

**KORELASI ANTARA KADAR β -HYDROXYBUTYRATE (β -OHB) DAN KADAR
BIKARBONAT PADA AWAL REGULASI GULA DARAH PASIEN KETOASIDOSIS
DIABETIKUM DI RSUD dr. SAIFUL ANWAR**

Titis Wulan Sari*, Antonius Freddy***, Catur Suci S***, Nanik Setijowati**

*Residen Program Pendidikan Dokter Spesialis Emergensi Medisin, Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

**Staf Departemen Kesehatan Masyarakat, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

***Staf Departemen Emergensi Medisin, RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

****Staf Departemen Patologi Klinik, RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

ABSTRAK

- **Tujuan** menganalisis korelasi antara kadar β -*hydroxybutyrate* (β -*OHB*) dan kadar bikarbonat (HCO_3) pada awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum di RSUD dr. Saiful Anwar Malang

- **Metode** : studi observasional analitik dengan desain penelitian cross-sectional untuk menganalisis korelasi antara kadar *β -hydroxybutyrate (β -OHB)* dan kadar bikarbonat pada awal regulasi gula darah pasien ketoasidosis diabetikum di RSUD dr. Saiful Anwar.

- Pengumpulan data pasien yang didiagnosis dengan KAD selama 5 bulan di IGD RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Ada 15 pasien yang memenuhi kriteria inklusi kami.

Benda keton

- asam organik yang kuat yang sepenuhnya berdisosiasi dalam darah. Ketika produksi benda keton dalam tubuh menjadi tak terkendali, sistem penyangga (buffer) akan menjadi jenuh, dan pH darah menurun. Kondisi inilah yang dikenal sebagai ketoasidosis (Guthrie, 2011).
- Istilah benda Keton menggambarkan 3 molekul yaitu : asetoasetat (20%), *β-hydroxybutyrate* (78%), dan aseton (2%).
- Asetoasetat diproduksi oleh metabolisme *asetil-CoA*, *β-hydroxybutyrate* merupakan hasil dari reduksi asetoasetat dengan bantuan enzim *β-hydroxybutyrat dehydrogenase*, dan aseton diproduksi oleh dekarboksilasi spontan asetoasetat.

- Dalam berbagai penelitian, nilai *cut-off* β -OHB untuk diagnosis ketoasidosis diabetik berkisar 1,5-3,5 mmol/ L. Kadar β -OHB lebih dari 1,5 mmol/ L memiliki sensitivitas berkisar 98-100% dan spesifisitas berkisar 78,6-93,3% untuk mendiagnosis ketoasidosis diabetik pada pasien-pasien diabetes yang datang ke IGD dengan kadar glukosa darah lebih dari 250 mg/ dL.
- Dalam 2 penelitian besar lainnya, nilai *cut-off* sebesar 3 mmol/ L pada pasien hiperglikemia yang datang ke IGD memiliki sensitivitas hampir 100% dan spesifisitas 92,89 - 94% untuk mendiagnosis ketoasidosis diabetikum (Perelas, 2015).

Kriteria inklusi

- semua pasien usia ≥ 18 tahun,
- hiperglikemia dengan kadar glukosa > 250 mg/dL
- asidosis metabolik pH darah $< 7,35$
- HCO_3 kurang dari normal < 18
- anion gap lebih dari normal > 10
- keton serum positif > 3 mmol/L

Kriteria eksklusi :

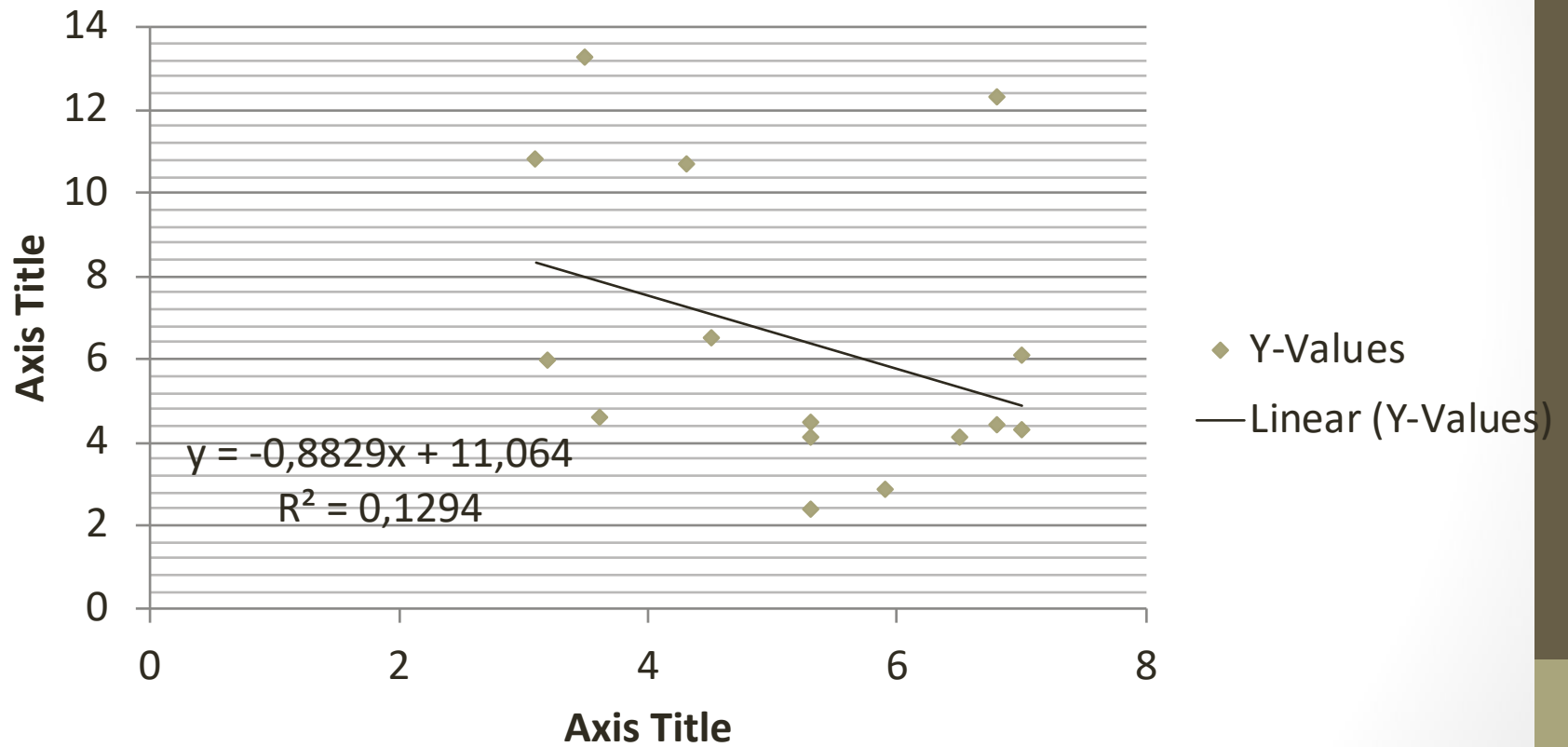
- Konsumsi alkohol
- Konsumsi : *salisilat, methanol, toluene, ethylene glycol, phenformin, isoniazid*, zat besi, *paraldehyde*.
- Uremia
- Asidosis laktat (sepsis, gangguan hati, gangguan ginjal)
- Ketoasidosis non DM (pasien alkoholik, kelaparan)
- Diet tinggi lemak
- Puasa dan kelaparan lebih dari 10 jam
- Laktasi
- Diet ketogenik
- Pasien KAD rujukan yang sudah mendapatkan terapi insulin

- Semua pasien dengan kriteria inklusi, diambil analisa gas darah (HCO_3) dan serum $\beta\text{-OHB}$ sebelum mendapatkan terapi.
- Pasien ditatalaksana sesuai dengan Panduan Praktek Klinik KAD RSSA.
- Setelah gula darah acak turun 10% dari nilai gula darah acak awal, pasien diambil kembali analisa gas darah (HCO_3) dan serum $\beta\text{-OHB}$.

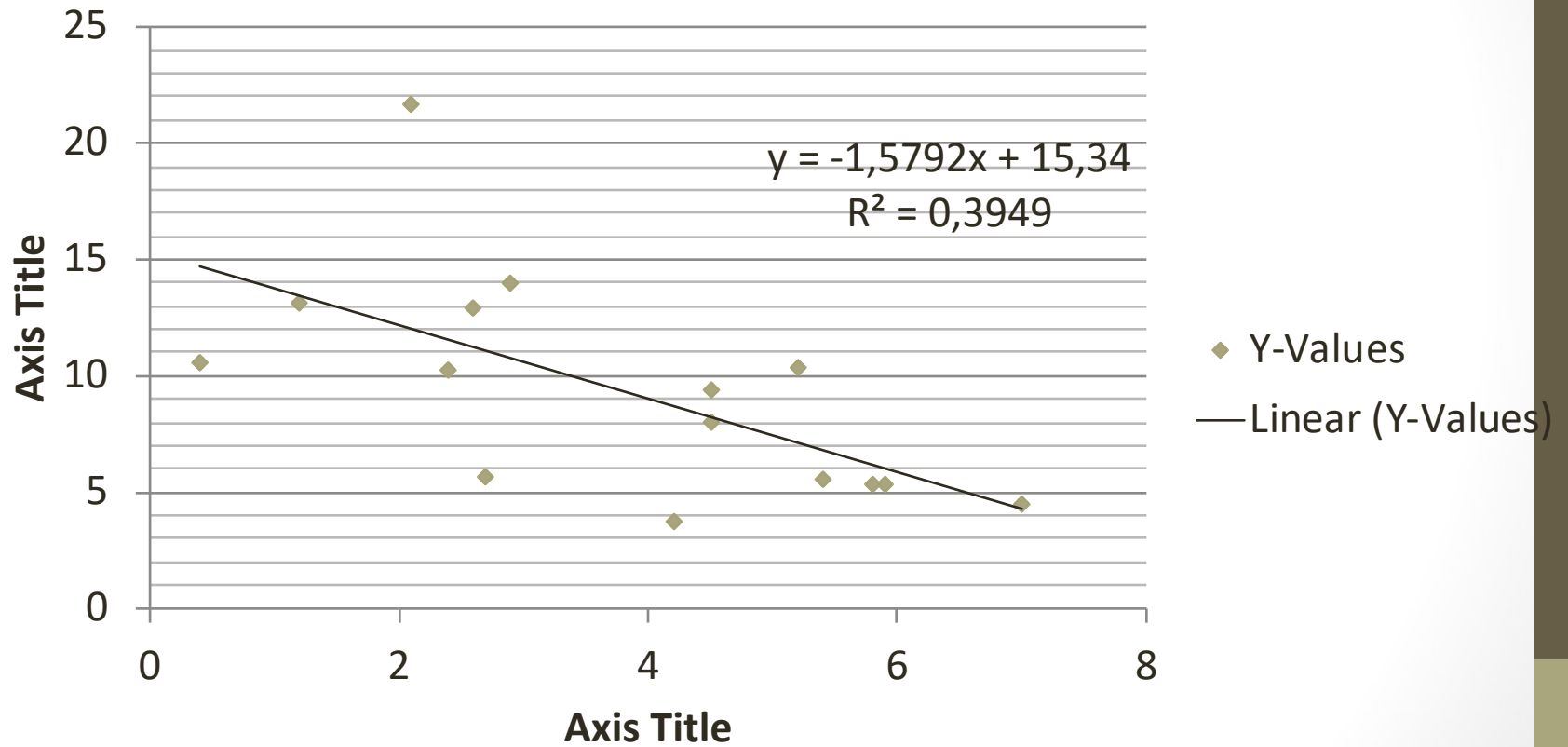
Hasil pengumpulan data

No	HCO3(Pre)	HCO3(Post)	OHB(Pre)	OHB(Post)
1	4.6	5.7	3.6	2.7
2	4.5	9.4	5.3	4.5
3	4.1	10.4	5.3	5.2
4	4.4	5.3	6.8	5.9
5	6.5	8	4.5	4.5
6	13.3	14	3.5	2.9
7	6	10.2	3.2	2.4
8	10.7	13.1	4.3	1.2
9	2.4	5.3	5.3	5.8
10	2.9	3.7	5.9	4.2
11	4.3	5.6	7	5.4
12	12.3	21.7	6.8	2.1
13	10.8	12.9	3.1	2.6
14	6.1	10.6	7	0.4
15	4.1	4.5	6.5	7

Y-Values



Y-Values



Statistics

		HCO3pre	HCO3post	OHBpre	OHBpost
N	Valid	15	15	15	15
	Missing	0	0	0	0
Mean		6.467	9.360	5.207	3.787
Median		4.600	9.400	5.300	4.200
Std. Deviation		3.5310	4.7933	1.4385	1.9075
Minimum		2.4	3.7	3.1	.4
Maximum		13.3	21.7	7.0	7.0

Correlations

		HCO3pre	OHBpre
HCO3pre	Pearson Correlation	1	-.360
	Sig. (2-tailed)		.188
	N	15	15
OHBpre	Pearson Correlation	-.360	1
	Sig. (2-tailed)	.188	
	N	15	15

Correlations

		HCO3post	OHBpost
HCO3post	Pearson Correlation	1	-.628*
	Sig. (2-tailed)		.012
	N	15	15
OHBpost	Pearson Correlation	-.628*	1
	Sig. (2-tailed)	.012	
	N	15	15

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	HCO3pre	6.467	15	3.5310	.9117
	HCO3post	9.360	15	4.7933	1.2376
Pair 2	OHBpre	5.207	15	1.4385	.3714
	OHBpost	3.787	15	1.9075	.4925

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	HCO3pre & HCO3post	15	.857	.000
Pair 2	OHBpre & OHBpost	15	.331	.228

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
				Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Mean	Std. Deviation			
Pair 1	HCO3pre - HCO3post	-2.8933	2.5384	.6554	-4.2991	-1.4876	-4.415	14	.001
Pair 2	OHBpre - OHBpost	1.4200	1.9727	.5094	.3275	2.5125	2.788	14	.015

McNemar Test

Crosstabs

HCO3kat & OHBkat

HCO3kat	OHBkat	
	Baik	Buruk
Baik	12	3
Buruk	0	0

Test Statistics^a

	HCO3kat & OHBkat
N	15
Exact Sig. (2-tailed)	.250 ^b

a. McNemar Test

b. Binomial distribution used.

Hasil

- Dari penelitian ini kami menunjukkan bahwa ada korelasi antara HCO_3 (setelah) dan $\beta\text{-OHB}$ (setelah) dengan nilai $p < 0.05$ dengan kekuatan korelasi yang kuat $> 0.6 - 0.8$.
- Perbedaan kadar HCO_3 (sebelum) dan HCO_3 (setelah) dengan menggunakan uji paired T – test didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0.05$.
- Demikian pula dengan perbedaan kadar $\beta\text{-OHB}$ (sebelum) dan $\beta\text{-OHB}$ (setelah) dengan menggunakan uji paired T – test didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0.05$.

Kesimpulan

- HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ setelah pemberian regulasi awal insulin *berkorelasi* kuat.
- Dari data penelitian menunjukkan pasien KAD dengan nilai $\beta\text{-OHB}$ diatas normal dengan pemberian regulasi insulin dapat menurunkan gula darah acak, meningkatkan HCO_3 dan menurunkan nilai $\beta\text{-OHB}$.
- $\beta\text{-OHB}$ dapat digunakan sebagai monitoring keberhasilan terapi KAD.

Terima Kasih

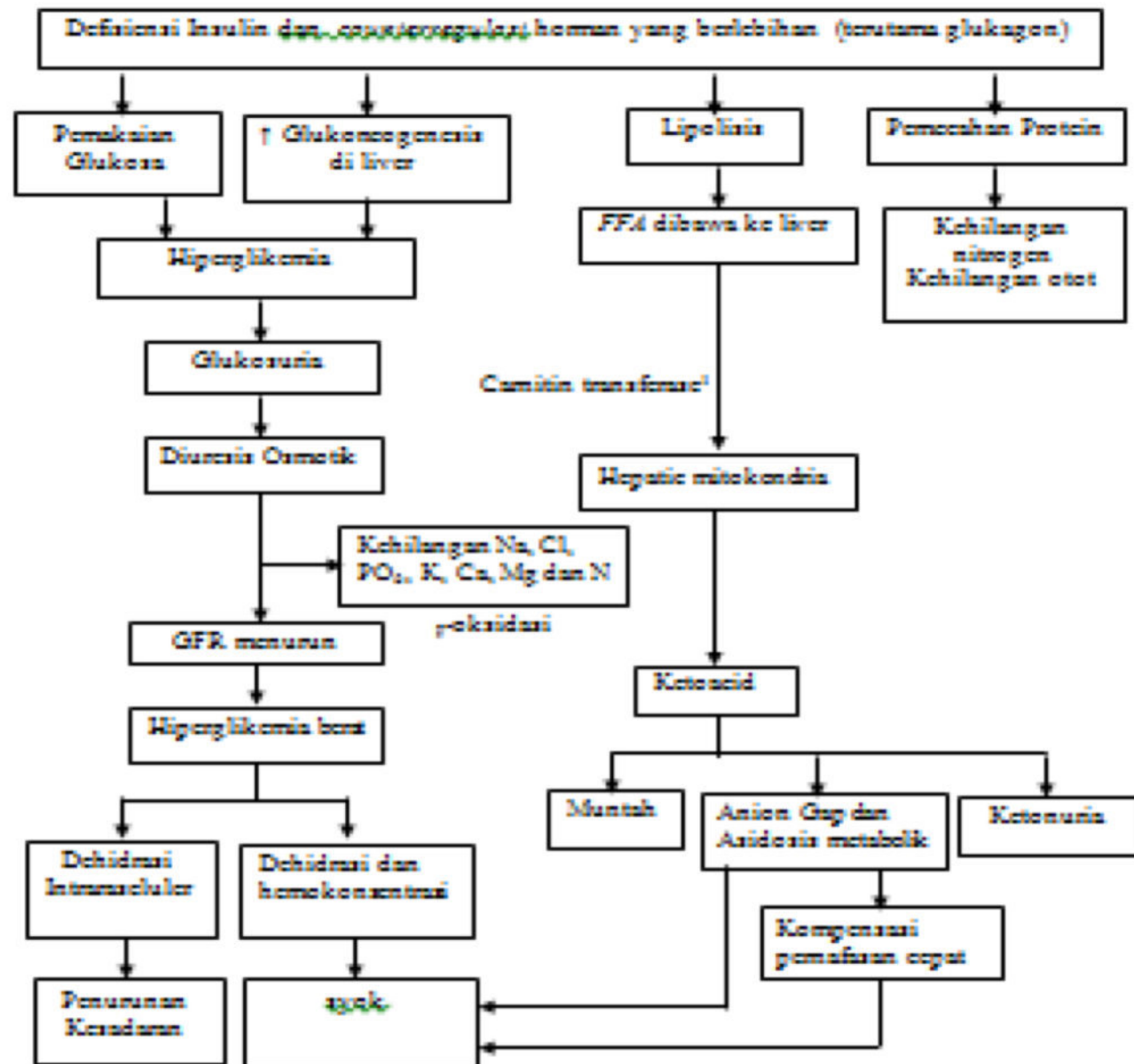
Benda keton

- asam organik yang kuat yang sepenuhnya berdisosiasi dalam darah. Ketika produksi benda keton dalam tubuh menjadi tak terkendali, sistem penyangga (buffer) akan menjadi jenuh, dan pH darah menurun. Kondisi inilah yang dikenal sebagai ketoasidosis (Guthrie, 2011).
- Istilah benda Keton menggambarkan 3 molekul yaitu : asetoasetat (20%), *β-hydroxybutyrate* (78%), dan aseton (2%).
- Asetoasetat diproduksi oleh metabolisme *asetil-CoA*, *β-hydroxybutyrate* merupakan hasil dari reduksi asetoasetat dengan bantuan enzim *β-hydroxybutyrat dehydrogenase*, dan aseton diproduksi oleh dekarboksilasi spontan asetoasetat.

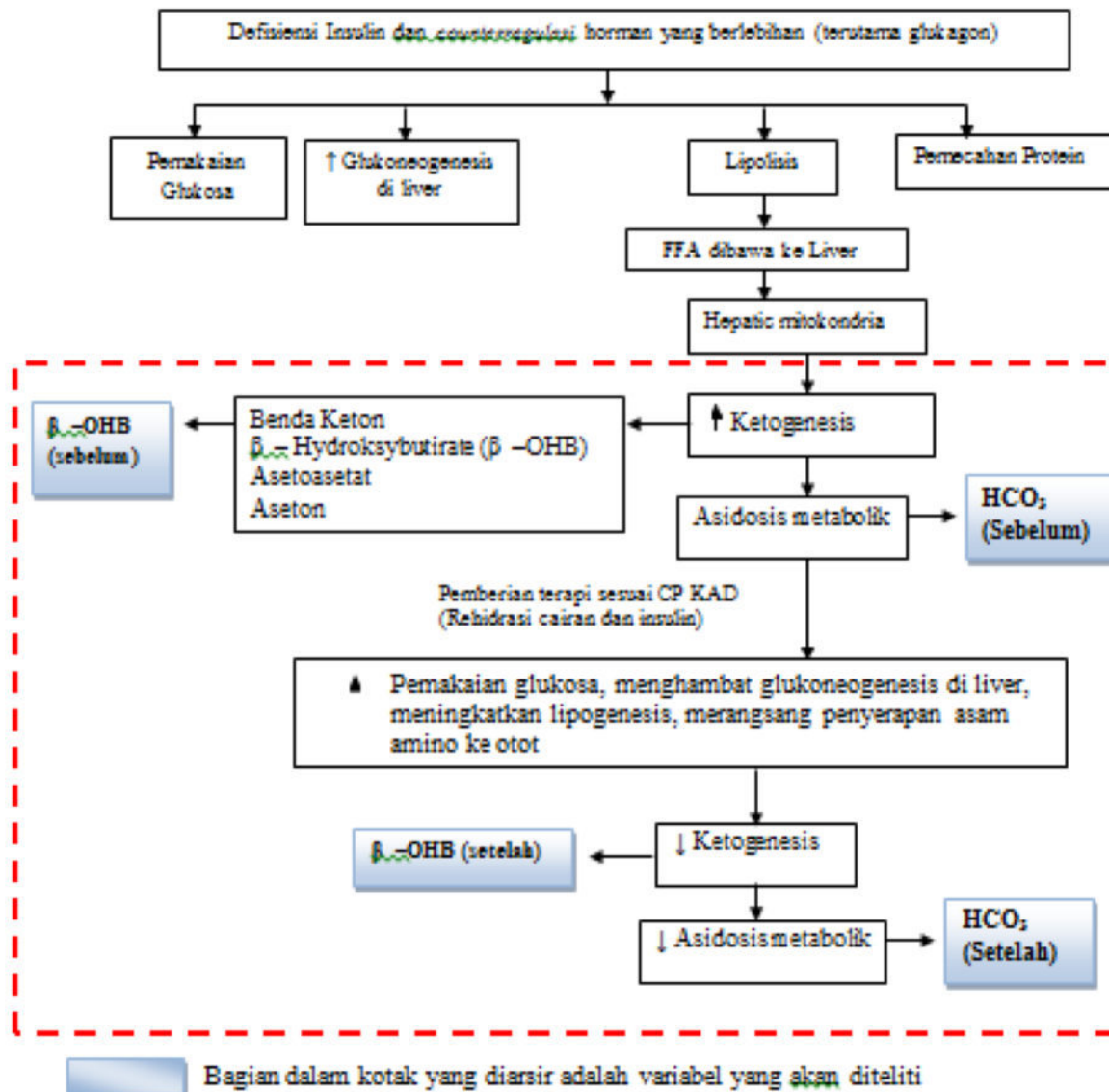
Metode Pemeriksaan Keton Darah Kapiler (β -OHB) dengan POCT

- Sejumlah besar penelitian telah mengevaluasi kemampuan alat *POCT β -hydroxybutyrate (β -OHB)* untuk mendeteksi pasien dengan ketoasidosis diabetikum.
- Dalam berbagai penelitian, nilai *cut-off β -OHB* untuk diagnosis ketoasidosis diabetik berkisar 1,5-3,5 mmol/ L. Kadar β -OHB lebih dari 1,5 mmol/ L memiliki sensitivitas berkisar 98-100% dan spesifisitas berkisar 78,6-93,3% untuk mendiagnosis ketoasidosis diabetik pada pasien-pasien diabetes yang datang ke IGD dengan kadar glukosa darah lebih dari 250 mg/ dL.
- Dalam 2 penelitian besar lainnya, nilai *cut-off* sebesar 3 mmol/ L pada pasien hiperglikemia yang datang ke IGD memiliki sensitivitas hampir 100% dan spesifisitas 92,89 - 94% untuk mendiagnosis ketoasidosis diabetikum (Perelas, 2015).

Kerangka Teori



Kerangka konsep



Populasi dan Sampel

Populasi penelitian

- Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien diabetes mellitus yang datang ke Instalasi Gawat Darurat RSUD dr. Saiful Anwar .
- Subyek penelitian : Semua pasien diabetes mellitus dengan hiperglikemia (dengan kadar glukosa > 250 mg/dL).

Sampel penelitian

Besar Sampel

Besar sampel minimal dihitung dengan rumus untuk penelitian korelasi menurut Dahlan (2010). yaitu sebagai berikut:

Besar sample minimal dihitung dengan rumus untuk penelitian korelasi :

$$N = \frac{(Z\alpha + Z\beta) \times SD}{X_1 - X_2}$$

Catatan :

N = besar sampel

$z\alpha$ = deviat baku alfa

$z\beta$ = deviat baku beta

SD = standar deviasi

X_1 = kadar sebelum perlakuan

X_2 = kadar sesudah perlakuan

Perhitungan besar sampel :

- Kesalahan tipe I = 5 %, hipotesis dua arah, $Z\alpha=1,96$
- Kesalahan tipe II = 10 %, maka $Z\beta=1,28$

$$N = \frac{(1,96 + 1,28) \times 6,35}{2,95} = 7$$

Berdasarkan rumus di atas, jumlah sampel minimal yang dibutuhkan, dengan kemungkinan drop out sebesar 50% sehingga jumlah pasien 10,5 digenapkan menjadi 15 pasien.

Teknik Sampling

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan secara *consecutive sampling* yaitu setiap penderita *diabetes mellitus* dengan hiperglikemia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang bersedia ikut dalam penelitian ini serta menandatangani *informed consent* dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu Januari 2019 sampai jumlah sampel minimal terpenuhi.

Prosedur tatalaksana pasien ketoasidosis diabetikum sesuai dengan *clinical pathway* yang ada di RSSA

1. Penegakan diagnosa ketoasidosis diabetikum (kadar glukosa darah >250 mg/dL, pH darah $<7,35$, $\text{HCO}_3^- <18$, anion gap lebih dari normal 10, keton serum positif).
2. Pemberian cairan NaCl 0,9% 20 ml/KgBB/jam, jika serum Na normal atau meningkat berikan NaCl 0,45% 250-500 ml/jam, jika serum Na rendah berikan NaCl 0,9% 250-500 ml/jam, pemberian dextrose 5% 150-250 cc/jam bila gula darah <200 mg/dL.
3. Pemberian kalium, bila kalium $\geq 5,5$ mmol/L tidak diberikan KCl infus, bila kalium $3,5 - 5,5$ berikan 40 mmol/L infus intravena selama 6 jam, bila kalium $< 3,5$ stop insulin dan berikan infus KCl drip intravena 20-30 mmol/L per jam sampai dengan kalium $\geq 3,5$.
4. Pemberian insulin dengan melarutkan 50 unit regular insulin dengan 50 ml NaCl 0,9% atau dalam 500 cc NaCl 0,9%. Infus dengan kecepatan 0,1 unit/KgBB/jam dengan syarat kadar kalium $> 3,5$.
5. Pemberian bikarbonat bila pH $<6,9$, masukkan 100 mmol dalam 400 ml $\text{H}_2\text{O} + 20$ mEq KCl.
6. Konversi insulin subkutan, kembali ke dosis insulin sebelumnya
7. Evaluasi: penurunan keton darah sedikitnya 0,5 mmol/L/jam, peningkatan bikarbonat HCO_3^- 3mmol/L/jam, penurunan gula darah 50 mg/dL/jam, jika tidak sesuai maka naikkan insulin 1 unit/jam. Jika gula darah ≤ 200 mg/dL kurangi infus reguler insulin 0,02-0,05 unit/KgBB/jam. *Balance* cairan dengan produksi urine minimum 0,5 cc/KgBB/jam.

Prosedur Pengambilan Darah Kapiler

- Siapkan peralatan yang akan digunakan : sarung tangan, kasa steril, kapas alkohol 70%, lanset/jarum steril, pen jarum, lakukan standar kewaspadaan *universal*.
- Lakukan inspeksi pada daerah yang akan diambil, pilih daerah yang tidak sianosis, dingin atau bengkak.
- Pada pasien dewasa lakukan penusukan pada jari 2,3,4 tangan non dominan atau sisi luar atau dalam tumit pada pasien pediatrik. Oleskan kapas alkohol pada ujung jari/daerah yang akan ditusuk, biarkan kering.
- Siapkan jarum ke dalam pen
- Pegang jari pasien bersihkan dengan alkohol kemudian lakukan penusukan.
- Hapus tetes pertama pada kasa steril
- Lakukan pemeriksaan dengan strip *POCT*

Prosedur Pemeriksaan keton darah kapiler (β -OHB) dengan keton meter *POCT Nova Statstrip* :

- Untuk memulai pemeriksaan, angkat alat dari *docking* dan tekan *OK* atau *login*.
- Perhatikan perintah pada setiap sisi atas kiri alat. masukkan operator ID berupa angka/*PIN user*.
- Untuk memulai pemeriksaan pilih menu keton dan tekan *accept*.
- Masukkan angka lot strip keton (β -OHB) dengan menekan angka atau tekan *scan* bila dengan *barcode*.
- Masukkan ID pasien/No RM dengan tekan *scan* bila menggunakan *barcode*, lalu tekan *OK* atau *accept*.
- Masukkan ujung strip keton (β -OHB) yang berwarna ke-emasan pada alat.
- Lakukan pengambilan darah kapiler.
- Teteskan sampel darah sekitar 0,8 μ L dan tunggu beberapa detik. Posisikan alat harus lebih rendah dari posisi sampel darah.
- Hasil pengukuran akan muncul pada display dalam 10 detik dan tekan *OK* atau *accept* dan tarik strip jangan tekan *reject*.
- Bila pemeriksaan akan diteruskan, maka dilakukan seperti no. 3 s/d 8

Prosedur Pemeriksaan kadar gula darah kapiler dengan *glumeter POCT Nova Statstrip*

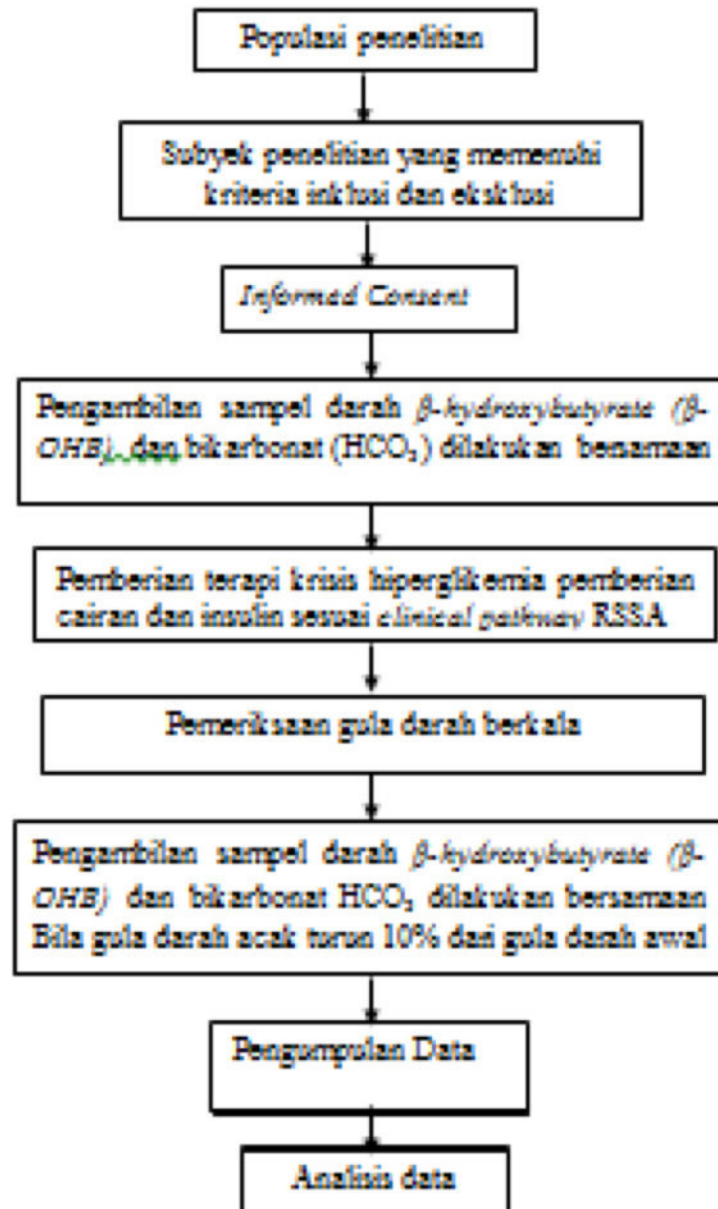
- Untuk memulai pemeriksaan, angkat alat dari *docking* dan tekan *OK* atau *login*.
- Perhatikan perintah pada setiap sisi atas kiri alat. masukkan operator ID berupa angka/*PIN user*.
- Untuk memulai pemeriksaan pilih menu keton dan tekan *accept*.
- Masukkan angka lot strip gula darah dengan menekan angka atau tekan *scan* bila dengan *barcode*.
- Masukkan ID pasien/No RM dengan tekan *scan* bila menggunakan *barcode*, lalu tekan *OK* atau *accept*.
- Masukkan ujung strip gula darah yang berwarna ke-emasan pada alat.
- Lakukan pengambilan darah kapiler.
- Teteskan sampel darah sekitar 0,8 μL dan tunggu beberapa detik. Posisikan alat harus lebih rendah dari posisi sampel darah
- Hasil pengukuran akan muncul pada layar dalam 10 detik dan tekan *OK* atau *accept* dan tarik strip jangan tekan *reject*.
- Bila pemeriksaan akan diteruskan, maka dilakukan seperti no. 3 s/d 8.

Prosedur pemeriksaan kadar bikarbonat (HCO_3)

- Lakukan persiapan, tindakan aseptik dan antiseptik, prosedur kewaspadaan universal.
- Pungsi arteri dengan sudut 45-60 derajat (90 derajat untuk arteri femoralis) dengan menggunakan *syringe* heparin. Tekanan darah akan menyebabkan darah mengisi *syringe*.
- Setelah darah terkumpul, letakkan kasa steril diatas tempat pungsi, cabut jarum dengan cepat.
- Tekan daerah pungsi selama 3-5 menit, plester. Keluarkan gelembung dari *syringe*, sumbat dengan gabus/karet.
- Pastikan antikoagulan tercampur baik dengan memutar atau membolak balikkan *syringe*.
- Beri identitas di *syringe*, kemudian segera kirim ke laboratorium.

Alur penelitian

Alur penelitian dapat dijelaskan melalui bagan berikut:



Teknik pengumpulan data dan Analisis statistik

Teknik pengumpulan data, setelah didapatkan hasil kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat HCO_3 dimasukkan kedalam suatu data tabulasi, yaitu :

- Analisis korelasi kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB), kadar bikarbonat (HCO_3) setelah pemberian terapi awal insulin dengan menggunakan uji *pearson* bila distribusi normal, dan uji *spearman* bila distribusi tidak normal dengan derajat kepercayaan 95%, $\alpha = 0,05$ bermakna bila $p < 0,05$.
- Analisis perbedaan kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB), kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum dan sesudah pemberian terapi insulin dengan menggunakan uji *paired T-test* bila distribusi normal, atau uji *wilcoxon* bila distribusi tidak normal dengan derajat kepercayaan 95%, $\alpha = 0,05$ bermakna bila $p < 0,05$.
- Kesesuaian perubahan kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) setelah pemberian regulasi awal insulin diuji dengan uji *Mc. Nemar*.

-