipoglikemi.<sup>9,17</sup>

### Uremik ensefalopati

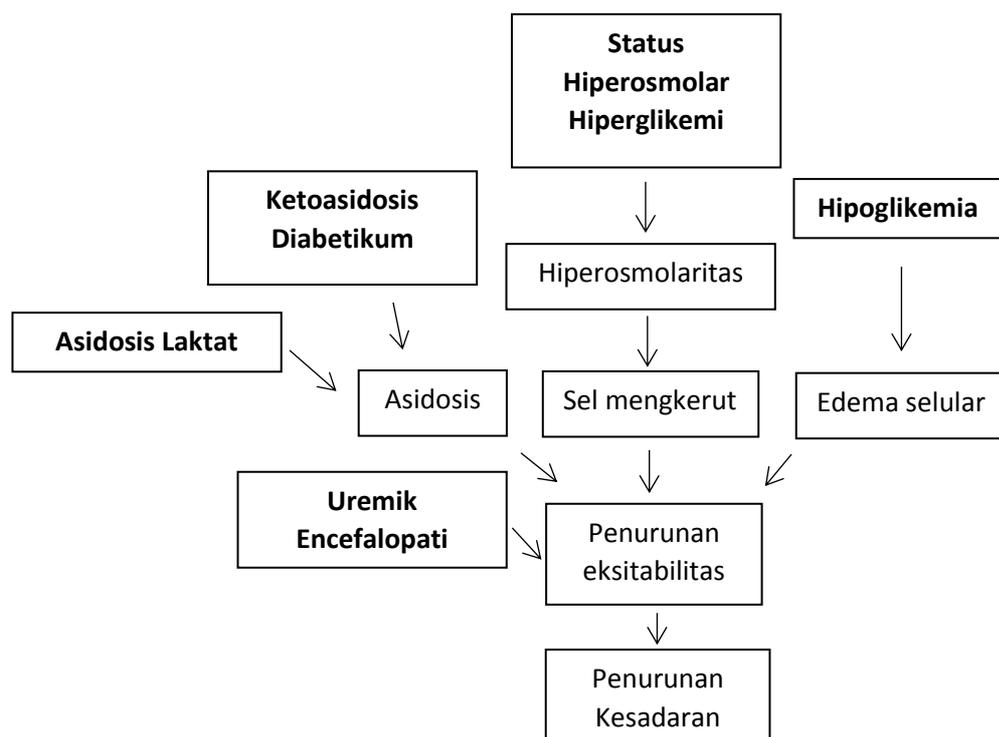
Diabetic nefropati merupakan penyebab utama dari gagal ginjal kronik (*Chronic Kidney Disease / CKD*) di Amerika Serikat.<sup>7</sup> Diabetik nefropati terjadi akibat interaksi dari faktor hemodinamik dan metabolik.<sup>26</sup> Faktor hemodinamik yang berkontribusi, antara lain peningkatan tekanan sistemik dan intraglomerular, juga aktivasi jalur hormon vasoaktif termasuk diantaranya sistem renin angiotensin dan endothelin.<sup>26</sup> Selain jalur hemodinamik, stres oksidatif, formasi polyol ginjal, dan akumulasi dari *advanced glycation end products (AGEs)* merupakan jalur metabolik yang juga berperan dalam patogenesis diabetik nefropati. Kedua jalur ini akan menuju pada peningkatan permeabilitas albumin di ginjal dan akumulasi extracellular matrix sehingga terjadi proteinuria, glomerulosklerosis, dan akhirnya fibrosis tubulointerstisial.<sup>26</sup> Uremik Ensefalopati terjadi pada pasien dengan gagal ginjal akut maupun kronik, terutama bila *creatinine clearance (CrCl)* berada di bawah 15 ml/menit.<sup>27</sup>

### Penurunan kesadaran dan diabetes mellitus

Penyebab dari penurunan kesadaran pada penderita DM, antara lain hipoglikemi, asidosis (KAD dan asidosis laktat), hiperosmolaritas (SHH), dan uremik ensefalopati (uremia karena gagal ginjal yang disebabkan oleh diabetik nefropati). Hipoglikemia menyebabkan edema selular, sedangkan hiperosmolaritas menyebabkan sel mengkerut. Kedua kondisi sel ini menyebabkan penurunan eksitabilitas sel-sel saraf yang menyebabkan penurunan kesadaran. Selain dua kondisi tersebut, asidosis juga mempengaruhi eksitabilitas sel yang dapat berlanjut pada penurunan kesadaran.<sup>28</sup> Patogenesis uremik ensefalopati menyebabkan penurunan kesadaran masih belum jelas, namun diduga berhubungan dengan akumulasi zat-zat neurotoksik di dalam darah.

### MANIFESTASI KLINIS dan DIAGNOSIS Ketoasidosis Diabetikum

Ketoasidosis diabetikum dapat menjadi manifestasi pertama dari DM tipe 1 yang belum terdiagnosis atau dapat terjadi akibat peningkatan kebutuhan insulin pada penderita DM karena adanya faktor pencetus.<sup>17</sup> Gejala dan tanda fisik KAD biasanya terjadi secara progresif dalam 24 jam.<sup>1</sup> Mual dan muntah pada KAD umum ditemukan dan biasanya



**Gambar 2. Patofisiologi penurunan kesadaran pada penderita DM**

prominen. Keberadaan gejala tersebut menuntut pemeriksaan laboratorium untuk KAD. Nyeri difus abdomen yang berat dapat terjadi dan menyerupai pankreatitis akut atau ruptur viskus. Penyebab nyeri belum diketahui secara jelas, namun dehidrasi pada jaringan otot, keterlambatan pengosongan gaster dan ileus yang disebabkan oleh gangguan elektrolit dan asidosis metabolik diduga merupakan penyebab nyeri abdomen tersebut. Perhatian perlu diberikan kepada pasien yang mengeluh nyeri abdomen waktu kedatangannya karena gejala tersebut dapat merupakan akibat dari KAD atau faktor pencetus KAD, terutama pada pasien muda atau pada keadaan absen dari asidosis metabolik.<sup>10</sup>

Evaluasi lebih lanjut perlu dilakukan bila keluhan nyeri abdomen tidak membaik setelah dehidrasi dan asidosis metabolik dikoreksi. Adanya hiperglikemia menyebabkan glukosuria, defisit cairan, dan takikardia. Hipotensi dapat terjadi akibat defisit cairan dan vasodilatasi pembuluh darah perifer. Penurunan kesadaran dapat terjadi secara progresif sampai keadaan koma pada KAD berat. Pada pemeriksaan fisik, penurunan kesadaran dengan tanda-tanda dehidrasi disertai pernafasan cepat-dalam (Kussmaul) dan bau pernafasan aseton mengarahkan diagnosis pada KAD.<sup>29</sup>

KAD dikarakterisasikan dengan adanya hiperglikemi, ketosis, dan asidosis metabolik (peningkatan *anion gap*) bersamaan dengan gangguan metabolik sekunder lainnya. Walaupun hiperglikemia merupakan kunci utama diagnosis KAD, sekitar 10% KAD merupakan “*euglycemic DKA*” – kadar glukosa  $\leq 250$  mg/dl.<sup>10</sup> Hal tersebut dapat terjadi akibat kombinasi dari beberapa faktor, antara lain injeksi insulin sebelum datang ke rumah sakit, restriksi makan sebelumnya, dan inhibisi dari gluconeogenesis.<sup>10</sup> Serum bikarbonat sering berada  $< 10$  mmol/L dan jarak pH antara 6,8 dan 7,3 tergantung tingkat keparahan asidosis. Penilaian ketonemia biasanya dilakukan dengan reaksi *nitroprusside* yang menyediakan estimasi semikuantitatif dari tingkat asetoasetat dan aseton. Walaupun tes ini (baik di urine maupun di serum) sangat sensitif, pemeriksaan ini dapat salah memperkirakan tingkat keparahan asidosis karena tidak dapat mendeteksi keberadaan  $\beta$ -hidroksibutirat, produk metabolisme utama dari ketoasidosis.<sup>18,20</sup> Akumulasi dari *ketoacids* menyebabkan *increased anion gap metabolic acidosis*. Penghitungan *anion gap* dilakukan dengan rumus:  $[Na - (Cl + HCO_3)]$ . *Anion gap* normal bernilai antara 7 dan 9 meq/L dan *anion gap*  $> 10-12$  meq/L mengindikasikan *increased anion gap metabolic acidosis*.<sup>20</sup> Serum

potassium dapat meningkat karena keluarnya potassium ke ekstraselular karena defisiensi insulin, hipertonisitas, dan asidemia.<sup>19</sup> Pasien dengan konsentrasi serum potassium yang normal-rendah atau rendah saat admisi memiliki kekurangan total potassium tubuh yang berat dan membutuhkan perhatian lebih pada fungsi jantung dan terapi penggantian potassium karena penatalaksanaan KAD akan menyebabkan penurunan potassium yang berlanjut pada disritmia jantung.<sup>10</sup>

Total simpanan natrium, klorida, fosfor, dan magnesium tubuh berkurang pada KAD namun tidak secara akurat terdeteksi di serum karena dehidrasi dan hiperglikemi. Peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) dan serum kreatinin merefleksikan defisit volume cairan intravaskular. Keberadaan asetoasetat dapat menyebabkan peningkatan palsu dari penghitungan serum kreatinin. Leukositosis, hipertrigliseridemia, dan hiperlipoproteinemia umum ditemukan. Leukositosis dengan jumlah 10.000-15.000/mm<sup>3</sup> umum ditemukan pada KAD dan tidak mengindikasikan adanya proses infeksi.<sup>10</sup> Namun, leukositosis > 25.000 /mm<sup>3</sup> dapat mengindikasikan infeksi dan memerlukan evaluasi lebih lanjut.<sup>19</sup> Pada keadaan ketoasidosis, leukositosis terjadi karena stres dan kemungkinan memiliki korelasi dengan peningkatan kortisol dan norepinefrin.<sup>10</sup>

Tingkat keparahan DKA diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, atau berat berdasarkan tingkat asidosis metabolik (pH darah, bikarbonat, dan keton) dan penurunan kesadaran (Lihat Tabel 1).

### Status Hiperosmolar Hiperlikemi

Prototipikal pasien dengan SHH adalah pasien geriatrik DM tipe 2 dengan riwayat poliuria,

penurunan berat badan, dan *oral intake* yang kurang dalam beberapa minggu dan berujung pada penurunan kesadaran.<sup>1</sup> Riwayat kurangnya asupan cairan, baik karena kurangnya rasa haus ataupun kurangnya akses terhadap cairan karena terbaring di tempat tidur, merupakan fitur riwayat yang tidak jarang ditemukan pada pasien SHH.<sup>29</sup> Pada pemeriksaan fisik ditemukan dehidrasi berat (lebih berat daripada KAD), hipotensi, takikardi, dan penurunan kesadaran tanpa adanya pernafasan Kussmaul.<sup>1,29</sup> Selain itu, tanda adanya gangguan neurologis fokal (hemianopia dan hemiparesis) dan kejang (*generalized* atau *focal*) dapat ditemukan pada SHH.<sup>20</sup> Gejala-gejala karakteristik KAD seperti mual, muntah, nyeri abdomen, dan pernafasan Kussmaul tidak ditemukan pada pasien SHH.<sup>1</sup> Mirip dengan KAD, SHH juga sering dicetuskan oleh faktor pencetus seperti infark miokard, stroke, sepsis, pneumonia, dan pencetus lainnya.

Hiperglikemia dan dehidrasi berat disertai penurunan kesadaran dengan tidak adanya asidosis yang bermakna merupakan karakteristik dari SHH, yang presentasi klinisnya dengan ketosis yang lebih rendah dan hiperglikemia yang lebih berat dari KAD. Hiperglikemia berjarak diantara 800 mg/dL dan 2400 mg/dL, hiperosmolalitas >350 mOsm/L, dan azotemia prerenal merupakan fitur karakteristik SHH.<sup>1,29</sup> Kontras dengan pasien KAD, hampir seluruh pasien dengan SHH memiliki pH darah saat presentasi awal > 7,30 dan kadar bikarbonat > 18 mEq/L, dan ketonemia ringan.<sup>20</sup> Ketonuria sedang bila ditemukan disebabkan oleh kelaparan (*starvation*).

Tabel 1. Kriteria Diagnosis untuk Ketoasidosis Diabetikum dan Status Hiperosmolar Hiperlikemi

Table 1—Diagnostic criteria for DKA and HHS

	DKA			HHS
	Mild (plasma glucose >250 mg/dl)	Moderate (plasma glucose >250 mg/dl)	Severe (plasma glucose >250 mg/dl)	Plasma glucose >600 mg/dl
Arterial pH	7.25–7.30	7.00 to <7.24	<7.00	>7.30
Serum bicarbonate (mEq/l)	15–18	10 to <15	<10	>18
Urine ketone*	Positive	Positive	Positive	Small
Serum ketone*	Positive	Positive	Positive	Small
Effective serum osmolality†	Variable	Variable	Variable	>320 mOsm/kg
Anion gap‡	>10	>12	>12	Variable
Mental status	Alert	Alert/drowsy	Stupor/coma	Stupor/coma

\*Nitroprusside reaction method. †Effective serum osmolality: 2[measured Na<sup>+</sup> (mEq/l)] + glucose (mg/dl)/18. ‡Anion gap: (Na<sup>+</sup>) – [(Cl<sup>-</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) (mEq/l)]. (Data adapted from ref. 13.)

(Dikutip dari: Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN: *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:1335–1343)

### Faktor Pencetus Ketoasidosis Diabetikum dan Status Hiperosmolar Hiperqlikemi

Faktor yang paling umum mencetuskan terjadinya KAD dan SHH adalah infeksi.<sup>20,30</sup> Faktor pencetus lainnya, antara lain diskontinuasi atau pengobatan insulin yang inadekuat, pankreatitis, infark miokard, stroke, dan obat.<sup>19</sup> Selain itu, DM tipe 1 yang baru muncul atau diskontinuasi pengobatan insulin pada pengobatan DM tipe 1 umumnya menuju pada KAD. Pada pasien-pasien muda dengan DM tipe 1, permasalahan psikologis yang diperumit dengan gangguan makan berperan sebesar 20% pada timbulnya ketoasidosis rekuren. Faktor yang dapat mendorong penghentian pengobatan insulin pada pasien muda, antara lain ketakutan akan peningkatan berat badan, ketakutan akan hipoglikemi, pemberontakan terhadap otoritas, dan stres akibat penyakit kronis. Pada hampir seluruh pasien dengan SHH dicetuskan karena dehidrasi dan pengeluaran hormon kontra insulin akibat dari *intake* cairan yang kurang pada pasien terbaring di tempat tidur dan gangguan respon haus pada pasien geriatrik.

Obat-obatan yang mempengaruhi metabolisme karbohidrat, seperti kortikosteroid, tiazid, agen simpatomimetik, dan pentamidin juga dapat mencetuskan KAD atau SHH.<sup>20</sup> Sejumlah laporan kasus mengindikasikan obat antipsikotik konvensional ataupun atipikal dapat menyebabkan hiperqlikemi, bahkan KAD atau SHH.

### Asidosis Laktat

Presentasi klinis dari MALA tidak spesifik. Pernafasan Kussmaul, mual, muntah, diare, nyeri abdomen, anoreksia, letargi, haus, dan penurunan kesadaran merupakan manifestasi klinis dari keadaan asidosis laktat.<sup>22</sup> Tanda dan gejala bahaya dari MALA yaitu hipotensi, gagal nafas, aritmia, dan hipotermia.<sup>22,23</sup> Pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis asidosis laktat yaitu serum laktat >4mg/dl, serum pH <7.35, dan peningkatan *anion gap*.<sup>23</sup>

### Hipoglikemi

Definisi hipoglikemi terbaru adalah kadar plasma glukosa <70mg/dL.<sup>3</sup> Gejala-gejala hipoglikemi biasanya muncul ketika kadar glukosa plasma <60 mg/dL.<sup>31</sup> Episode hipoglikemia yang sering terjadi (sekali dalam sehari) menyebabkan adaptasi otak terhadap kadar glukosa dan gejala hipoglemia akan muncul pada kadar yang lebih rendah dari

seharusnya.<sup>31</sup> Kondisi tersebut didefinisikan sebagai *hypoglycemic unawareness*, yaitu kegagalan saraf simpastis dalam meresponi hipoglikemi.<sup>17</sup> Gejala hipoglikemi dibagi menjadi dua kategori, antara lain gejala neurogenik (autonomik) dan gejala neuroqlikopenik.<sup>31</sup> Gejala neurogenik (autonomik) terjadi karena penurunan kadar glukosa darah dan menyebabkan pasien sadar bahwa ia sedang mengalami episode hipoglikemik.

Gejala ini diaktivasi oleh *autonomic nervous system* (ANS) dan dimediasi oleh katekolamin (epinefrin dan norepinefrin) dari adrenal medulla dan asetilkolin dari *post-synaptic nerve endings*.<sup>32,33</sup> Gejala dan tanda neurogenik yang berhubungan dengan peningkatan epinefrin yaitu gemetar, ansietas, tegang, palpitasi, diaphoresis, xerosis, pucat, dan dilasi pupil.<sup>31</sup> Gejala yang dimediasi oleh asetilkolin, antara lain diaphoresis, lapar, dan paraestesia.<sup>31</sup> Gejala neuroqlikopenik terjadi karena otak kekurangan glukosa.<sup>32</sup> Gejala dan tanda neuroqlikopenik biasanya disadari oleh keluarga atau teman pasien. Gejala yang termasuk antara lain gangguan mental dan penurunan kesadaran, iritabilitas, sulit berbicara, ataksia, paraestesia, sakit kepala, dan bila tidak ditangani, kejang, koma, dan bahkan meninggal.<sup>31</sup> Gejala neuroqlikopenik juga termasuk defisit neurologic fokal sementara (diplopia, hemiparesis). Diagnosis definit dari hipoglikemia membutuhkan pemenuhan dari trias Whipple: gejala konsisten karena hipoglikemia, kadar gula darah rendah, dan resolusi dari gejala bila gula darah dinormalkan.<sup>25</sup>

### Uremik Ensefalopati

Pasien dengan uremik ensefalopati datang dengan gejala bervariasi dari cephalgia, gangguan penglihatan, tremor, asterixis, myoclonus, chorea, kejang sampai penurunan kesadaran.<sup>34</sup> Penurunan kesadaran merupakan gejala yang paling umum terjadi; berfluktuasi dari apatis sampai delirium dan koma.<sup>35</sup> Tingkat kesadaran merefleksikan tingkat keparahan dari ensefalopati, koma merupakan tingkat terparah. Penurunan kesadaran biasanya terasosiasi dengan kelemahan dan gangguan motorik, seperti tremor, fasikulasi, mioklonus, chorea, asterixis, atau kejang.<sup>35</sup> Gejala umum lainnya yaitu uremik polyneuropathy, pruritus yang seringkali menyebabkan lesi kulit, dan restless leg syndrome. Manifestasi klinis ini berfluktuasi dari hari ke hari dan kadang dari jam ke jam.<sup>35</sup>

Peningkatan dari blood urea nitrogen (BUN) dan serum kreatinin ditemukan pada uremik ensefalopati. Ensefalopati uremik adalah diagnosis eksklusi setelah etiologi struktural, vaskular, infeksi, toksik, dan metabolik sudah di investigasi.<sup>36</sup>

### Ringkasan

Prevalensi DM di dunia kian meningkat dan Indonesia termasuk dalam kategori 10 besar negara dengan penderita DM terbanyak. Penurunan kesadaran adalah presentasi klinis yang dapat ditemukan akibat komplikasi akut maupun kronis dari penderita DM. Beberapa penyebab utama penurunan kesadaran pada

penderita DM, meliputi KAD, SHH, asidosislaktat, dan uremik ensefalopati. Pemahaman akan patofisiologi terjadinya komplikasi tersebut akan menolong penegakkan diagnosis yang akurat dan berujung pada tatalaksana yang efektif.

### Acknowledgement

-

### Conflict of interest

None

### DAFTAR PUSTAKA

1. Powers AC. Chapter 344. Diabetes Mellitus. Dalam: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Diakses dari: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9141196>.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004; 27:1047-1053
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 1):S13-S22
4. Cutis A, Lee W: Spatial patterns of diabetes related health problems forvulnerable populations in Los Angeles. *Int J Health Geogr* 2010; 9:43
5. Livingood WC, Razaila L, Reuter E, Filipowicz R, Butterfield RC, Lukens-Bull K, et al. Using multiple sources of data to assess the prevalence of diabetes at the subcounty level, Duval County, Florida, 2007. *Prev Chronic Dis* 2010;7(5):A108
6. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl. 1):S42–S47
7. Fowler MJ. Mikrovascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diab* 2008; 26:2
8. Brackenridge A, Wallbank H, Lawrenson RA, Russell-Jones D. Emergency Management of diabetes and hypoglycemia. *Emerg Med J* 2006; 23:183-185.
9. McNaughton CD, Wesley H, and Slovis C. Diabetes in the Emergency Department: Acute Care of Diabetes Patients. *Clin Diab* 2011;29:2
10. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1335–1343.
11. Soewondo P. Ketoasidosis Diabetik. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi kelima. InternaPublishing. 2009. Hal. 1906-1911

## PATOFISIOLOGI DAN DIAGNOSIS

12. Peters N, Jay N, Barraud D, Cravoisy A, Nace L, Bollaert P, Gibbot S. Metformin-associated lactic acidosis in an intensive care unit. *Critical Care* 2008; 12:R149
13. Lomen-Hoerth C, Messing RO. Nervous System Disorders. In: Mcphee SJ, Hammer GD. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. 2010. McGraw-Hill.
14. Lumbantobing S.M. *Neurologi Klinik: Pemeriksaan Fisik dan Mental*. Edisi XI. Jakarta:FKUI. 2008. Hal: 7-10
15. Simon RP, Greenberg DA, dan Aminoff MJ. 2009. *Clinical Neurology, 7<sup>th</sup> Edition*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.
16. Funk JL. Disorders of the Endocrine pancreas. In: Mcphee SJ, Hammer GD. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. 6<sup>th</sup> ed. 2010. McGraw-Hill.
17. German MS. Chapter 17. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. Dalam: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Diakses dari: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=8407307>.
18. 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
19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2739–2748
20. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:131–153
21. van der Beek A, de Meijer PH, and Meinders AE. Lactic acidosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med* 2001; 58:128-136
22. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2004; 80:253-261
23. Prikis M, Mesler EL, Hood VL, Weise WJ: When a friend can become an enemy! Recognition and management of metformin-associated lactic acidosis. *Kidney Int* 2007, 72:1157-1160
24. Silvestre J, Carvalho S, Mendes V, Coelho L, Tapandihis C, Ferreira P, Povia P, Ceia F. Metformin-induced lactic acidosis: a case series. *Journal of Medical Case Reports* 2007; 1:126
25. Cryer PE, Davis SN. Chapter 345. Hypoglycemia. Dalam: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. Diakses dari: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=9141631>.
26. Arya A, Aggarwal S, Yadav HN. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 2, Suppl 4, 24-9
27. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107(1):1-16.
28. Silbenagl S, Lang F. Consciousness. In: Silbenagl S, Lang F. *Color Atlas of Pathophysiology*. Thieme. Stuttgart, Germany. 2000: p. 342-343

## Patofisiologi dan Diagnosis

29. Masharani U. Chapter 27. Diabetes Mellitus & Hypoglycemia. Dalam: McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW, eds. *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment 2012*. New York: McGraw-Hill; 2012. Diakses dari: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=15524>.
30. National Center for Health Statistics. National hospital discharge and ambulatory surgery data [article online]. Diakses dari: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/hdasd/nhds.htm>.
31. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Management. *Clin Diab* 2006; 24:3
32. Cryer PE, Davis SN, Shamon H: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2006;1902–1912, 2003
33. Zammit NN, Frier BM: Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2948–2961
34. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:1-16.
35. Annemie Van Dijck, Wendy Van Daele and Peter Paul De Deyn. Chapter 2. Uremic Encephalopathy. In: Tanasescu R. *Miscellanea on Encephalopathies - A Second Look*. InTech, 2012.p.24-37. Available from: <http://www.intechopen.com/books/miscellanea-on-encephalopathies-a-second-look/uremicencephalopathy>
36. Jalili M. Chapter 219. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, eds. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. Diakses dari: <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aID=6379881>.