

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN HYPEROSMOLAR HYPERGLYCEMIC STATE (HHS)

Aywar Zamri

Departemen Penyakit Dalam, Divisi Endokrin Metabolik Diabetes, Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan Universitas Jambi
Email : aywar.zamri@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: *The Hyperosmolar Hyperglycemic State (HHS) is rare case and the most serious acute hyperglycemic emergency in patients with type 2 diabetes, are characterized by severe hyperglycemia, hyperosmolality, and dehydration in the absence of ketoacidosis. Guidelines on the management of hyperglycaemic hyperosmolar state (HHS) in adults are uncommon and often there is little to differentiate them from the management of ketoacidosis diabetic, but HHS is different and treatment requires a different approach. Immediately treatment is necessary to reinstate hemodynamic stability, as mortality rates for HHS are exceptionally high and can have multiple complications*

Keywords: *Diabetes Mellitus, Hyperosmolar Hyperglycemic State, Hyperglycemia*

ABSTRAK

Latar Belakang: Hyperosmolar Hyperglycemic State (HHS) merupakan kasus yang jarang dan komplikasi emergensi akut dari pasien diabetes melitus tipe 2, dengan karakteristik hiperglikemi, hiperosmolar dan dehidrasi atau tidak adanya ketoasidosis. Pedoman manajemen hiperglikemia hiperosmolar (HHS) pada orang dewasa tidak umum dan berbeda dengan manajemen ketoasidosis diabetik. Tatalaksana segera penting dilakukan untuk menstabilkan hemodinamik, mortalitas dari HHS tinggi dan dapat menyebabkan banyak komplikasi.

Kata Kunci : *Diabetes Mellitus, Hyperglycemic Hyperosmolar State, Hiperglikemi*

PENDAHULUAN

Kejadian Diabetes Melitus terus meningkat, data dari *International Diabetes Federation* menunjukkan pada tahun 2015, 415 juta orang dewasa menderita DM di dunia dan jumlahnya akan diproyeksikan menjadi 642 juta pada 2040,¹ Pada tahun 2015 Indonesia menempati peringkat tertinggi ke tujuh di dunia. Diabetes dengan komplikasi merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga di Indonesia.² Komplikasi akut dari diabetes melitus adalah Ketoasidosis Diabetik (KAD) dan

Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS).³ Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) adalah komplikasi akut pada diabetes melitus. Perubahan istilah HHS menjadi HONK (koma hiperosmolar non ketotik) terjadi karena hiperglikemik hiperosmolar memungkinkan fakta bahwa beberapa pasien mungkin sangat sakit tetapi tidak koma dan bisa terjadi ketotik ringan dan asidosis.⁴ Angka kematian keseluruhan diperkirakan setinggi 20%, yaitu sekitar 10

kali lebih besar daripada Ketosidosis Diabetik (KAD). HHS sering dipersulit oleh infeksi, komplikasi vaskular, kejang, edema serebral, dan mielinolisis pontine sentral (CPM).⁴ HHS merupakan suatu kedaruratan metabolik yang serius namun jarang ditemui, angkat morbiditas dan mortalitas sangat tinggi jika tidak ditangani dengan segera dan adekuat.⁵

Definisi dan Diagnosa

Definisi tepat HHS tidak ada tetapi ada fitur karakteristik yang membedakannya dari keadaan hiperglikemia lain seperti ketoasidosis. Mendefinisikan HHS dengan osmolalitas saja tidak tepat tanpa mempertimbangkan fitur klinis lainnya. Diagnosa dapat ditegakkan jika ditemukan keadaan :⁴

1. Hypovolemia
2. Hiperglikemia (≥ 30 mmol/L atau 540 mg/dL) tanpa tanda hiperketonemia (<3 mmol/L) atau asidosis (pH >7.3 , bikarbonat >15 mmol/L)
3. Osmolaritas ≥ 320 mOsm/Kg.

Faktor Pencetus

Krisis hiperglikemia pada diabetes tipe 2 biasanya terjadi karena ada faktor yang mencetuskannya. Faktor pencetus HHS antara lain infeksi (bronkopneumonia, infeksi saluran kencing, sepsis), penyakit vaskular akut (penyakit sere-brovaskular, infark miokard akut, emboli paru), trauma, luka bakar, hematoma subdural, kelainan gastrointestinal (pankreatitis akut, kolesistitis akut, obstruksi intestinal), obat-obatan (diuretik, steroid, agen antipsikotik

atipikal, glukagon, interferon, agen simpatomimetik seperti albuterol, dopamin, dobutamin, dan terbutalin). Faktor predisposisi terjadinya HHS paling umum adalah infeksi pada 40-60% pasien, dan infeksi yang paling sering adalah bronkopneumonia. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada gambar dibawah ini.⁶

Patofisiologi

HHS dimulai dengan adanya diuresis glukosuria. Glukosuria menyebabkan gagalnya ginjal dalam mengkonsentrasikan urin. Keadaan ini semakin diperberat dengan derajat kehilangan cairan. Pada keadaan normal, ginjal berfungsi mengeliminasi glukosa di batas ambang tertentu. Namun demikian, penurunan volume intravaskular atau pada penyakit ginjal yang telah ada akan menurunkan laju filtrasi glomerulus semakin menyebabkan kadar glukosa meningkat. Hilangnya air yang lebih banyak dibanding natrium menyebabkan keadaan hiperosmolar. Insulin yang ada tidak cukup untuk menurunkan kadar glukosa darah, terlebih jika terdapat resistensi insulin.⁷

Pasien HHS jarang mengalami ketoasidosis. Faktor yang diduga ikut berpengaruh antara lain adalah keterbatasan ketogenesis karena keadaan hiperosmolar, kadar asam lemak bebas yang rendah untuk ketogenesis. Ketersediaan insulin yang cukup hanya menghambat ketogenesis namun tidak cukup untuk mencegah hiperglikemia.^{3,7}

Berkurangnya insulin menyebabkan timbulnya hiperglikemia, penurunan pemakaian glukosa oleh

jaringan perifer termasuk oleh sel otot dan sel lemak serta ketidakmampuan menyimpan glukosa sebagai glikogen dalam otot dan hati dan terjadi stimulasi glukagon pada sel hati untuk glukoneogenesis menyebabkan semakin naiknya kadar glukosa darah. Pada keadaan dimana insulin tidak tercukupi, maka besarnya kenaikan kadar glukosa darah juga dipengaruhi oleh status hidrasi dan masukan karbohidrat oral.^{3,7}

Adanya hiperglikemi mengakibatkan timbulnya diuresis osmotik, dan mengakibatkan menurunnya cairan tubuh total. Dalam ruang vascular, dimana glukoneogenesis dan masukan makanan terus menambah glukosa, kehilangan cairan akan menambah hiperglikemi dan hilangnya volume sirkulasi. Hiperglikemia dan peningkatan konsentrasi protein plasma yang mengikuti hilangnya cairan intravascular menyebabkan keadaan hiperosmolar. Adanya keadaan hiperosmolar akan memicu sekresi hormone anti diuretik dan timbul rasa haus.^{3,7}

Apabila keadaan hiperglikemia dan hiperosmolar yang menyebabkan kehilangan cairan ini tidak diatasi, maka akan timbul dehidrasi dan kemudian menjadi hipovolemia. Hipovolemia akan menyebabkan hipotensi dan akan mengakibatkan gangguan pada perfusi jaringan. Keadaan koma merupakan suatu stadium terakhir dari proses hiperglikemik ini, karena telah terjadi gangguan elektrolit berat dan hipotensi.⁷

Gejala Klinis

Pasien dengan HHS, umumnya berusia lanjut, sering tidak ada riwayat DM, dan pasien DM tipe 2 yang dapat pengaturan diet dan atau obat hipoglikemik oral. Sering juga dijumpai pada penggunaan obat yang dapat meningkatkan gula darah, seperti diuretik.³ Keluhan pasien HHS ialah: rasa lemah, gangguan penglihatan, atau kaki kejang, dapat pula ditemukan keluhan mual dan muntah, namun lebih jarang jika dibandingkan dengan KAD. Kadang, pasien datang dengan disertai keluhan saraf, disorientasi, hemiparesis, kejang atau koma.^{3,8}

Pada pemeriksaan fisik ditemukan tanda-tanda dehidrasi berat seperti turgor yang buruk, mukosa pipi yang kering, mata cekung dan perabaan ekstremitas yang dingin serta denyut nadi yang cepat dan lemah. Dapat pula ditemukan peningkatan suhu tubuh yang tak terlalu tinggi, dapat pula dijumpai distensi abdomen yang membaik setelah rehidrasi adekuat.⁸

Penilaian Awal

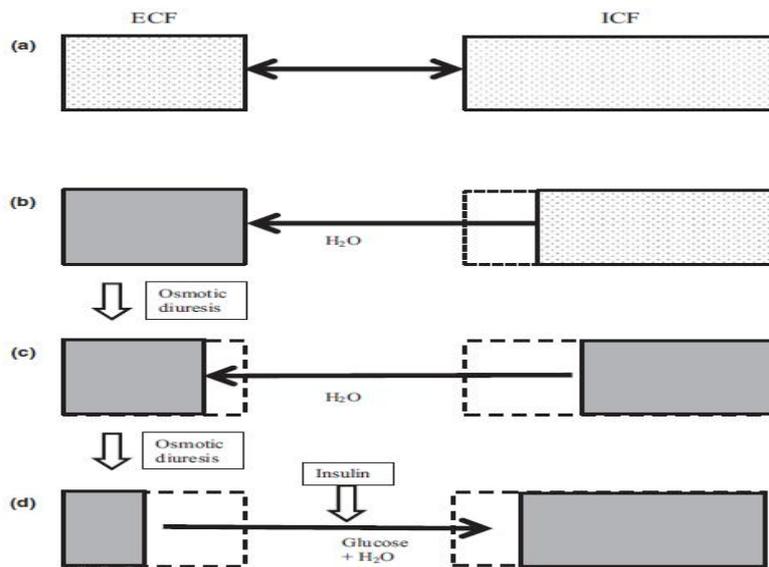
Hiperglikemia menyebabkan terjadinya diuresis osmotik dan kehilangan natrium serta kalium dengan demikian dalam mengelola HHS ada persyaratan untuk mengidentifikasi dan mengatasi dehidrasi serta penipisan volume ekstraseluler dengan benar, tergantung pada derajat defisit air dan kehilangan natrium.^{4,5}

		For patient weighing 60 kg	For patient weighing 100 kg
Water	100–220 ml/kg	6–13 litres	10–22 litres
Na ⁺	5–13 mmol/kg	300–780 mmol	500–1300 mmol
Cl ⁻	5–15 mmol/kg	300–900 mmol	500–1500 mmol
K ⁺	4–6 mmol/kg	240–360 mmol	400–600 mmol

Gambar 1. Kehilangan Cairan dan Elektrolit pada HHS
 Kehilangan cairan dalam HHS diperkirakan antara 100 dan 220 ml/kg, terjadi diuresis osmotik dan kehilangan natrium dan kalium

Osmolalitas pada keadaan HHS sangat bermanfaat sebagai indikator tingkat keparahan dan untuk memantau laju perubahan dengan pengobatan. Karena sering pengukuran osmolalitas biasanya tidak tersedia di rumah sakit, osmolaritas harus dihitung sebagai pengganti menggunakan rumus $2Na + \text{glukosa} + \text{urea}$. Ini memberikan perkiraan terbaik untuk osmolalitas yang diukur, HHS dan

DKA dapat mempengaruhi otak berupa edema serebral pada kasus yang berat atau adanya gangguan elektrolit yang jelas, perubahan osmolalitas, dehidrasi, infeksi dan sepsis, hipoglikemia selama pengobatan dan adanya gagal ginjal. Beberapa penulis menyarankan bahwa gangguan mental berkorelasi dengan tingkat keparahan hiperosmolaritas yaitu osmolalitas > 330 mOsmol / Kg.¹⁰



Gambar 2 Keseimbangan Cairan pada HHS¹⁰

- (a) Normoglikemia dan hidrasi normal.
- (b) Cairan ekstraseluler awal (ECF) awal, hyperosmolar yang menyebabkan air bergeser dari intraseluler (ICF) ke ECF.
- (c) Diuresis osmotik lanjut lanjut menyebabkan dehidrasi, kehilangan volume, dan hiperosmolalitas pada ICF dan ECF.
- (d) Terapi insulin tanpa penggantian cairan yang memadai menggeser glukosa dan air dari ECF ke ICF yang menyebabkan kolapsnya pembuluh darah dan hipotens

Target Pengobatan

Target pengobatan dari HHS adalah untuk mengobati penyebab dasarnya secara bertahap dan aman yaitu dengan mengganti kehilangan cairan dan elektrolit, mengobati faktor pencetus, menormalkan osmolalitas, serta menormalkan gula darah.¹¹

Tatalaksana

Tujuan terapi awal adalah rehidrasi intravena secara agresif sehingga dapat mengembalikan perfusi perifer. Pada HHS sebagian besar terjadi kehilangan elektrolit seperti natrium, klorida, dan kalium, sehingga cairan basa yang harus digunakan adalah larutan natrium klorida 0,9% dengan kalium ditambahkan sesuai kebutuhan.^{10,11}

Penggantian cairan saja (tanpa insulin) akan menurunkan glukosa darah, mengurangi osmolalitas dan menyebabkan pergeseran air ke ruang intraseluler. Peningkatan kadar natrium serum (penurunan kadar gula darah 5,5 mmol/L atau 100 mg/dl akan menghasilkan kenaikan kadar natrium 2,4 mmol/L). Penurunan kadar glukosa darah disarankan jangan terlalu cepat, direkomendasikan antara 72mg/dl sampai 106 mg/dl yang aman. Penurunan kadar natrium plasma juga tidak boleh melebihi 10 mmol/L dalam 24 jam. Tujuan pengobatan HHS yaitu harus mengganti 50% dari kehilangan cairan yang diperkirakan dalam 12 jam pertama dan sisanya dalam 12 jam berikutnya, meskipun ini sebagian akan ditentukan

oleh tingkat keparahan awal, tingkat kerusakan ginjal dan komorbiditas seperti gagal jantung, yang dapat membatasi kecepatan koreksi. Glukosa target antara 10 dan 15 mmol/L atau 110 sampai 270 mg/dl, normalisasi lengkap dari elektrolit dan osmolalitas dapat memakan waktu hingga 72 jam.^{10,11}

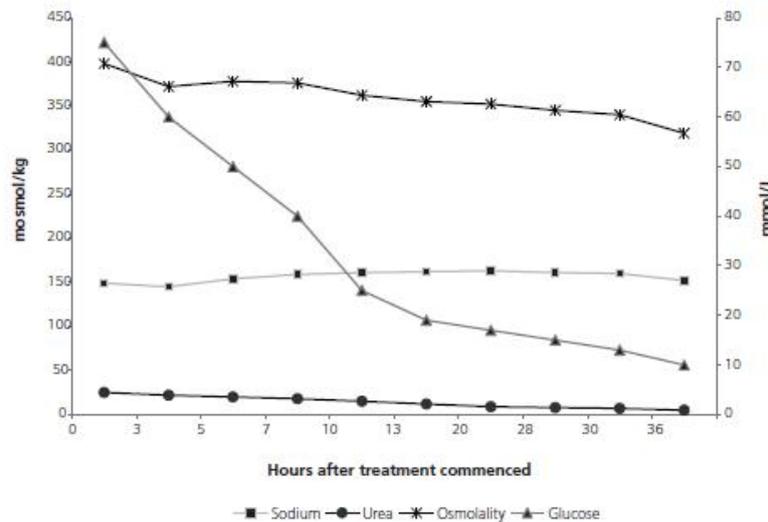
Penggunaan Insulin

- Jika terdapat ketonaemia yang signifikan (> 1 mmol/L), ini menunjukkan hipoinsulinemia relatif dan insulin harus dimulai pada saat awal.
- Jika ketonaemia yang signifikan tidak ada (< 1 mmol/L) JANGAN mulai insulin.
- Penggantian cairan saja dengan larutan natrium klorida 0,9% akan menghasilkan tingkat gula darah yang turun. Pengobatan insulin sebelum penggantian cairan yang adekuat dapat menyebabkan kolaps kardiovaskular ketika air keluar dari ruang intravaskular, dengan hasil penurunan volume intravaskular.
- Dosis insulin yang dianjurkan adalah infus insulin iv tingkat tetap yang diberikan pada 0,05 unit per kg per jam. Penurunan glukosa pada kecepatan hingga 5 mmol/L per jam adalah ideal dan, setelah gula darah berhenti turun setelah resusitasi cairan awal, penilaian kembali asupan cairan dan evaluasi fungsi ginjal harus dilakukan. Insulin dapat dimulai pada titik ini, atau, jika sudah ada, laju infus meningkat 1 unit / jam.¹⁰

Fase Pemulihan

Tidak seperti KAD, koreksi lengkap kelainan elektrolit dan osmolaritas tidak mungkin dicapai dalam 24 jam dan koreksi yang terlalu cepat dapat berbahaya. Karena banyak pasien dengan kelainan ini adalah lansia dengan banyak faktor komorbiditas, pemulihan sebagian besar

akan ditentukan oleh tingkat fungsional sebelumnya dan pemicu HHS yang mendasarinya. Insulin intravena biasanya dapat dihentikan setelah mereka dapat makan dan minum tetapi cairan iv mungkin diperlukan lebih lama jika asupannya tidak memadai.^{4,5,10}



Gambar 3 Perubahan Laboratorium Pasca Terapi⁴

Gambar menunjukkan perubahan osmolalitas selama pengobatan HHS dengan larutan natrium klorida 0,9%. Penurunan glukosa darah (awalnya 5 mmol / L per jam) dan urea disertai dengan kenaikan natrium, hal ini berhubungan dengan penurunan osmolalitas yang lambat namun stabil.

A. Jam 1: Manajemen segera setelah diagnosis: 0 hingga 60 menit¹⁰

1. Mulai IV natrium klorida 0,9% 1 liter untuk 1 jam pertama
 - Pertimbangkan penggantian yang lebih cepat jika tekanan darah sistolik <90 mmHg, perhatian pada orang tua di mana rehidrasi yang terlalu cepat dapat memicu gagal jantung tetapi tidak cukup dapat gagal untuk membalikkan cedera ginjal akut

2. Hanya memulai infus insulin (0,05 unit / kg / jam) jika terdapat ketonaemia yang signifikan (> 1 mmol/L) atau ketonuria $\geq 2+$.

3. Investigasi

- Kapiler BG, vena plasma glukosa darah, urea dan elektrolit, osmolalitas yang diukur dan dihitung ($2Na + \text{glukosa} + \text{urea}$), gas darah vena, keton darah dan laktat, darah lengkap, kultur darah, EKG, rontgen dada, analisis dan kultur urin, protein C-reaktif (jika diindikasikan).

B. 60 Menit sampai 6 Jam¹⁰

Tujuan : Untuk mencapai penurunan osmolalitas secara bertahap (3-8 mOsmol / kg/jam)

- Menggunakan 0,9% normal saline bertujuan untuk memberikan 0,5 hingga 1 liter / jam lebih lanjut tergantung pada penilaian klinis dehidrasi / risiko pemicu gagal jantung dan keseimbangan cairan.
- Ukur glukosa, urea, dan elektrolit setiap jam dan hitung osmolalitas ($2Na + \text{glukosa} + \text{urea}$).
- Jika plasma Na^+ meningkat tetapi osmolalitas menurun pada tingkat yang sesuai, lanjutkan NaCl 0,9%.
- Jika glukosa darah turun $<5 \text{ mmol/L}$ per jam periksa keseimbangan cairan.
- Jika keseimbangan tidak memadai, tingkatkan infus natrium klorida 0,9%, Jika keseimbangan cairan adekuat, dimulai dosis rendah iv insulin ($0,05 \text{ unit/kg/h}$) atau jika sudah berjalan, meningkatkan tingkat $0,1 \text{ unit / kg /jam}$.
- Hipokalaemia ($<3,5 \text{ mmol/L}$) dan hiperkalemia ($> 6 \text{ mmol/L}$) merupakan kondisi yang mengancam jiwa, menghindari hipoglikemia dengan menjaga gula darah $10-15 \text{ mmol/L}$ dalam 24 jam pertama, jika gula dara
- Lanjutkan menjaga keseimbangan cairan yang akurat, merencanakan osmolalitas dan membuat

turun di bawah 14 mmol/L , mulailah dextrose 5% atau 10% glukosa pada 125 ml/jam dan lanjutkan NaCl 0,9%.

- Pertahankan grafik keseimbangan cairan (output urin minimum $0,5 \text{ ml / kg / jam}$).

C. 6 – 12 Jam¹⁰

- Pastikan bahwa variabel klinis dan biokimia membaik.
- Lanjutkan cairan pengganti untuk mencapai keseimbangan positif 3-6 L dalam 12 jam.
- Kaji komplikasi pengobatan misalnya kelebihan cairan, edema serebral, mielinolisis pontin ekstra.
- Menghindari hipoglikemia dengan menjaga gula darah $10-15 \text{ mmol/L}$ dalam 24 jam pertama.
- Jika gula dara turun di bawah 14 mmol/L , mulailah dextrose 5% atau 10% glukosa pada 125 ml/jam dan lanjutkan NaCl 0,9%.

D. 12 – 24 Jam¹⁰

- Pastikan terus perbaiki klinis dan biokimia yang membaik.
- Jangan berharap biokimia telah dinormalisasi dalam 24 jam (tingkat natrium dan osmolalitas cenderung meningkat).
- Lanjutkan iv penggantian cairan untuk mencapai sisa perkiraan kehilangan cairan dalam 12 jam penyesuaian yang tepat untuk laju penggantian cairan.
- Lanjutkan iv insulin dengan atau tanpa dextrose 5% atau 10% untuk

mempertahankan glukosa darah 10–15 mmol/L.

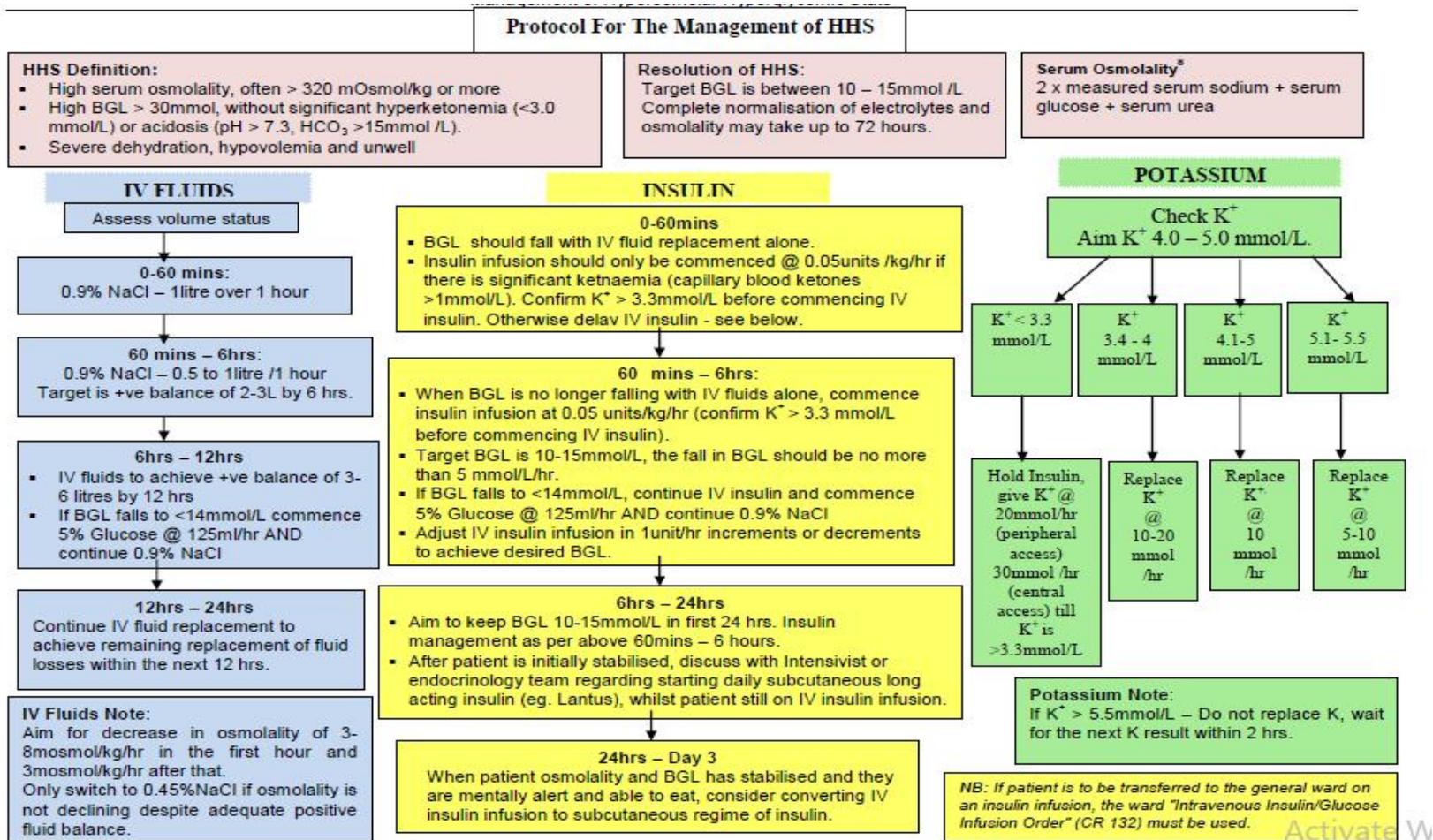
- Sesuaikan laju infus insulin setiap jam dengan 1 unit / jam berikutnya.

E. 24 Jam ke Hari 3¹⁰

Harapan: Pasien harus pulih dengan mantap, mulai makan dan minum, biokimia kembali normal. Pastikan variabel klinis dan

biokimiawi membaik atau telah dinormalisasi. Lanjutkan cairan iv sampai makan dan minum secara normal, kaji tanda-tanda kelebihan cairan atau edema serebral, kaji bukti adanya sepsis berkelanjutan, pemeriksaan kaki setiap hari.

Resume penatalaksanaan HHS dapat dilihat pada gambar 4



Gambar 4 Tatalaksana HHS⁵

DAFTAR PUSTAKA

1. Wenjun, Fan. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. Cardiovascular Endocrinology & Metabolism; 2017.
2. World Health Organization. Diabetes angka dan fakta; 2016.
3. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014.
4. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of the hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) in adults with diabetes. NHS; 2012.
5. Liverpool Hospital. Guideline management of hyperosmolar hyperglycemic state. NSW Government; 2016.
6. Semarawima, G. Status hiperosmolar hiperglikemik: Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali; 2017.
7. Setyoahadi, B. dkk. EIMED PAPDI Kegawatdaruratan penyakit dalam (emergency in internal medicine). Volume I. Jakarta : Internal Publishing; 2012.
8. Harrison. Principles of internal medicine. Volume 1. 20th edition. Mcgraw-hill education; 2018.
9. PERKENI. Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: 2015.
10. Scott, A. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes: Diabetes UK and the Association of British Clinical Diabetologist; 2015.
11. Francisco J. Guillermo E. Umpierrez. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment: American Diabetes Association; 2014.