

LAPORAN KASUS

Tatalaksana Pasien Ketoasidosis Diabetikum yang Disertai Syok Sepsis

Andi Miarta,¹ Zulkifli,² Ardi Zulfariansyah³

¹ Fellow intensive Care FK Universitas Padjadjaran / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

²Konsultasi Intensive Care FK Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin³ Konsultasi intensive Care FK Universitas Padjadjaran / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Salah satu kegawatdaruratan hiperglikemia paling serius dan mengancam jiwa ialah ketoasidosis diabetikum (KAD). Kondisi ini khususnya terjadi pada pasien diabetes melitus (DM) yang tidak terkontrol terapi insulin. Pencetus KAD paling banyak adalah infeksi yang dapat mencetuskan respons tubuh tidak teregulasi sehingga menyebabkan disfungsi organ yang mengancam jiwa atau sepsis. Bagian dari sepsis yang disertai dengan abnormalitas sirkulasi dan metabolisme seluler disebut syok sepsis. Kejadian syok sepsis dapat meningkatkan risiko mortalitas. Laporan kasus ini mengenai perempuan umur 42 tahun dirujuk ke Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) dengan penurunan kesadaran, distress pernapasan dan syok. Pada pemeriksaan fisik ditemukan gangren pedis. Analisis gas darah menunjukkan asidosis metabolik berat (pH 6,994; HCO₃ 8 mmol/l). dan keton darah 5 nmol/L, Hasil pemeriksaan abnormal lainnya adalah glukosa darah sewaktu melebihi batas terdeteksi pada alat ukur dan kadar kalium 5,6 mmol/l. Pasien didiagnosis dengan syok sepsis karena gangren pedis sinistra dan diabetes melitus (DM) tipe II dengan komplikasi KAD. *American Diabetic Association* merekomendasikan terapi KAD meliputi koreksi dehidrasi, terapi insulin untuk kontrol glukosa darah dan koreksi ketidakseimbangan elektrolit serta identifikasi dan mengobati faktor pencetus termasuk kontrol sumber infeksi. *Surviving Sepsis Campaign* merekomendasikan untuk melakukan *hour-1 bundle resuscitation* untuk meningkatkan kesintasan pasien sepsis. Penatalaksanaan yang tepat pada pasien KAD dapat memberikan keluaran yang baik pada pasien.

Kata kunci: Diabetes melitus, ketoasidosis diabetikum, syok sepsis

Management of Diabetic Ketoacidosis Patient Complicated with Septic Shock

Abstract

One of the most serious and life-threatening hyperglycemia emergencies is diabetic ketoacidosis (DKA). This condition especially occurs in diabetic patients who are uncontrolled with insulin therapy. Most DKA is triggered by infection that induce unregulated host response which causes life-threatening organ dysfunctions or sepsis. Sepsis accompanied by circulation abnormalities and cellular metabolism is called septic shock. Septic shock can increase the risk of mortality. This case reports, a women aged 42 years old who was referred to Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) with decreased consciousness, respiratory distress and shock. Physical examination showed necrotic foot. Blood gas analysis showed severe metabolic acidosis (pH 6.994; HCO₃ 8 mmol/L) and blood keton 5 nmol/L. Other abnormal results were high blood glucose which exceeded the limit of detection on measuring instrument and hyperkalemia (5.6 mmol/L). The patients was diagnosed with septic shock due to necrotic foot and type 2 diabetes mellitus (DM) complicated with DKA. American Diabetic Association recommends DKA therapy including correction of electrolyte imbalance and precipitation factors identification and treatment including source of infection. Surviving Sepsis Campaign recommends hour-1 bundle resuscitation to improve septic patient's survival rate. Appropriate management can improve patient's outcome.

Key words: Diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus, septic shock

Korespondensi: Andi Miarta.,dr.,SpAn Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin. Grand Hill Residence Macan Lindungan B 8 Ilir Barat 1 Palembang. andimiarta@gmail.com

Pendahuluan

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa akibat disregulasi respons tubuh terhadap infeksi. Syok sepsis merupakan bagian dari sepsis dimana terjadi abnormalitas sirkulasi dan metabolisme selular yang dapat meningkatkan mortalitas.¹ Sepsis dan syok sepsis menjadi masalah di dunia karena satu dari empat orang penderita sepsis meninggal. Identifikasi dan penatalaksanaan dini sepsis dapat memperbaiki prognosis pasien.²

Infeksi yang mendasari sepsis dapat mencetuskan ketoasidosis diabetikum (KAD) pada pasien dengan diabetes melitus (DM). Ketoasidosis diabetikum (KAD) adalah gangguan metabolik akut yang secara primer ditandai dengan peningkatan badan keton dalam sirkulasi yang berlanjut menjadi ketoasidosis berat dengan hiperglikemia tidak terkontrol akibat defisiensi insulin.³ Umumnya KAD ditemukan pada pasien dengan *insulin dependent diabetes melitus* (IDDM/ DM tipe 1) dan yang tidak patuh terapi insulin (DM tipe 2) atau dengan infeksi berat.^{3,4} Frekuensi KAD di Amerika Serikat meningkat 30% selama beberapa dekade terakhir dengan jumlah pasien yang dirawat lebih kurang 140.000 pertahun.⁵ Pasien dengan KAD sering datang dalam keadaan asidosis metabolik berat dan hiperkalemia yang disertai dengan penurunan kesadaran dan gangguan pernapasan sehingga memerlukan tindakan yang tepat dan perawatan intensif.

Berikut dilaporkan kasus seorang pasien dengan DM tipe II dan gangren pedis dengan berkomplikasi ketoasidosis diabetikum dan syok sepsis. Tulisan ini adalah mengenai penatalaksanaan pasien dengan KAD yang disertai syok sepsis.

Laporan Kasus

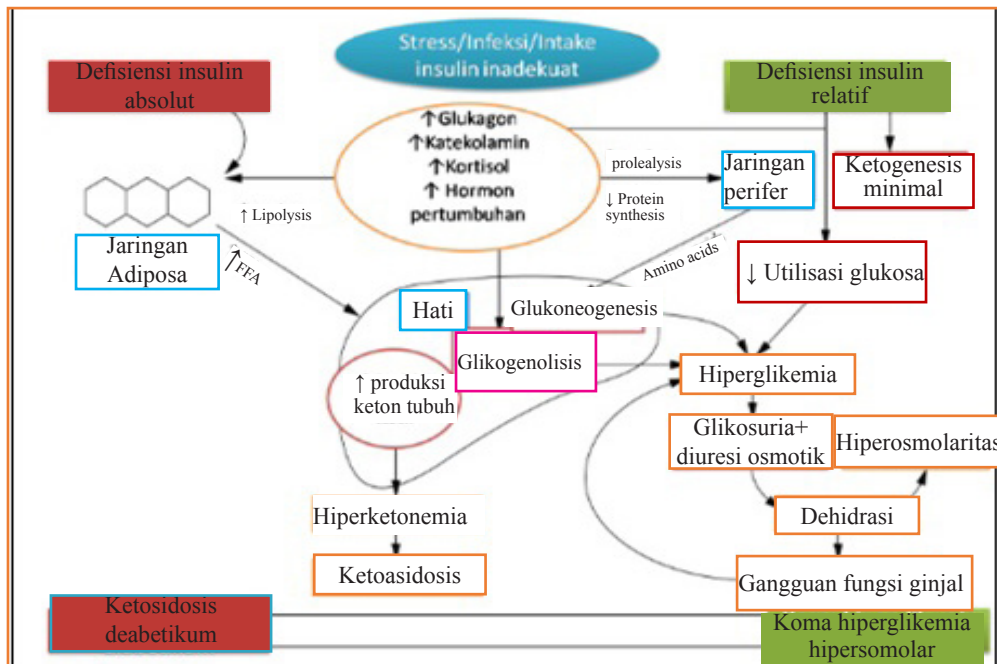
Seorang perempuan usia 42 tahun dengan BB 51 kg datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) dirujuk dari klinik pratama dengan diagnosis penurunan kesadaran disebabkan hiperglikemia. Pada anamnesis didapatkan pasien mengeluh luka di kaki yang tidak sembuh sejak tiga minggu

sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Satu minggu SMRS pasien mengeluh demam dan sejak 8 jam SMRS pasien tidak sadarkan diri. Pasien diketahui memiliki riwayat DM tipe 2 selama 8 tahun yang tidak terkontrol dengan obat antidiabetik.

Pada survei primer di ruang resusitasi IGD didapatkan pasien suara napas *snoring*; pernapasan kusmaul (RR 28 x/menit) dengan SpO₂ 98% (mendapat terapi oksigen melalui *simple mask rebreathing* [SMR] 10 L/menit); tekanan darah 83/44 mmHg, nadi 132 x/menit; kesadaran koma dengan GCS E₁M₁V₁; dan suhu 36,8 °C.

Pasien dilakukan oksigenasi, intubasi dan ventilasi mekanik. Selain itu, juga dijalankan *hour-1 bundle* sesuai dengan rekomendasi *Surviving Sepsis Campaign* 2018 meliputi: memeriksa kadar laktat; mengambil kultur darah sebelum antibiotik spektrum luas (ceftriakson 2 gram) diberikan (kurang dari 1 jam); memberikan resusitasi cairan dengan kristaloid 30 ml/kgBB (Ringer laktat [RL] 1.500 mL); dan memberikan norepinefrin titrasi sampai MAP 65 mmHg atau lebih.⁶

Pada pemeriksaan tampak pasien dengan dehidrasi berat dengan penurunan turgor kulit, laju nadi cepat dengan isi dan tegangan kurang disertai akral dingin; sehingga diberikan tambahan cairan kristaloid (RL sesuai dengan respons pasien [*fluid responsiveness*]). Pemeriksaan tambahan lain ditemukan gangren pedis sinistra. Pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) didapatkan melebihi batas yang terdeteksi pada alat ukur dan keton urin positif 3. Pada pemeriksaan analisis gas darah (AGD) didapatkan asidosis metabolik berat (pH 6,994; pCO₂ 34,7 mmHg; pO₂ 213,2 mmHg; HCO₃ 8 mmol/L; BE -24,4 mmol/L). Hasil pemeriksaan darah rutin ditemukan Hb 12,1 g/dL; Ht 34 %; leukosit 26,63 K/uL; trombosit 383 K/uL dan pemeriksaan lain kadar SGOT 14 U/L; SGPT 8 U/L; PT 18; APTT 34,1; albumin 3,4 g/dL dan kadar elektrolit natrium 134 mmol/L; kalium 5,6 mmol/L; kalsium 9 mmol/L; klorida 114 mmol/L; keton darah 5 mmol/L serta kadar laktat 3,4 mmol/L. Pemeriksaan rontgen toraks masih dalam batas normal. Untuk memperbaiki kadar gula darah dilakukan koreksi dengan pemberian insulin secara kontinu 6 IU/jam (target gula darah



Gambar 1 Patogenesis KAD dan KHH.
 Sumber: Kitabchi et al. 2009³

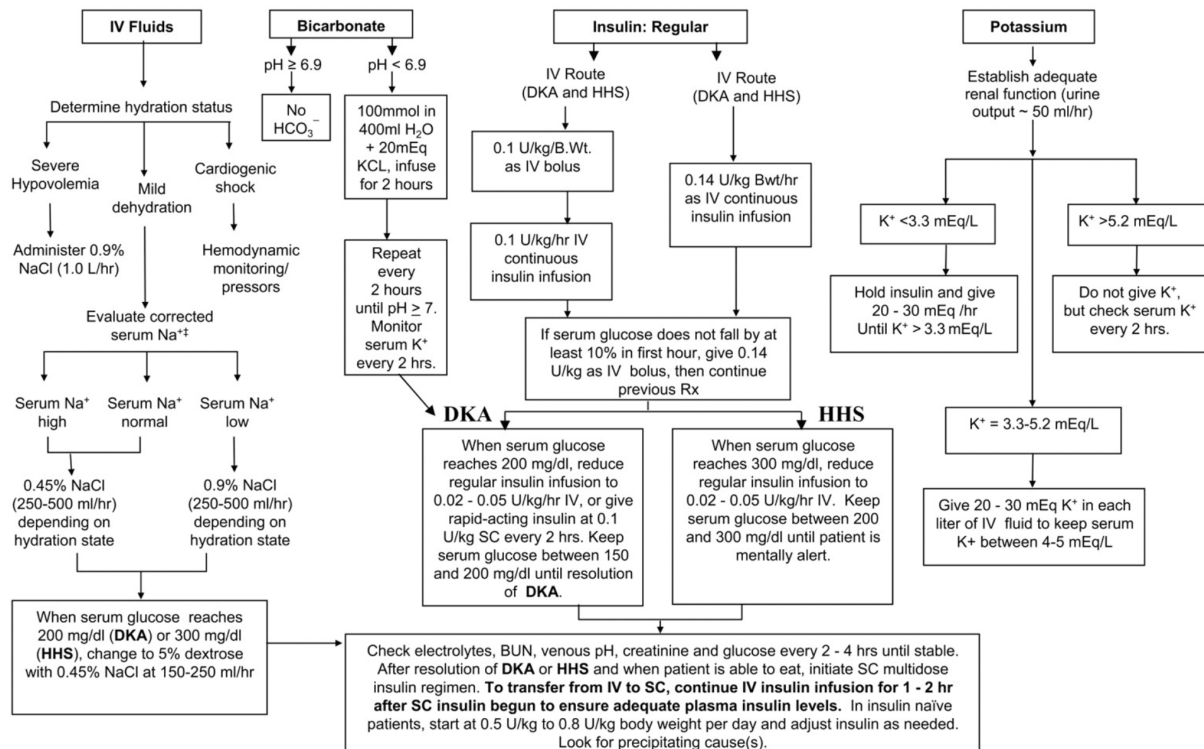
sewaktu yang ingin dicapai 150–200 g/dL). Dari hasil pemeriksaan tersebut ditegakkan diagnosis syok sepsis ec. gangren diabetikum dengan KAD. Gangren pedis dibersihkan (*source control*) dalam anestesi lokal di ruang resusitasi. Setelah stabil, pasien dipindahkan ke ruang perawatan intensif.

Pada hari pertama perawatan pasien dengan kesadaran $E_1M_1V_T$, tekanan darah 102/52 mmHg dengan penopang norepinefrin 0,2 µg/kgBB/menit, laju nadi 120–134x/menit, pernapasan ditopang dengan ventilator mode SIMVPS dengan PEEP 8, PS 10, dan fraksi oksigen 50% didapatkan SpO2 98% Hasil pengukuran CVP yaitu 8 mmHg dengan produksi urine 90 mL/jam. Analisis gas darah didapatkan pH 7,156; pCO2 32,4 mmHg; pO2 171,4 mmHg; HCO3 11,5 mmol/L; BE -17,4 mmol/L; SpO2 99,9% dan kadar keton turun menjadi 3,9 nmol/L serta laktat menjadi 1,6. Kadar leukosit juga turun menjadi 16,34 K/uL. Pasien diterapi dengan ceftriakson 2 gram tiap 24 jam, omeprazol 40 mg tiap 24 jam, parasetamol 1 gram tiap 8 jam. Untuk memperbaiki kadar gula darah dilakukan koreksi dengan pemberian insulin titrasi dengan target gula darah sewaktu 150–200 g/dL. Nutrisi enteral mulai diberikan 50% dari total kalori yang diperlukan yaitu 600 kkal (diabetesol). Deksmetomidin drip 0,2–0,7

mikro/kgBB/kam untuk mencapai nilai *richmond agitation-sedation scale* (RASS) -2 sampai +2. Tromboprolifaksis heparin 5000 IU setiap 12 jam subkutan juga diberikan.

Pada hari kedua pasien dengan kesadaran mulai meningkat dengan GCS $E_2M_5V_T$, tekanan darah sistolik 90–102, dan tekanan darah diastolik 42–80 mmHg dengan penopang norepinefrin 0,2 µg/kgBB/menit; laju nadi 120–134x/menit; pernapasan ventilator mode SIMV PS dengan PEEP 8; PS 10; dan fraksi oksigen 45% didapatkan SpO2 98%. Koreksi gula darah dengan insulin mulai diturunkan dari 6 IU/ jam menjadi 2 IU dengan kadar gula darah 180–385 g/dL. Analisis gas darah didapatkan pH 7,253; pCO2 20,4 mmHg; pO2 171,4 mmHg; HCO3 11,5 mmol/L; BE -17,4 mmol/L; SpO2 99,9%. Kadar keton turun menjadi 2,8 nmol/L serta laktat menjadi 1,3. Kadar leukosit juga turun menjadi 12,54 K/uL. Nutrisi enteral diberikan 100% dari total kalori yang diperlukan dengan diabetesol 1250 kkal. Terapi yang lain diteruskan.

Pada hari ketiga dan keempat kesadaran mulai meningkat dari GCS $E_2M_3V_T$ menjadi GCS $E_3M_5V_T$. Tekanan darah sistol 106–128 mmHg dan tekanan darah diastol 40–70 mmHg. Dosis norepinefrin 0,2 µg/kgBB/menit mulai



Gambar 2 Tatalaksana KAD dan HHS

Sumber: Kitabchi et al. 2009³

diturunkan menjadi 0,1 µg/kgBB/menit. Insulin diturunkan dari 2 IU menjadi 1 IU dengan kadar gula darah 202–252 g/dL. Kadar kalium pada turun 2,8 mEq/L-3,2 mEq dan dikoreksi dengan kalium 35 mEq/L dalam D5%. Analisis gas darah hari keempat didapatkan pH 7,39; pCO₂ 43,8 mmHg; pO₂ 126,4 mmHg; HCO₃ 20,6 mmol/L; BE -5,6 mmol/L; SpO₂ 99,9%. Kadar keton turun menjadi 1,1 nmol/L serta laktat menjadi 1,1. Kadar leukosit juga turun menjadi 10,8 K/uL. Terapi sebelumnya diteruskan.

Pada hari kelima dan keenam kesadaran mulai meningkat. Pada hari kelima GCS E₄M₅V_T menjadi E₄M₆V_T. Tekanan darah sistol 90,130 mmHg dan diastol 40–80 mmHg. Pada hari kelima penopang mulai dihentikan. Pada hari kelima kadar gula darah antara 188–252 mmol/L dengan insulin 1 IU. Analisis gas darah pH 7,45; pCO₂ 35,8 mmHg; pO₂ 113,3 mmHg; HCO₃ 25,1 mmol/L; BE 1,9 mmol/L. Kadar keton turun 0,6 nmol/L serta laktat menjadi 1,1. Kadar leukosit juga turun menjadi 8,5 K/uL. Terapi insulin mulai disubstitusi ke insulin subkutan

dengan novoravid 12 IU /8jam dan levemir 12 U/24 jam diberikan secara subkutan. Terapi yang lain diteruskan.

Hari ketujuh pasien diekstubasi dan dipindahkan ke ruang perawatan. Pasien dipulangkan pada minggu ketiga perawatan.

Pembahasan

Dari anamnesis dan pemeriksaan lainnya didapatkan riwayat DM tipe 2 tidak terkontrol dan gangren pada pedis sinistra. Pemeriksaan gula darah sewaktu didapatkan melebihi batas yang dapat terdeteksi di alat ukur dan keton urin positif 3. *American Diabetes Association* mendefinisikan KAD sebagai kadar gula darah >250 mmHg; plasma HCO₃ ,18 mmHg/L; pH plasma ≤7,30; peningkatan *anion gap*; dan adanya badan keton dalam darah dan urin. Pasien ini didiagnosis dengan KAD dari hasil pemeriksaan analisis gas darah didapatkan asidosis metabolik berat dengan pH 6,994, HCO₃ 8, kadar gula darah melebihi nilai yang terdeteksi pada alat ukur dan *anion gap*

12 sehingga memenuhi kriteria KAD. Meskipun demikian kadang terdapat pengecualian pada pasien tertentu dengan kadar glukosa darah sedikit meningkat (<250mmHg) (terjadi pada 20% kasus DKA) dan *anion gap* normal disebabkan eksresi keton pada renal disertai peningkatan reabsorpsi klorida pada tubulus renalis.¹⁰ Berdasarkan seluruh hasil pemeriksaan pasien didiagnosis syok sepsis disebabkan infeksi pada pasien dengan KAD.

Kegawatdaruratan hiperglikemia paling serius dan mengancam jiwa adalah KAD dan *hyperglycemic hyperosmolar state* (HHS). KAD dan HHS biasa terjadi pada pasien dengan DM tipe 1 dan tipe 2. KAD paling sering pada dewasa muda dengan DM tipe 1. Infeksi merupakan penyebab berdasarkan laporan terbaru dari *safety net hospital* di Atlanta, 56% tidak menggunakan insulin pada episode pertama KAD dan 78% pasien dengan multipel episode KAD.⁷ Faktor pencetus potensial lainnya meliputi infeksi 14% dan non infeksi 4%.⁷ Meskipun demikian ketaatan dalam terapi insulin adalah faktor pencetus utama dari KAD pada pasien dewasa muda dengan DM tipe 1 pada populasi kota di Amerika Serikat.⁷⁻⁹

Pada pasien diabetes, kejadian infeksi sering ditemukan karena hiperglikemia menyebabkan disfungsi sistem imunitas (misalnya, gangguan fungsi neutrofil, penekanan sistem antioksidan, dan imunitas humoral), mikro- dan makro-angiopati, neuropati, penurunan aktivitas antibakteri pada urine, dismotilitas gastrointestinal dan urine, serta intervensi medis dalam jumlah yang lebih besar.¹⁰ Pasien dengan diabetes juga lebih sulit mengatasi infeksi jika terjadi karena beberapa perubahan sistem imunitas: penekanan fungsi leukosit polimorfonuklear (terutama jika terjadi asidosis) dan gangguan adherensi leukosit, kemotaksis, fagositosis dan aktivitas bakterisida.¹¹ Infeksi juga dapat menyebabkan tubuh menghasilkan hormon (seperti adrenalin atau kortisol) yang melawan efek insulin dan dapat memicu KAD¹².

Pada KAD, kadar insulin rendah yang dikombinasikan dengan peningkatan kadar katekolamin, kortisol dan *growth hormone* akan mengaktifasi lipase sensitif hormon, kemudian menyebabkan pemecahan trigliserida dan pelepasan asam lemak bebas. Asam lemak bebas ini akan diubah oleh hati menjadi badan

keton yang dilepaskan ke dalam sirkulasi. Kombinasi defisiensi insulin dan peningkatan *counterregulatory hormone* menyebabkan pelepasan *free fatty acid* (FFA) dari jaringan adiposa (lipolisis) ke dalam sirkulasi. Asam lemak hepatic teroksidasi di hati menjadi badan keton (beta hidroksibutirat dan *acetoacetate*) menghasilkan ketonemia dan metabolik asidosis (gambar 1).³ Insulinopenia terjadi juga akibat aktivasi hormon sensitif lipase dan percepatan pemecahan trigliserida menjadi asam lemak bebas (FFA).¹³ Pada hati FFA teroksidasi menjadi badan keton, suatu proses yang sebagian besar distimulasi oleh glukagon dan peningkatan rasio glukagon/insulin.¹⁴⁻¹⁶ Peningkatan rasio glukagon/insulin menurunkan aktivitas malonil koenzim A, yaitu enzim yang memodulasi pergerakan FFA ke dalam mitokondria hepatic di mana oksidasi asam lemak terjadi. Asetoasetat dan β hidroksibutirat merupakan asam kuat, dimana peningkatan dua asam kuat (asetoasetat dan β hidroksibutirat) mengakibatkan terjadinya pengurangan bikarbonat sehingga terjadi asidosis metabolik.³

Pasien diterapi dengan cairan kristaloid 1500 mL (30mL/kgBB), setelah diberikan cairan tidak terjadi peningkatan MAP lebih dari 65 mmHg sehingga pasien diberikan penopang dengan norepinefrin 0.2 μ g/kgBB/menit. Kecukupan cairan terus dipertahankan dengan panduan klinis dan *central venous pressure* (CVP) 8 mmHg. Cairan intravena (IV) adalah aspek penting dari pengobatan keadaan darurat hiperglikemia. Pengobatan dengan cairan IV untuk mencukupi volume intravaskular, mengembalikan perfusi ginjal dan mengurangi resistensi insulin dengan menurunkan kadar *counter regulatory hormone* yang bersirkulasi. *Saline* isotonik (NaCl 0,9%) lebih disukai pada resusitasi 500 hingga 1000 mL/jam selama 2 hingga 4 jam pertama. Studi yang membandingkan 2 regimen cairan IV dengan natrium klorida dan RL tidak menemukan perbedaan bermakna dalam waktu untuk resolusi KAD, tetapi waktu untuk memperbaiki hiperglikemia secara signifikan lebih lama pada kelompok RL.¹⁹ Setelah penilaian derajat dehidrasi volume intravaskular dikoreksi, laju infus *normal saline* harus dikurangi menjadi 250 mL/jam atau diubah menjadi *saline* 0,45%

(250–500 mL/jam) tergantung pada konsentrasi natrium serum dan derajat hidrasi.³ Setelah kadar glukosa plasma mencapai sekitar 200 mg/dL (11,1 mosm/L), diberikan cairan pengganti mengandung 5% sampai 10% dari dekstrosa untuk memungkinkan pemberian insulin terus menerus sampai ketonemia dikoreksi untuk menghindari hipoglikemia.¹⁷

Pada tahap awal gula darah sewaktu pasien melebihi batas terdeteksi alat ukur sehingga perlu diberikan insulin 6 IU bolus intravena dan dievaluasi terus menerus dengan melihat hasil gula darah sewaktu yang diukur secara kontinu setiap 1 jam. Pada hari kedua sampai hari kelima kebutuhan insulin berkurang dan gula darah stabil pada hari keenam, kemudian insulin mulai disubstitusi secara subkutan. Pemberian insulin dalam terapi KAD bertujuan untuk menurunkan glukosa serum dengan menghambat produksi glukosa endogen dan meningkatkan penggunaan glukosa perifer. Insulin juga menghambat lipolisis, ketogenesis dan sekresi glukagon, sehingga mengurangi produksi ketoasidosis. Infus insulin reguler yang terus menerus intravena adalah pengobatan pilihan. Sebagian besar protokol pengobatan merekomendasikan pemberian bolus 0,1 U/kg berat badan diikuti dengan infus insulin kontinu pada 0,1 U/kg berat badan per jam sampai glukosa darah sekitar 200 mg/dL. Pada titik ini, dosis dikurangi setengahnya (0,05 0,1 U/kg berat badan per jam) dan laju disesuaikan antara 0,02 hingga 0,1 U/kg berat badan per jam, bersama dengan penambahan dekstrosa 5% untuk mempertahankan konsentrasi glukosa antara 140 dan 200 mg/dL sampai ketoasidosis teratasi.³ Penggunaan injeksi intramuskular insulin kerja cepat juga efektif dalam pengobatan KAD, tetapi rute ini cenderung lebih menyakitkan daripada injeksi subkutan dan mungkin meningkatkan risiko perdarahan pada pasien yang menerima terapi antikoagulan.¹⁸ Resolusi KAD didefinisikan ketika kadar glukosa lebih rendah dari 250 mg/dL, pH vena lebih besar dari 7,30; *anion gap* normal; dan bikarbonat serum 18 mEq/L atau lebih besar (tatalaksana KAD dan HHS menurut *American Diabetic Association* dapat dilihat pada gambar 2).

Kadar kalium pasien berturut-turut 5,6 mEq; 2,8 mEq; 2,8 mEq; dan 3,2 mEq untuk hari

pertama sampai keempat dan mulai stabil pada hari keenam. Hipokalemia adalah komplikasi paling umum selama pengobatan KAD karena insulin yang diberikan perpindahan kalium dari intravaskuler ke dalam sel. Meskipun diberikan terapi kalium selama pemberian insulin, konsentrasi kalium plasma akan selalu berkurang. Pada kadar $K^+ < 3,3$ mEq/L, terapi insulin ditunda dan diberikan kalium 20-30 mEq/jam sampai kadar $K^+ > 3,3$ mEq/L. Pada kadar $K^+ 3,3-5,2$ mEq/L, diberikan kalium 20-30 mEq tiap 1 liter cairan IV untuk mempertahankan kadar $K^+ 4-5$ mEq/L. Pada kadar $K^+ > 5,2$ mEq/L, hentikan kalium dan periksa setiap 2 jam.

Simpulan

KAD yang dicetuskan oleh infeksi, yang merupakan salah satu kegawatdaruratan hiperglikemia paling serius dan mengancam jiwa, dapat diperberat oleh kejadian syok sepsis. Penatalaksanaan yang tepat meliputi manajemen kegawatdaruratan (intubasi, ventilasi mekanik dan resusitasi cairan), implementasi *hour-1 bundle* sesuai dengan rekomendasi oleh *Surviving Sepsis Campaign*, terapi insulin, *source control* dan tatalaksana gangguan elektrolit dapat memperbaiki keluaran pasien.

Daftar Pustaka

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;45(3):1–67.
3. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335–43.
4. Talekar S, Shelgaonkar J. Diabetic Emergencies. In: Chawla R, Todi S, editors. *ICU Protocols: A Stepwise Approach.* New Delhi: Springer; 2012. p. 463–70.

5. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med.* 1997;157(6):669–75.
6. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;1–4.
7. Randall L, Begovic J, Hudson M, Smiley D, Peng L, Pitre N, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care.* 2011;34(9):1891–6.
8. Maldonado MR, Chong ER, Oehl MA, Balasubramanyam A. Economic impact of diabetic ketoacidosis in a multiethnic indigent population: analysis of costs based on the precipitating cause. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1265–9.
9. Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS. Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1995;18(4):483–9.
10. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl 1(Suppl1):S27-36.
11. Azoulay E, Chevret S, Didier J, Neuville S, Barboteu M, Bornstain C, et al. Infection as a trigger of diabetic ketoacidosis in intensive care-unit patients. *Clin Infect Dis.* 2001;32(1):30–5.
12. Diabetic ketoacidosis - Symptoms and causes - Mayo Clinic [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-ketoacidosis/symptoms-causes/syc-20371551>
13. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 15(6):412–26.
14. Miles JM, Haymond MW, Nissen SL, Gerich JE. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess, and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. *J Clin Invest.* 1983;71(6):1554–61.
15. McGarry JD, Foster DW. Effects of exogenous fatty acid concentration on glucagon-induced changes in hepatic fatty acid metabolism. *Diabetes.* 1980;29(3):236–40.
16. McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem.* 1980;49(1):395–420.
17. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):222–32.
18. Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM.* 2012;105(4):337–43.