

Herpes Zoster sebagai Pencetus Ketoasidosis Diabetikum (KAD)

Herpes Zooster Induced Diabetic Ketoacidosis

Christopher Surya Suwita^{1*}, Michael Johan^{1*}, Dicky L. Tahapary², Budiman Darmowidjojo²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

**Penulis ini memberikan kontribusi yang sama untuk artikel ini*

Korespondensi:

Budiman Darmowidjojo, Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia / Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: budiman.ui.ac.id

ABSTRAK

Ketoasidosis diabetikum (KAD) merupakan komplikasi akut diabetes yang sering dijumpai dan mengancam jiwa. KAD terjadi akibat defisiensi insulin berat dan seringkali muncul sebagai gejala pertama pada penyandang diabetes yang belum terdiagnosis meski dapat juga muncul pada individu yang sudah menyandang diabetes. Beberapa keadaan yang dapat memicu KAD antara lain infeksi, infark miokard, stroke, pankreatitis, trauma, atau kepatuhan berobat yang tidak baik. Infeksi jaringan kulit seperti herpes zoster merupakan jenis pencetus yang langka pada KAD. Artikel ini akan membahas suatu kasus KAD yang dicetuskan herpes zoster.

Kata Kunci: Herpes zoster, Infeksi, Ketoasidosis diabetikum

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute, life-threatening complication of diabetes which is common in daily practice. DKA is the result of severe insulin deficiency and often presents as the first symptom of an undiagnosed diabetes even though it may also appear in individuals with diabetes. Some conditions that can trigger DKA include infections, myocardial infarction, stroke, pancreatitis, trauma, or poor treatment compliance. Skin tissue infections such as herpes zoster are rare inciting factor in DKA. This article will discuss a case of DKA that is triggered by herpes zoster.

Keyword: Diabetic ketoacidosis, Herpes zoster, Infection.

PENDAHULUAN

Ketoasidosis diabetikum (KAD) merupakan suatu komplikasi akut diabetes melitus (DM) yang sering ditemukan dan mengancam jiwa. Biasanya KAD terjadi pada individu yang sudah menyandang diabetes sebagai akibat dari infeksi, infark miokard, stroke, pankreatitis, trauma, atau tidak patuh berobat.^{1,2} Pada laporan kasus ini, kami melaporkan kasus KAD dengan pencetus herpes zoster. Herpes zoster merupakan salah satu kondisi infeksi virus yang sebelumnya jarang atau bahkan tidak pernah dilaporkan sebagai pencetus KAD. Sampai saat ini sepengetahuan penulis, artikel ini merupakan yang pertama kali membahas herpes zoster sebagai salah satu pencetus KAD.

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita berusia 75 tahun masuk ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan penurunan kesadaran bertahap sejak satu hari terakhir. Pasien juga mengeluh mual yang makin memburuk dalam satu minggu terakhir. Tiga hari yang lalu kulit pasien diketahui mulai melepuh disertai nyeri pada daerah perut bagian kanan bawah. Keluhan disertai demam ringan dan batuk kering, namun keluhan sesak disangkal oleh keluarga pasien hingga pasien mulai mengalami penurunan kesadaran.

Pasien sering dirawat inap setiap dua minggu karena kadar gula darah tinggi (500-700 mg/dL). Pasien sudah terdiagnosis diabetes melitus (DM) tipe 2 sejak tiga tahun yang lalu namun tidak patuh dalam berobat.

Setiap keluar dari rawat inap, pasien selalu diberikan obat berupa suntikan insulin kerja cepat, tetapi pasien jarang menggunakannya dan tidak ada anggota keluarga yang dapat membantu pasien untuk melaksanakan instruksi dokter.

Pasien mengeluh banyak makan, banyak minum, dan banyak kencing sejak 10 tahun yang lalu namun pasien tidak melakukan pemeriksaan lebih lanjut. Tiga bulan sebelumnya, pasien juga didiagnosis dengan penyakit jantung koroner (PJK). Diberi obat minum berupa carvedilol 1 x 62,5 mg, ISDN 5 mg bila perlu, aspirin 80 mg dan clopidogrel 75 mg 1 kali/hari, atorvastatin 1 x 10 mg, dan metformin XR 2 x 500 mg.

Saat masuk IGD, pasien tampak lemas namun hemodinamik masih stabil. Tekanan darah pasien 110/50 mmHg, frekuensi nadi 66 kali/menit, frekuensi nafas 10 kali/menit, suhu 36,2 °C. Pemeriksaan fisik menunjukkan mukosa oral kering, konjungtiva anemis, ronkhi basah bilateral, dan akral hangat. Terdapat lesi kulit dengan deskripsi erosi multiple lentikuler sirkumskripta dengan dasar eritem yang banyak di perut kanan bawah terutama regio lumbal (Gambar 1). Pemeriksaan radiografi toraks menunjukkan infiltrat bilateral. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan tidak ada leukositosis (6.440/uL), hitung jenis normal, kadar ureum dan kreatinin meningkat (77 mg/dL dan 1,57 mg/dL), dan hipoalbuminemia (2,32 g/dL). Pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) saat pasien masuk adalah 794 mg/dL, aseton 5,6 mmol/L (N: 0-0,6), HCO₃ 10,3 mEq/L, natrium serum 137 mEq/L, kalium serum 3,7 mEq/L, dan Cl⁻ 106 mEq/L. Berdasarkan hasil pemeriksaan diatas, diagnosis KAD dan herpes zoster dapat ditegakkan.

Di IGD diberikan cairan NaCl 0,9% sebanyak 4.000 mL dalam 6 jam pertama dan drip insulin dengan insulin kerja cepat (dosis terakhir: 2 Unit/jam). Kami juga memberikan ceftriaxone intravena dikombinasi dengan azitromisin oral untuk masalah pneumonia. Lesi kulit pada pasien diidentifikasi sebagai herpes zoster akut dan ditatalaksana dengan asiklovir 5 x 800 mg dan gabapentin. Setelah pasien sadar penuh, hemodinamik stabil, dan sudah ada perbaikan gejala, maka pasien dikirim ke ruang perawatan penyakit dalam. Pasien menjalani perawatan selama 15 hari. Selama hari-hari awal perawatan, kondisi pasien mengalami perbaikan, sebelum akhirnya meninggal karena perburukan akibat sepsis yang berasal dari infeksi saluran kemih pasca perawatan.



Gambar 1. Lesi herpes zoster pada pasien

DISKUSI

Berbagai literatur melaporkan bahwa diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko herpes zoster. Beberapa studi menunjukkan insiden herpes zoster meningkat pada penyandang DM tipe 2 dibanding kontrol. Sekitar 13% kasus herpes zoster terjadi pada penyandang DM tipe 2.^{3,4} Hal tersebut karena adanya penurunan sistem imun spesifik pada penyandang diabetes sehingga mencetuskan reaktivasi dari virus varicella-zoster. Studi-studi terkait DM sebagai faktor risiko terjadinya herpes zoster sudah banyak, tetapi sampai saat ini belum terdapat studi terkait herpes zoster sebagai pencetus KAD. Sepengetahuan penulis, laporan kasus ini merupakan laporan kasus pertama yang mendeskripsikan suatu kasus KAD yang dicetuskan oleh herpes zoster.

Berbagai keadaan dapat mencetuskan terjadinya KAD, mulai dari infeksi (46,5%), ketidakpatuhan berobat (30,5%), tampilan klinis pertama dari DM (18,5%), dan sisanya (19%) meliputi stres, diet, kehamilan dan faktor-faktor yang belum teridentifikasi. Infeksi yang paling sering mencetuskan KAD yaitu infeksi saluran kemih (31,2%); infeksi saluran pernafasan (26,8%); infeksi saluran cerna (13,9%); infeksi jaringan kulit dan subkutan (4,3%), kaki diabetik (2,1%); infeksi telinga hidung tenggorok (8,6%); dan infeksi campuran (12,9%).⁵

Pada laporan kasus terkait herpes genital sebagai pencetus KAD, digambarkan beberapa kasus herpes yang bervariasi mulai dari herpes genital yang luput dari pemeriksaan hingga herpes genital yang sudah diberi tatalaksana. Temuan ini mengindikasikan bahwa infeksi kulit seperti herpes dapat mencetuskan KAD dalam kondisi apapun. Meski demikian, laporan-laporan kasus tersebut dilaporkan pada subjek DM tipe 1 yang mana sudah terjadi defisiensi insulin absolut dan belum terdapat laporan terkait kejadiannya pada subjek DM tipe 2.

Ketoasidosis diabetikum pada pasien ini disertai oleh herpes zoster dan pneumonia. Umumnya klinisi menduga pneumonia sebagai pencetus dari KAD, namun pada kasus ini pneumonia yang dialami pasien atipikal karena pasien tidak demam, leukosit pada pasien normal, dan tidak ada perubahan pada pemeriksaan hitung jenis. Pasien juga tidak mengalami sesak yang memberat saat di rumah hingga saat dilakukan pemeriksaan baru ditemukan adanya ronkhi basah di kedua paru. Oleh karena itu, kami berasumsi bahwa pasien ini jatuh dalam keadaan KAD setelah dicetuskan oleh herpes zoster.

Herpes zoster disebabkan oleh reaktivasi dari virus varicella-zoster yang dorman di nervus kranial atau ganglion dorsalis. Setelah reaktivasi, virus bereplikasi di badan sel saraf, virion dilepaskan dari sel dan dibawa akson ke dermatom kulit yang dipersarafi oleh ganglion tersebut. Di kulit, virus menyebabkan inflamasi lokal dan lenting-lenting yang sangat nyeri. Umumnya pada individu dengan sistem imun yang baik, reaktivasi dari virus dapat ditekan sehingga herpes zoster lebih sering terjadi ada individu yang mengalami penurunan sistem imun seperti pada penyandang DM. Insidensi dari herpes zoster pada populasi geriatri juga diketahui lebih tinggi dibanding pada populasi usia produktif. Pasien geriatrik seperti pada kasus ini memang berisiko lebih tinggi terkena herpes zoster karena beberapa faktor seperti peningkatan penggunaan vaksin varicella, populasi manula yang meningkat, kondisi kronis penyerta, dan meningkatnya penggunaan terapi immunosupresif.^{8,9}

Terapi antivirus bertujuan untuk mempercepat penyembuhan lesi, mengurangi pembentukan lesi baru, mengurangi pelepasan virus, dan mengurangi nyeri. Terapi antivirus paling bermanfaat pada pasien *immunocompromised*, berusia > 50 tahun, dengan nyeri atau ruam yang berat. Terapi antivirus memiliki manfaat yang bermakna bila diberikan kurang dari 72 jam sejak ruam muncul. Terapi antivirus yang dapat diberikan berupa asiklovir, famsiklovir, dan valasiklovir. Terapi pada nyeri bergantung kualitas nyeri yang dirasakan. Nyeri ringan dapat diberikan obat anti-inflamasi nonsteroid, sedangkan nyeri yang lebih berat dapat diberikan opioid, gabapentin, atau lidokain *patch*. Pasien dengan keluhan pada mata memerlukan konsultasi dengan ahli mata untuk mendapatkan pengobatan dengan tetes mata yang mengandung midriatikum, steroid topikal, dan lain-lain.⁸

Pada kasus KAD ini didapatkan vesikel-vesikel yang terasa nyeri dan berkelompok pada kulit perut bagian kanan bawah sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien ini baru terdiagnosis sebagai herpes zoster pada hari ke-3 sejak vesikel-vesikel muncul sehingga diduga

pasien memiliki *viral load* yang tinggi dengan periode pelepasan virus yang memanjang. Pasien juga mengalami nyeri yang cukup berat di perut kanan, kemungkinan terjadi peningkatan hormon katekolamin, glukagon, kortisol, dan *growth hormone* sebagai respons terhadap stres. Hormon-hormon ini menyebabkan keadaan resistensi insulin, meningkatkan glukoneogenesis di hati, dan penurunan ambilan glukosa. Keadaan tersebut dikombinasi dengan defisiensi insulin, dehidrasi, dan hiperglikemia berulang dan pada akhirnya menyebabkan dekompensasi metabolik akut.⁶

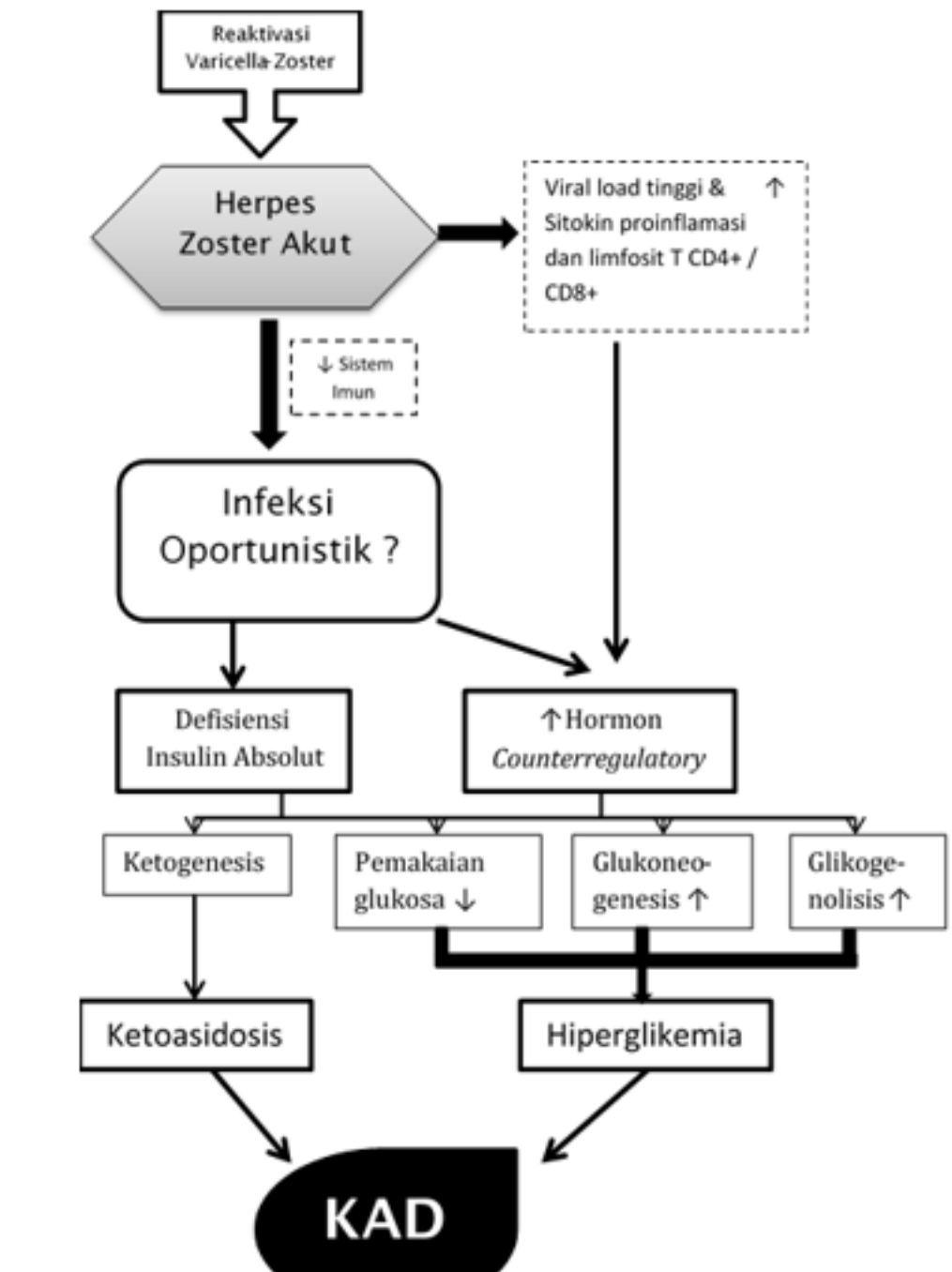
Pasien ditata laksana sesuai protokol KAD, namun mengingat pasien sudah memiliki riwayat gagal jantung maka jumlah cairan yang diberikan harus dipantau dengan ketat. Pemberian cairan yang berlebihan akan memperberat fungsi jantung pasien. Herpes zoster pada pasien diterapi dengan asiklovir 5 x 800 mg sebagai terapi antivirusnya dan gabapentin 1 x 300 mg untuk nyeri. Selama perawatan pasien sudah mengalami perbaikan dan lesi kulit pada pasien juga mulai membaik meski nyeri masih dirasakan.

Berdasarkan kasus di atas, diketahui bahwa KAD dapat dicetuskan oleh berbagai penyebab. Herpes zoster bukanlah jenis infeksi yang sering mencetuskan KAD. Umumnya klinisi beranggapan bahwa infeksi yang dapat mencetuskan KAD adalah jenis infeksi yang berat dan sistemik, namun KAD juga dapat dicetuskan oleh infeksi kulit seperti herpes zoster. Kombinasi infeksi kulit, usia lanjut, dan hiperglikemia berulang merupakan faktor pencetus terjadinya KAD pada kasus diatas. Peningkatan sitokin proinflamasi dan limfosit T CD4+ / CD8+ pada keadaan hiperglikemia dan keadaan viral load yang tinggi diikuti keadaan stres akibat nyeri membuat suatu kondisi yang memudahkan terjadinya KAD pada pasien ini.¹⁰

Pneumonia juga didapati pada kasus ini, menunjukkan ko-infeksi antara infeksi virus herpes zoster dengan pneumonia (Gambar 2). Infeksi virus diketahui dapat memudahkan terjadinya infeksi bakteri melalui kombinasi kompleks dari rusaknya lapisan epitel, migrasi bakteri komensal, dan penekanan sistem imun. Hubungan antara virus dan bakteri pada kasus ini kemungkinan terjadi setelah virus menginfeksi monosit, makrofag, limfosit-T, atau limfosit-B. Sel imun yang terinfeksi menyebabkan peradangan yang tidak teregulasi sekaligus mengalami penurunan kapasitas dalam mengatasi infeksi bakteri.¹¹

SIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan kulit tubuh secara keseluruhan penting untuk dilakukan mengingat pasien KAD seringkali datang dalam kondisi penurunan



Gambar 2. Hipotesis mekanisme herpes zoster dalam mencetuskan KAD

kesadaran sehingga kondisi infeksi kulit seperti herpes zoster bisa luput dari pengamatan klinis. Tidak hanya itu, infeksi virus juga dapat memudahkan terjadinya infeksi bakteri sekunder sehingga dapat mencetuskan ataupun memperberat kondisi KAD. Keterbatasan pada laporan kasus ini adalah pasien datang dalam keadaan sudah mengalami banyak komplikasi sehingga tidak mudah untuk menyingkirkan masing-masing penyakit penyerta yang berpotensi mencetuskan KAD. Selain itu, masih perlu didapatkan beberapa kasus krisis hiperglikemik yang disertai herpes zoster untuk mengkonfirmasi hipotesis dari laporan kasus. Oleh karena itu, penulis menyarankan adanya studi kasus serial terkait topik ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in adult patients. Arlington: American Diabetes Association; 2009. p.7.
2. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults. London: Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group; 2013.
3. Guignard AP, Greenberg M, Lu C, Rosillon D, Vannappagari V. Risk of herpes zoster among diabetics: A matched cohort study in a US insurance claim database before introduction of vaccination, 1997-2006. *Infection*. 2014;42(4):729-35.
4. Suaya JA, Chen SY, Li Q, Burstin SJ, Levin MJ. Incidence of herpes zoster and persistent post- zoster pain in adults with or without diabetes in the United States. *Open Forum Infect Dis*. 2014 Aug 2;1(2):ofu049.
5. Hamed ZS, Gawaly A, Abbas K, El Ahwal L. Epidemiology of infection as a precipitating factor for diabetic ketoacidosis at Tanta University Hospital. *Tanta Med J*. 2017;45(2):68.
6. DeOcampo A. Genital herpes and diabetic ketoacidosis : a patient report. *Clin Pediatr*. 1999;38(11):661-3.
7. Tesfaye S, Cullen DR, Wilson RM, Woolley PD. Diabetic ketoacidosis precipitated by genital herpes infection. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;13(1-2):83-4.
8. John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):811-26.
9. Varghese L, Standaert B, Olivieri A, Curran D. The temporal impact of aging on the burden of herpes zoster. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1-7.
10. Soyuncu S, Berk Y, Eken C, Gulen B, Oktay C. Herpes zoster as a useful clinical marker of underlying cell-mediated immune disorders. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(2):136-8.
11. Almand EA, Moore MD, Jaykus LA. Virus-bacteria interactions: An emerging topic in human infection. *Viruses*. 2017;9(3):1-10.