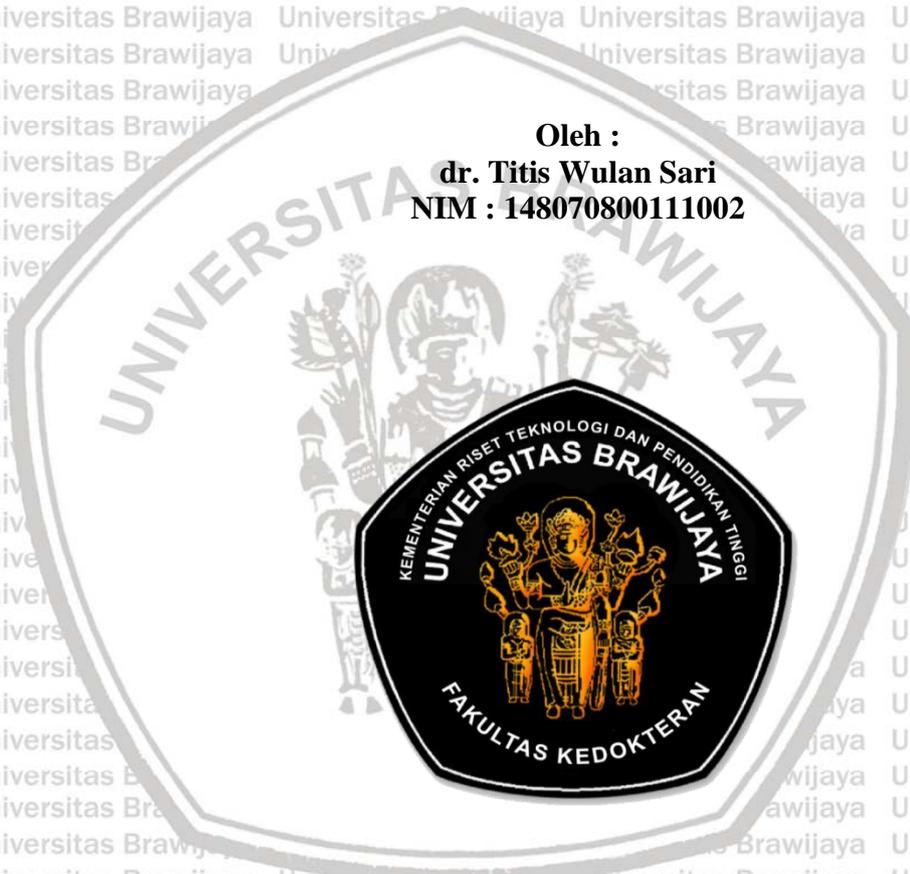


**KORELASI ANTARA KADAR β -HYDROXYBUTYRATE (β -OHB) DAN
KADAR BIKARBONAT PADA AWAL REGULASI GULA DARAH
PASIEN KETOASIDOSIS DIABETIKUM DI RSUD dr. SAIFUL ANWAR**

TESIS

**Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar
Spesialis Emergensi Medisin**

Oleh :
dr. Titis Wulan Sari
NIM : 148070800111002



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
EMERGENSI MEDISIN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA MALANG
2019**



LEMBAR PERSETUJUAN

KARYA AKHIR

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

dr. Titis Wulan Sari

NIM : 148070800111002

Menyetujui,

Pembimbing I



dr. Antonius Freddy, SpEm
NIP. 195810271985031003

Pembimbing II



dr. Catur Susi S., M.Biomed, SpPK
NIP. 198003192008012010

Pembimbing III



dr. Nanik Setijowati, M.Kes
NIP. 196504121996012001

LEMBAR PENGESAHAN

KARYA AKHIR

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

Oleh :

dr. Titis Wulan Sari

NIM : 148070800111002

Telah diuji pada :

Selasa, 26 Februari 2019

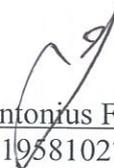
Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I



Prof. Dr. dr. M. Istiadjid E. S., SpS, SpBS(K),
SH, M.Hum, Dr.H.
NIPK. 20180246051611001

Penguji II



dr. Antonius Freddy, SpEm
NIP. 195810271985031003

Penguji III



dr. Suryanto Eko Agung, SpEm
NIP. 1972060320006041015

Penguji IV



dr. Dwiwardoyo Triyulianto, SpEm
NIP. 196907032006042009

Penguji V



dr. Catur Susi S., M.Biomed, SpPK
NIP. 198003192008012010

Penguji VI



dr. Nanik Setijowati, M.Kes
NIP. 196504121996012001

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya yang telah diberikan kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tugas akhir ini. Penulis juga dipertemukan dengan banyak individu dan pihak yang membantu pembelajaran penulis.

Dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar – besarnya atas didikan, bimbingan, dukungan, dan motivasi yang diberikan kepada penulis selama ini, antara lain kepada :

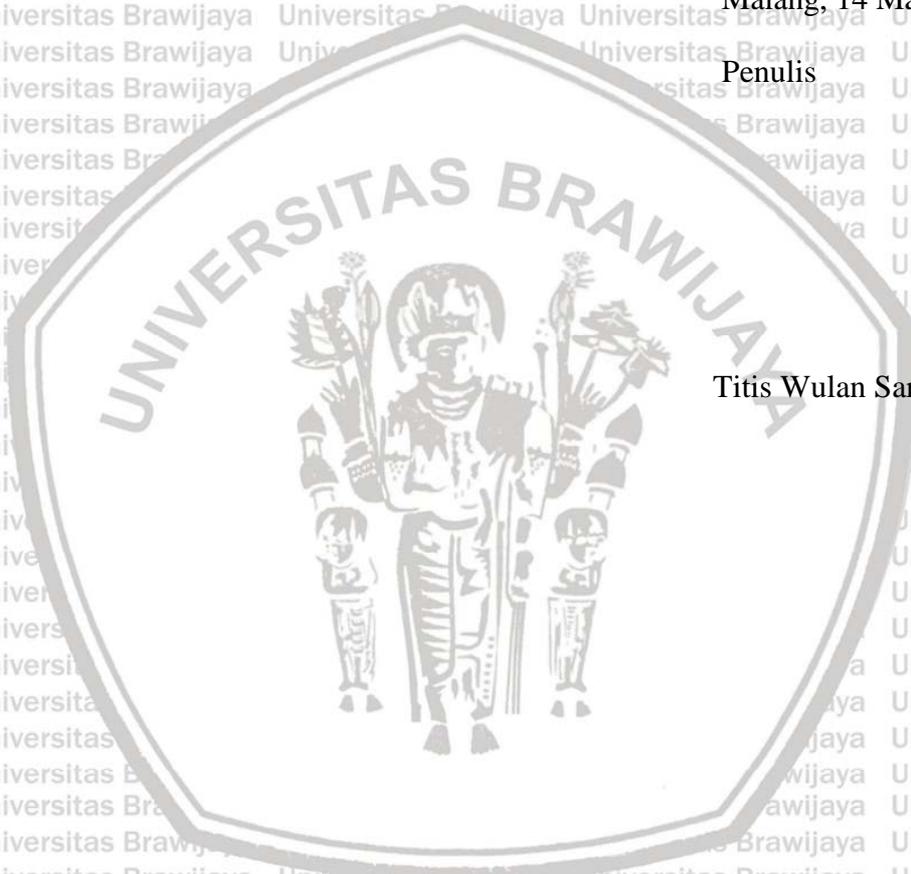
1. dr. Antonius Freddy, SpEm sebagai pembimbing tesis yang dalam kesibukannya telah banyak memberikan bimbingan, saran, dan motivasi dalam pembuatan tesis ini, serta sebagai staf pengajar program studi pendidikan dokter spesialis ilmu kedokteran emergensi yang telah mendidik dan mengajar penulis selama pendidikan.
2. dr. Catur Suci Sutrisnani, M. Biomed, SpPK sebagai pembimbing tesis yang dalam kesibukannya telah banyak memberikan bimbingan, saran, serta dukungan dalam pembuatan tesis ini.
3. dr. Nanik Setijowati, M.Kes, sebagai pembimbing statistik yang dengan ketekunan telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam pembuatan tesis ini.
4. Prof. Dr. dr. M. Istiadjud E. S., SpS, SpBS(K), SH, M. Hum, Dr.H., sebagai penguji pada ujian tesis yang telah banyak memberikan saran dan masukan dalam ujian tesis ini.

5. dr. Suryanto Eko Agung, SpEm sebagai penguji tesis ini yang telah banyak memberikan saran dan masukan dalam ujian tesis ini, serta sebagai staf pengajar program studi pendidikan dokter spesialis ilmu kedokteran emergensi yang telah mendidik dan mengajar penulis selama pendidikan.
6. dr. Dwiwardoyo Triyuliarto, SpEm sebagai penguji tesis yang telah banyak memberikan saran dan masukan dalam ujian tesis ini, serta sebagai staf pengajar program studi pendidikan dokter spesialis ilmu kedokteran emergensi yang telah mendidik dan mengajar penulis selama pendidikan.
7. Bapak Sjaiful Anwar, SH dan alm. Ibu Endah Kurnia Ningsih, orang tua penulis yang dalam segala hal telah menjadi teladan, sumber pembelajaran, dan pendukung bagi penulis. Terima kasih atas kasih sayang yang telah diberikan kepada penulis selama ini.
8. Adietiya Rangga Saputra, S.T., M.T., suami penulis yang telah memberikan semangat dan dukungannya kepada penulis selama penulisan tugas akhir ini
9. Astri Putria Sari, SH, adik penulis yang telah memberikan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini.
10. Staf administrasi program studi pendidikan dokter spesialis ilmu kedokteran emergensi, mbak ria dan mbak ovi, atas bantuan dan dukungan yang diberikan selama penyusunan tesis dan masa pendidikan penulis.
11. Rekan – rekan sejawat residen emergensi medis yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.

Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat dan karunia-Nya yang melimpah bagi semua pihak yang telah penulis sebutkan di atas. Penulis menyadari banyak kekurangan dalam penulisan tesis ini, oleh karena itu penulis berterima kasih atas semua saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Malang, 14 Maret 2019

Penulis



Titis Wulan Sari

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

Titis Wulan Sari¹, Catur Suci S², Nanik Setijowati³, Antonius Freddy⁴

¹Residen Program Pendidikan Dokter Spesialis Emergensi Medisin, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

²Staf Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

³Staf Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

⁴Staf Departemen Emergensi Medisin, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

Abstrak

Salah satu komplikasi akut dari diabetes melitus adalah ketoasidosis diabetikum (KAD). KAD ditandai dengan kadar glukosa ≥ 14 mmol/l (≥ 250 mg/dL), asidosis pH < 7.3 , bikarbonat (HCO_3) < 18 mEq/L, ketonemia, ketonuria. Saat ini di RSUD dr. Saiful Anwar tersedia pemeriksaan β -hydroxybutyrate (β -OHB) menggunakan ketonmeter *POCT* untuk memfasilitasi klinisi dalam mendiagnosa dan monitoring pasien KAD. Tujuan penelitian untuk menganalisis korelasi antara kadar β -OHB dan HCO_3 pada awal regulasi insulin pasien KAD. Metode penelitian menggunakan observasional analitik, cross-sectional yang datanya diambil secara *time series*. Sebanyak 15 subjek masuk dalam kriteria inklusi. Penelitian menunjukkan ada korelasi antara kadar HCO_3 dan β -OHB sesudah awal regulasi insulin ($p=0.012$ dan $r=-0.628$). Terdapat perbedaan signifikan kadar HCO_3 , β -OHB sebelum dan sesudah regulasi insulin dengan nilai p masing-masing 0.001 dan 0.015. Terdapat kesesuaian antara HCO_3 dan β -OHB sesudah regulasi insulin ($p=0.250$). Disimpulkan HCO_3 dan β -OHB pada pemberian regulasi awal insulin berkorelasi kuat, sehingga β -OHB dapat digunakan sebagai pengganti HCO_3 .

Kata kunci: ketoasidosis diabetikum, β -hydroxybutyrate (β -OHB), bikarbonat (HCO_3), insulin

**CORRELATION BETWEEN β -HYDROXYBUTYRATE (β -OHB)
CONCENTRATION AND BICARBONATE LEVEL IN EARLY
REGULATION OF BLOOD SUGAR ON DIABETIC KETOACIDOSIS
PATIENTS IN RSUD dr. SAIFUL ANWAR MALANG, INDONESIA**

Titis Wulan Sari¹, Catur Suci Sutrisnani², Nanik Setijowati³, Antonius Freddy⁴

¹Emergency Medicine Specialist Residency Program, Faculty of Medicine,

Universitas Brawijaya, Indonesia

²Staff of Clinical Pathology Department, Faculty of Medicine, Universitas

Brawijaya, Indonesia

³Staff of the Department of Public Health, Universitas Brawijaya, Indonesia

⁴Staff of Emergency Medicine Department, Faculty of Medicine,

Universitas Brawijaya, Indonesia

Abstract

One of the acute complications of diabetes mellitus is diabetic ketoacidosis (DKA). DKA is characterized by glucose levels ≥ 14 mmol/l (≥ 250 mg/dL), acidosis pH < 7.3 , bicarbonate (HCO_3) < 18 mEq/L, ketonemia, ketonuria. Currently in RSUD dr. Saiful Anwar, there is a β -hydroxybutyrate (β -OHB) examination by using a POCT ketone meter to facilitate clinical diagnosis and monitoring of DKA patients. The aim of this research is to analyze the correlation between the level of β -OHB and HCO_3 on initial insulin regulation in DKA patients. The research method used is observational analytic, cross-sectional in which the data is retrieved in time series. A total of 15 subjects are included in the inclusion criteria. Research shows that there is a correlation between HCO_3 and β -OHB levels after initial insulin regulation ($p = 0.012$ and $r = -0.628$). There were significant differences in the levels of HCO_3 , β -OHB before and after insulin regulation with p-value of 0.001 and 0.015, respectively. There is a match between HCO_3 and β -OHB after insulin regulation ($p = 0.250$). It can be concluded that HCO_3 and β -OHB in the administration of initial insulin regulation correlate strongly. Thus, β -OHB can be used instead of HCO_3 .

Keywords: diabetic ketoacidosis, β -hydroxybutyrate (β -OHB), bicarbonate (HCO_3), insulin

DAFTAR ISI

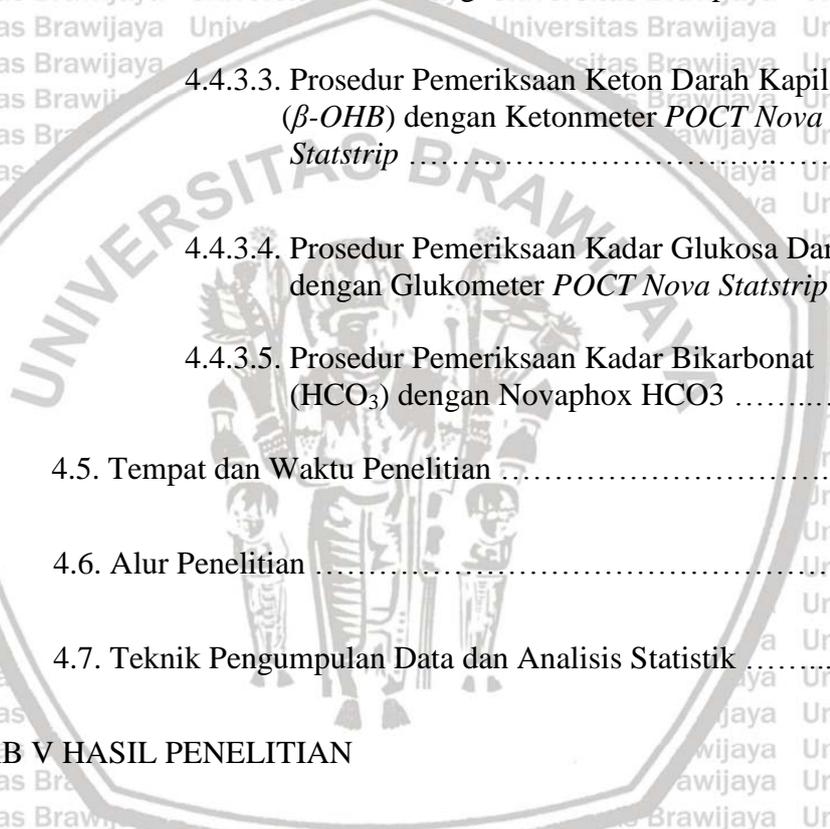
Halaman Judul	i
Kata Pengantar	ii
Abstrak	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Singkatan	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	6

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Komplikasi Akut Diabetes Melitus	8
2.2. Patofisiologi Ketoasidosis Diabetikum dan Terbentuknya	



Benda Keton	11
2.3. Pemeriksaan Penunjang	14
2.3.1. Kelainan Asam Basa	18
2.3.2. Benda Keton	21
2.3.2.1. Pemeriksaan Benda Keton	23
2.3.2.2. Metode Pemeriksaan Keton Darah Kapiler (β -OHB) dengan POCT	25
2.4. Penatalaksanaan	26
2.5. Kerangka Teori	41
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN	
3.1. Kerangka Konsep	46
3.2. Hipotesis	48
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1. Desain Penelitian	49
4.2. Populasi dan Sampel	49
4.2.1. Populasi Penelitian	49
4.2.2. Sampel Penelitian	49
4.3. Variabel Penelitian	51
4.4. Bahan, Alat, dan Prosedur Penelitian	53



4.4.1. Bahan Penelitian 53

4.4.2. Alat Penelitian 54

4.4.3. Prosedur Penelitian 54

4.4.3.1. Prosedur Tatalaksana Pasien Ketoasidosis
Diabetikum Sesuai dengan *Clinical Pathway*
yang ada di RSSA 54

4.4.3.2. Prosedur Pengambilan Darah Kapiler 56

4.4.3.3. Prosedur Pemeriksaan Keton Darah Kapiler
(β -OHB) dengan Ketonmeter *POCT Nova*
Statstrip 56

4.4.3.4. Prosedur Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Kapiler
dengan Glukometer *POCT Nova Statstrip* 57

4.4.3.5. Prosedur Pemeriksaan Kadar Bikarbonat
(HCO_3) dengan Novaphox HCO_3 58

4.5. Tempat dan Waktu Penelitian 58

4.6. Alur Penelitian 59

4.7. Teknik Pengumpulan Data dan Analisis Statistik 60

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Pasien Penelitian 62

5.2. Ukuran Sentral Tendensi 63

5.3. Distribusi Data 63

5.4. Korelasi HCO_3 - β -OHB Sebelum dan Sesudah Pemberian
Regulasi Awal Insulin dan Korelasi Delta GDA dan Delta
Waktu Setelah Regulasi Awal Insulin 64

5.4.1. Korelasi HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ Sebelum Regulasi Awal Insulin	64
5.4.2. Korelasi HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ Sesudah Regulasi Awal Insulin	64
5.4.3. Korelasi Delta GDA dan Delta Waktu Sesudah Regulasi Awal Insulin	65
5.5. Analisis Perbedaan Kadar HCO_3 , $\beta\text{-OHB}$, GDA Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin	65
5.5.1. Analisis Perbedaan Kadar HCO_3 Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin	65
5.5.2. Analisis Perbedaan Kadar $\beta\text{-OHB}$ Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin	66
5.5.3. Analisis Perbedaan Kadar GDA Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin	66
5.6. Analisis Keseusaian Perubahan Kadar $\beta\text{-hydroxybutyrate}$ ($\beta\text{-OHB}$) dan Kadar Bikarbonat (HCO_3) Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin	66

BAB VI PEMBAHASAN

6.1. Korelasi HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ Sebelum dan Sesudah Regulasi Awal Insulin	69
6.2. Analisis Perbedaan Kadar HCO_3 , $\beta\text{-OHB}$, GDA Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin	71
6.3. Korelasi Delta GDA dan Delta Waktu Setelah Regulasi Awal Insulin	72
6.4. Analisis Keseusaian Perubahan Kadar $\beta\text{-hydroxybutyrate}$ ($\beta\text{-OHB}$) dan Kadar Bikarbonat (HCO_3) Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin	73

BAB VII KESIMPULAN dan SARAN

7.1. Kesimpulan	74
-----------------------	----



7.2. Saran	74
7.3. Keterbatasan Penelitian	75
Daftar Pustaka	76
Lampiran	79



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi KAD 13

Gambar 2. Struktur Kimia Benda Keton 21

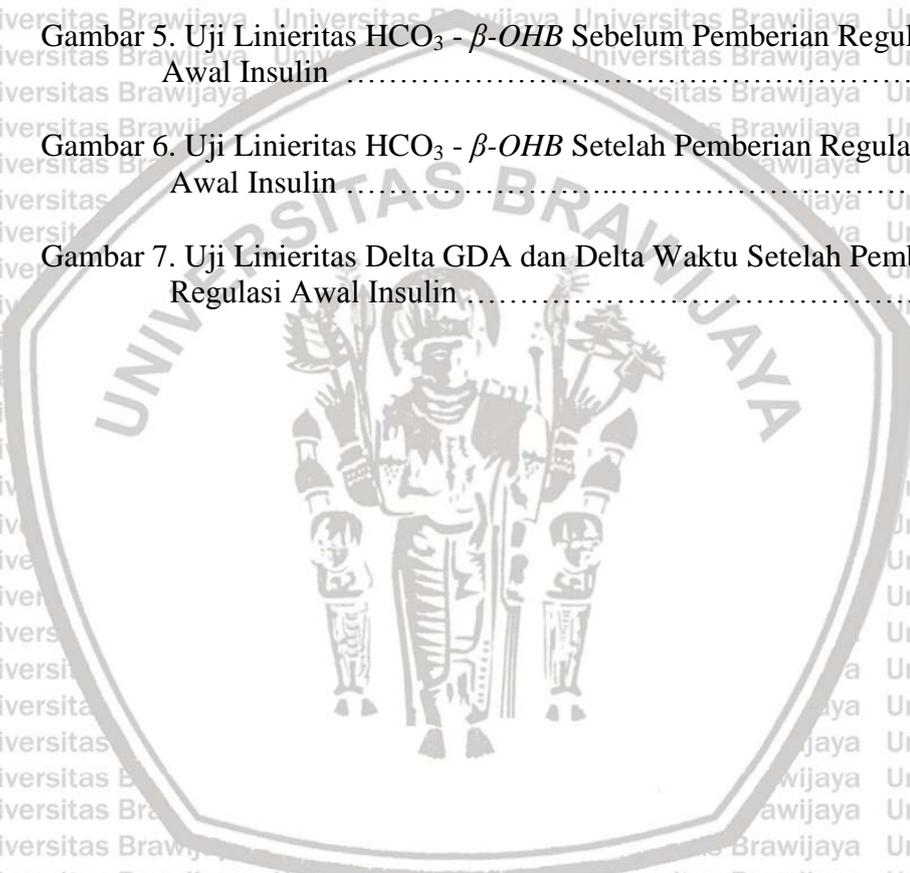
Gambar 3. Pemeriksaan dengan Dipstick Keton Urine 25

Gambar 4. Penatalaksanaan KAD dan *HHS* 35

Gambar 5. Uji Linieritas HCO_3^- - $\beta\text{-OHB}$ Sebelum Pemberian Regulasi Awal Insulin 79

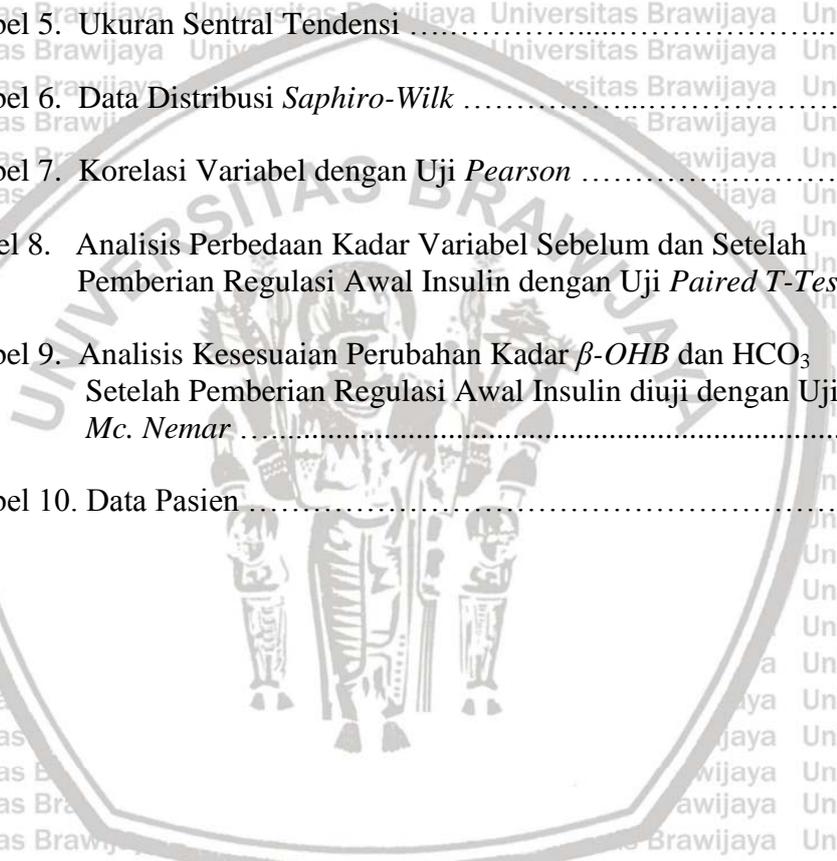
Gambar 6. Uji Linieritas HCO_3^- - $\beta\text{-OHB}$ Setelah Pemberian Regulasi Awal Insulin 79

Gambar 7. Uji Linieritas Delta GDA dan Delta Waktu Setelah Pemberian Regulasi Awal Insulin 80



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Diagnosa pada KAD dan <i>HHS</i>	8
Tabel 2. Kriteria Diagnosis KAD Menurut <i>American Diabetes Association (ADA)</i>	11
Tabel 3. Definisi Operasional Variabel	52
Tabel 4. Karakteristik Pasien	62
Tabel 5. Ukuran Sentral Tendensi	63
Tabel 6. Data Distribusi <i>Saphiro-Wilk</i>	63
Tabel 7. Korelasi Variabel dengan Uji <i>Pearson</i>	64
tabel 8. Analisis Perbedaan Kadar Variabel Sebelum dan Setelah Pemberian Regulasi Awal Insulin dengan Uji <i>Paired T-Test</i>	65
Tabel 9. Analisis Kesesuaian Perubahan Kadar β - <i>OHB</i> dan HCO_3 Setelah Pemberian Regulasi Awal Insulin diuji dengan Uji <i>Mc. Nemar</i>	66
Tabel 10. Data Pasien	81



DAFTAR SINGKATAN

- AcAc : *Acetoasetat*
- ADA : *American Diabetes Association*
- Ca : *Calcium (Kalsium)*
- Cl : *Chlorida (Klorida)*
- Co A : *Coenzyme A*
- CO₂ : *Gas karbon dioksida*
- CP : *Clinical Pathway*
- CPT I : *Camitine Palmitoyl - Transferase I*
- DM : *Diabetes Melitus*
- FFA : *Free Facid Acid*
- GDA : *Gula Darah Acak*
- GFR : *Glomerular Filtration Rate*
- HCl : *Hydrogen Chloride*
- HCO₃ : *Bikarbonat*
- HHS : *Hyperosmolar State*
- HIS : *Hospital Information System*
- H₂O : *Hydrogen Dioksida*



H⁺ : *Hydrogen*

ICU : *Intesive Care Unit*

IGD : *Instalasi Gawat Darurat*

IDF : *International Diabetes Federation*

IM : *Intramuskular*

IV : *Intravena*

K : *Kalium*

KAD : *Ketoasidosis Diabetikum*

KgBB : *Kilogram Berat Badan*

K₂PO₄ : *Dipotassium fosfat*

L : *Liter*

LIS : *Laboratory Information System*

Mg : *Magnesium*

N : *Nitrogen*

Na : *Natrium*

NAD : *Nicotinamide Adenine Dinucleotide (oksidator)*

NADH : *Nicotinamide Adenine Dinucleotide (reduktor)*

pCO₂ : *Tekanan gas karbon dioksida*

pH : *Potential of Hydrogen*

POCT : *Point of Care Test*

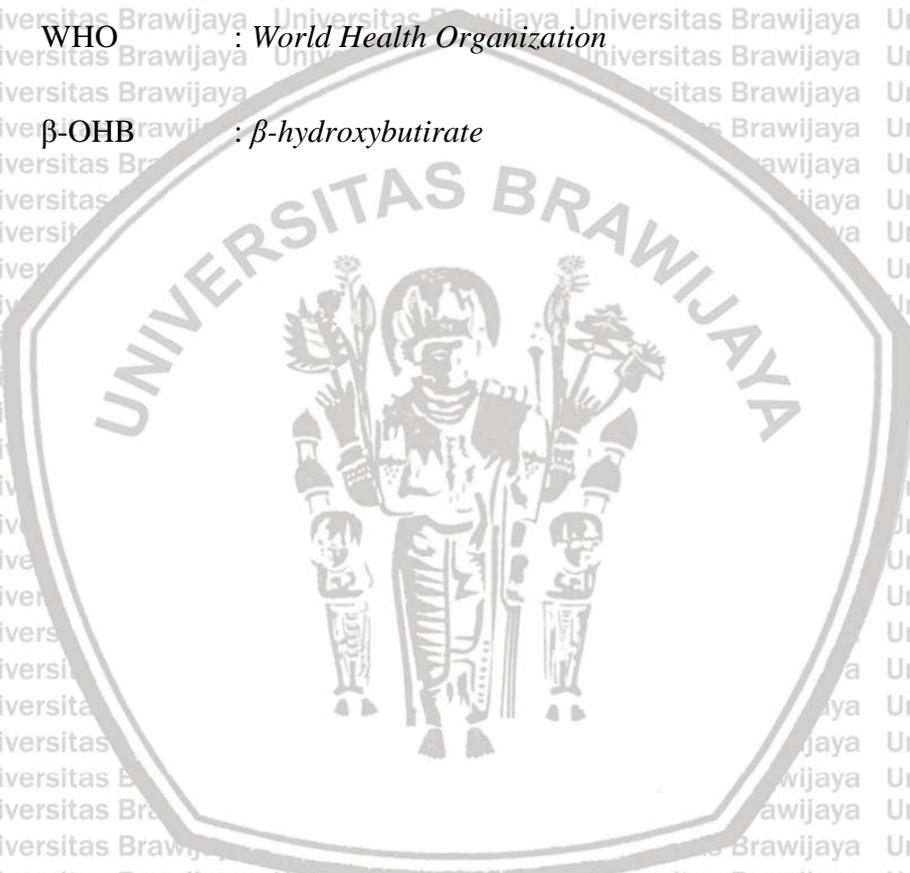
pO₂ : Tekanan gas oksigen

RSSA : Rumah Sakit dr. Saiful Anwar

RSUD : Rumah Sakit Umum Daerah

WHO : *World Health Organization*

β-OHB : *β-hydroxybutirate*



BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus merupakan penyakit endokrin yang sering terjadi.

Adanya gangguan yang ditandai dengan kadar serum gula darah tinggi dan gangguan metabolisme karbohidrat dan lipid (Maloney & Glauser, 2018). DM merupakan sindroma hiperglikemia kronis yang disebabkan oleh defisiensi insulin, resistensi insulin, atau keduanya. DM merupakan penyakit yang insidensinya terus meningkat dari tahun ke tahun. Lebih dari 120 juta penduduk di seluruh dunia menderita DM. Indonesia sendiri menempati urutan keempat dari 10 negara dengan penderita diabetes melitus terbanyak di dunia dan diperkirakan jumlah ini akan semakin terus meningkat. Badan kesehatan dunia (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes melitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Soelistijo, 2015).

Peningkatan insiden DM ini akan diikuti oleh peningkatan terjadinya komplikasi baik akut maupun kronis. Komplikasi akut dapat berupa ketoasidosis diabetikum (KAD), *Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS)*, dan hipoglikemia. Komplikasi kronis dapat berupa retinopati, nefropati, neuropati, *diabetic foot*, penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah perifer (Powers, 2015).

Krisis hiperglikemia yang berupa ketoasidosis diabetikum (KAD) dan *Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS)*, potensial menjadi penyebab kematian diantara pasien DM. Dengan kewaspadaan, pencegahan dan pedoman terapi maka angka kematian pada 2009 menurun 50 % dibanding tahun 1980. Mortalitas *HHS* masih lebih tinggi dibanding KAD dan mencapai 20 %. Insiden *HHS* kurang dari 1 kasus per 1000 orang per tahun. Insidens KAD tahunan pada berbagai laporan bervariasi tergantung pada lokasi geografiknya. Dilaporkan pada populasi umum di Denmark adalah 12.9 per 100,000. Sedangkan di Malaysia masih tinggi yaitu 26,3 per 100 pasien per tahun (Maletkovic & Drexler, 2013).

Identifikasi yang cepat dan akurat terhadap pasien dengan krisis hiperglikemia sangat penting untuk penatalaksanaan pasien. Dalam praktek sehari-hari, pasien DM yang masuk rumah sakit, rutin dilakukan pemeriksaan gula darah. Pasien dengan gula darah diatas 250 mg/dl harus dicurigai sebagai krisis hiperglikemia. KAD ditandai dengan keadaan asidosis metabolik akibat pembentukan keton yang berlebihan, sedangkan *HHS* dengan hiperosmolar berat dengan kadar serum gula darah yang biasanya lebih tinggi dari KAD (Kitabchi *et al.*, 2009).

Untuk membedakan KAD atau *HHS* perlu dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang dapat berupa pemeriksaan kadar serum gula darah, nilai elektrolit, tingkat keton, dan analisis gas darah arterial, juga mendapatkan darah lengkap, urinalisis, foto dada, dan elektrokardiogram. Penatalaksanaan krisis hiperglikemia khususnya KAD

dengan rehidrasi, pemberian insulin, koreksi asidosis, koreksi elektrolit (Maloney & Glauser, 2018).

Asidosis berperan penting dalam presentasi klinis dari pasien KAD. Pasien asidosis berusaha untuk mengurangi asam yang berlebihan pada tubuh dengan cara meningkatkan ventilasi paru pernafasan Kussmaul. Pada proses ini bikarbonat digunakan, sehingga kadar bikarbonat menjadi turun. Analisa gas darah biasanya menunjukkan pH rendah. Asidosis metabolik dengan anion gap tinggi terutama disebabkan oleh peningkatan kadar acetoasetat plasma dan β -hydroxybutyrate (β -OHB), meskipun laktat, *free acid acid*, fosfat, depleksi volume, dan beberapa obat juga berkontribusi pada kondisi ini. Kondisi asidosis metabolik selain terjadi pada pasien ketoasidosis diabetikum juga bisa terjadi pada berbagai kondisi yang lain misalnya kondisi sepsis, alkoholik, gangguan hati, gangguan ginjal sehingga banyak hal yang bisa membuat hasil analisa gas darah menjadi rancu untuk pasien KAD (Maloney & Glauser, 2018).

Pada pemeriksaan penunjang, dengan pemeriksaan benda keton lebih awal harapannya pasien akan mendapatkan penatalaksanaan yang tepat (Brooke *et al.*, 2016). Pemeriksaan keton urin hanya dapat mendeteksi asetoasetat secara semikuantitatif. Meskipun *urine dipstick* mudah diakses, tidak mahal, cepat, dan memiliki sensitivitas yang sangat baik untuk KAD, spesifisitasnya yang buruk (diperkirakan mencapai 50%) memberikan hasil tes positif palsu (Coetzee *et al.*, 2015). Sejak tahun 2004 *American Diabetes Association* (ADA) tidak merekomendasikan pemeriksaan keton urin dengan metode nitropruside karena hanya dapat mendeteksi asetoasetat, sedangkan komposisi terbanyak dari benda

keton pada pasien KAD yaitu β -hydroxybutyrate (sekitar 78%), diikuti asetoasetat (20%), dan sisanya aseton (2%) (Guthrie, 2011). ADA merekomendasikan pemeriksaan kuantitatif keton (β -OHB) untuk diagnosis dan monitoring KAD.

Kadar keton darah 0,5 mmol/L merupakan kondisi fisiologis, hiperketonemia didefinisikan jika kadar keton lebih dari 1 mmol/L, kondisi ketoasidosis jika lebih dari 3 mmol/L (Coetsee *et al.*, 2015).

Dalam perkembangan metode pemeriksaan untuk mengukur keton darah β -OHB selain menggunakan ensimatik kuantitatif juga dikembangkan perangkat *point-of-care test (POCT)* β -hydroxybutyrate (β -OHB) yang sudah dapat dihubungkan dengan *Laboratory Information System (LIS)* atau *Hospital Information System (HIS)* secara terintegrasi. *POCT* β -OHB memiliki kelebihan bisa dilakukan *bedside*/dekat pasien, hanya butuh sedikit sampel darah dan tidak membutuhkan waktu yang lama, lebih potensial mempercepat penanganan pasien KAD (Arora *et al.*, 2011).

Saat ini di RSSA sudah tersedia pemeriksaan benda keton dengan menggunakan ketonmeter *POCT* untuk memfasilitasi para klinisi dalam menegakkan diagnosa selain dengan menggunakan analisa gas darah, dan membantu penanganan pasien hiperglikemia yang mengarah pada KAD. Harga dari pemeriksaan keton ini lebih murah dan penggunaannya lebih praktis dibandingkan dengan analisa gas darah. Maka, perlu adanya penelitian untuk menganalisis korelasi antara kadar kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3), efek sebelum dan sesudah pemberian insulin terhadap kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) pada pasien

ketoasidosis diabetikum, serta kesesuaian kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) guna meningkatkan pelayanan baik dari segi ekonomi dan kenyamanan pada pasien KAD di RSSA.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana korelasi antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) pada awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum?
2. Bagaimana efek pemberian sebelum dan sesudah regulasi insulin terhadap kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) pada pasien ketoasidosis diabetikum?
3. Bagaimana kesesuaian antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum dan sesudah pemberian regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum?

1.3. Tujuan

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis korelasi antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) setelah awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) sebelum dan sesudah pemberian terapi awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.

2. Menganalisis perbedaan kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum dan sesudah pemberian terapi awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.
3. Menganalisis kesesuaian antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) pada pemberian awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Mengetahui kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) untuk respon kepekaan sel terhadap insulin pada pasien KAD sehingga membantu dalam monitoring penanganan pasien KAD di RSSA.
2. Mengurangi biaya perawatan pasien KAD di RSSA dengan mengurangi pengambilan sampel analisa gas darah dan menggantikan dengan pemeriksaan β -hydroxybutyrate (β -OHB).
3. Mempermudah dan mempersingkat waktu pemeriksaan pasien dalam hal penegakan diagnosa dan monitoring pasien KAD dengan pemeriksaan β -hydroxybutyrate (β -OHB) menggunakan POCT di RSSA.
4. Meningkatkan kenyamanan pasien KAD di RSSA karena pemeriksaan β -hydroxybutyrate (β -OHB) lebih tidak invasif dibandingkan dengan pemeriksaan analisa gas darah
5. Mendukung berjalannya *clinical pathway* pasien KAD, yang selama ini belum berjalan maksimal untuk pemeriksaan laboratoriumnya karena belum adanya alat untuk keton darah di RSSA.

6. Mempermudah klinisi dalam hal diagnosa dan monitoring pasien KAD di rumah sakit perifer.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Komplikasi Akut Diabetes Melitus

Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit diabetes melitus (DM). Komplikasi akut DM salah satunya adalah krisis hiperglikemia yang bisa berupa ketoasidosis diabetikum (KAD), *Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS)*. KAD ditandai dengan hiperglikemia dimana kadar glukosa serum ≥ 14 mmol/l (≥ 250 mg/dL), asidosis dengan pH $< 7,3$, kadar bikarbonat serum < 18 mEq/L, ketonemia atau ketonuria. HHS ditandai oleh kadar glukosa serum ≥ 33 mmol/l (≥ 600 mg/dL), pH $> 7,3$ dengan kadar bikarbonat > 18 mEq/L, tidak ada ketonemia atau ketonuria, dengan hiperosmolar (osmolaritas > 320 mOsm/KgH₂O) (Manning *et al.*, 2015).

Tabel 1. Kriteria diagnosa pada KAD & HHS (Jalili & Niroomand, 2016)

Parameter	KAD	HHS
Kadar serum gula darah	>250 mg/dl	>600 mg/dl
Serum bikarbonat	≤ 18 mEq/L (<18 mmol/L)	>15 mEq/L (>15 mmol/L)
Urine acetoacetate	+	- atau rendah
Ketonemia	+	- atau rendah

KAD paling sering terjadi pada penderita diabetes mellitus tipe 1 seperti terapi insulin yang tidak adekuat, ketidak patuhan pasien dalam memakai insulin sesuai jadwal. KAD juga berkaitan dengan beberapa faktor pencetus seperti infeksi atau infark miokard (Westerberg, 2013). KAD juga bisa terjadi pada penderita DM tipe 2 dan dapat dikaitkan dengan stres berlebih, seperti sepsis atau perdarahan gastrointestinal (Jalili & Niroomand, 2016). Selain itu KAD bisa

terjadi pada pasien dengan penyakit endokrin (akromegali, penyakit *Cushing*), pembedahan, problem psikologi, kelainan kebiasaan makan, obat-obatan (diuretik, *beta blocker*, kortikosteroid, pentamidine, terbutaline, kokain, anti psikotik, anti konvulsi) (Gosmanov *et al.*, 2014). Sekitar 25% dari semua episode KAD terjadi pada pasien diabetes melitus yang sebelumnya tidak terdiagnosa (Jalili & Niroomand, 2016). Stres pada pembedahan dapat memicu KAD melalui mekanisme dehidrasi, peningkatan hormon counter regulatory insulin, dan perburukan resistensi insulin perifer (Gosmanov *et al.*, 2014). Pada saat melakukan puasa keagamaan juga dapat memicu terjadinya KAD. Alkohol dan penyalah – gunaan bahan berkontribusi juga terhadap terjadinya KAD & HHS. Perkiraan kasar banyak faktor presipitasi umum untuk terjadinya KAD & HHS, hanya sejumlah kecil kasus dimana tidak dijumpai faktor presipitasi (Westerberg, 2013).

HHS paling sering terjadi pada orang tua dengan DM tipe 2 namun ada juga dilaporkan dapat pada anak-anak dengan diabetes tipe 1. *HHS* dapat terjadi pada pasien yang bukan penderita diabetes, terutama setelah luka bakar, parenteral hiperalimentasi, dialisis peritoneal, atau hemodialisis (Jalili & Niroomand, 2016).

Pada *HHS* faktor presipitasi umum adalah terapi insulin *inadekuat* dan penyakit yang mendasarinya. *HHS* berkembang lebih lambat dibanding KAD dan lebih tidak nyata (Westerberg, 2013). *HHS* sering dipicu oleh beberapa penyakit yang serius seperti infark miokard atau stroke. Sepsis, pneumonia dan beberapa penyakit infeksi sering menjadi faktor presipitat. Keadaan sosial yang

menyebabkan pasien kurang asupan cairan juga berkontribusi terhadap *HHS* (Powers, 2015)

Gejala dan tanda klinis dari pasien KAD dapat berkembang lebih dari 24 jam. Sebagian besar pasien KAD datang dengan keluhan polidipsia, poliuria, polifagia, pandangan kabur, badan terasa lemas, penurunan berat badan, mual, muntah, sesak, dan nyeri perut. Pada pemeriksaan fisik pasien dapat ditemukan takikardi, dehidrasi, hipotensi, pernafasan Kussmaul, letargi dan kadang bisa disertai dengan penurunan kesadaran (Powers, 2015). Pada pasien *HHS*, bila pasien sadar keluhan dapat berupa haus, poliuria atau oliguria. Namun jarang ditemukan keluhan mual, muntah, nyeri perut. Pada pasien *HHS* dapat terjadi penurunan kesadaran, kejang, gejala yang menyerupai stroke (Maloney & Glauser, 2018). Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan pasien mengalami dehidrasi berat, depleksi volume, takikardi, hipotensi, namun tidak didapatkan adanya pernafasan Kussmaul (Powers, 2015).

Defisiensi insulin dan kurangnya intake cairan menjadi penyebab dasar terjadinya *HHS*. Defisiensi insulin meningkatkan produksi glukosa di hepar melalui proses glikogenolisis dan glukoneogenesis. Hiperglikemia memicu osmotik diuresis yang menyebabkan depleksi dari volume intravaskular. Tidak terbentuknya badan keton pada *HHS* tidak diketahui secara pasti, ada yang berpendapat bahwa defisiensi insulin pada *HHS* hanya bersifat relatif dan lebih ringan dibandingkan pada pasien KAD. Pada beberapa studi, hormon *counterregulatory* dan asam lemak bebas pada pasien *HHS* lebih rendah dibandingkan dengan pasien KAD. Hal ini yang dapat menyebabkan hepar tidak

memproduksi badan keton atau rasio insulin/glukagon tidak menimbulkan adanya ketogenesis (Powers, 2015).

Kriteria diagnosis KAD menurut *American Diabetes Association (ADA)*.

dibagi menjadi ringan, sedang dan berat.

Tabel 2. Kriteria Diagnosis KAD menurut *American Diabetes Association (ADA)* (Gotera & Budiya, 2010)

Parameter	KAD		
	Ringan	Sedang	Berat
Gula darah (mg/dl)	>250	>250	>250
pH arteri	7,25-7,30	7,00-7,24	<7,00
Serum bikarbonat/ HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	15-18	10- (<15)	<10
Keton urine	+	+	+
Keton serum	+	+	+
Osmolalitas serum efektif (mOsm/kg)	Bervariasi	Bervariasi	Bervariasi
Anion gap	>10	>12	>12
Perubahan kesadaran	Sadar	Sadar/mengantuk	Stupor/ Koma

2.2. Patofisiologi Ketoasidosis Diabetikum dan Terbentuknya Benda Keton

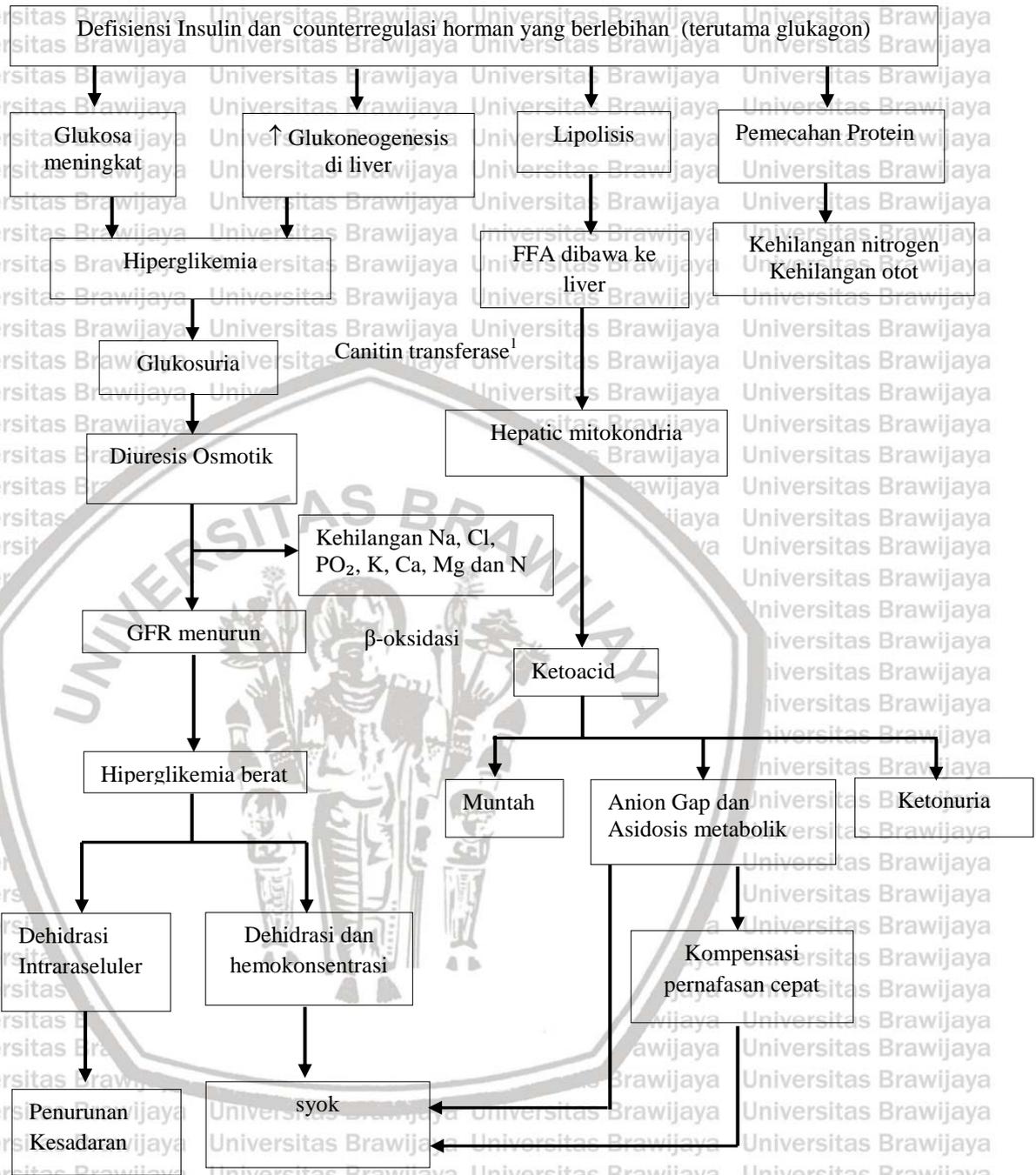
KAD ditandai oleh hiperglikemia, asidosis metabolik, dan peningkatan konsentrasi keton yang beredar dalam sirkulasi. Ketoasidosis merupakan akibat dari kekurangan atau inefektifitas insulin yang terjadi bersamaan dengan peningkatan hormon kontra regulator (glukagon, katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan). Kedua hal tersebut mengakibatkan perubahan produksi dan pengeluaran glukosa dan meningkatkan lipolisis dan produksi benda keton.

Hiperglikemia terjadi akibat peningkatan produksi glukosa hepar dan ginjal (glukoneogenesis, glikogenolisis) dan penurunan utilisasi glukosa pada jaringan perifer. Peningkatan glukoneogenesis akibat dari tingginya kadar substrat non karbohidrat (alanin, laktat, dan gliserol pada hepar, dan glutamin pada ginjal) dan

dari peningkatan aktivitas enzim glukoneogenik (fosfoenol piruvat karboksilase / PEPCK, fruktose 1,6 bifosfat, dan piruvat karboksilase). Peningkatan produksi glukosa hepar menunjukkan patogenesis utama yang bertanggung jawab terhadap keadaan hiperglikemia pada pasien dengan KAD (Gotera & Budiya, 2010).

Selanjutnya, keadaan hiperglikemia dan kadar keton yang tinggi menyebabkan diuresis osmotik yang akan mengakibatkan hipovolemia dan penurunan *glomerular filtration rate*. Keadaan yang terakhir akan memperburuk hiperglikemia. Kombinasi defisiensi insulin dan peningkatan konsentrasi hormon kontraindikasi menyebabkan aktivasi hormon lipase yang sensitif pada jaringan lemak. Peningkatan aktivitas ini akan memecah trigliserid menjadi gliserol dan asam lemak bebas (*FFA*). Diketahui bahwa gliserol merupakan substrat penting untuk glukoneogenesis pada hepar, sedangkan pengeluaran asam lemak bebas yang berlebihan diasumsikan sebagai prekursor utama dari ketoasidosis (Gotera & Budiya, 2010).

Pada hepar, asam lemak bebas dioksidasi menjadi benda keton yang prosesnya distimulasi oleh glukagon. Peningkatan konsentrasi glukagon menurunkan kadar *malonyl coenzyme A (Co A)* dengan cara menghambat konversi piruvat menjadi *acetyl Co A* melalui *inhibisi acetyl Co A carboxylase*, enzim pertama yang dihambat pada sintesis asam lemak bebas. *Malonyl Co A* menghambat *camitine palmitoyl-transferase I (CPT I)*, enzim untuk mengubah dari *fatty acyl Co A* menjadi *fatty acyl camitine*, yang mengakibatkan oksidasi asam lemak menjadi benda keton. *CPT I* diperlukan untuk perpindahan asam lemak bebas ke mitokondria, tempat dimana asam lemak teroksidasi. Peningkatan aktivitas *fatty acyl Co A* dan *CPT I* pada KAD mengakibatkan peningkatan ketogenesis (Gotera & Budiya, 2010).



Gambar 1. Patofisiologi KAD

Keterangan : Kekurangan insulin menyebabkan glukosa meningkat, glukoneogenesis di hati meningkat, lipolisis, pemecahan protein. Dari proses tersebut menyebabkan pasien mengalami dehidrasi dan hemokonsentrasi. Pasien menjadi syok dan penurunan kesadaran (Jalili & Niroomand, 2016).

2.3. Pemeriksaan Penunjang

Kriteria diagnostik untuk KAD dan *HHS* telah ditunjukkan pada Tabel 1.

Pemeriksaan laboratorium untuk evaluasi pasien hiperglikemia antara lain berupa kadar serum gula darah, urea nitrogen darah, kreatinin, elektrolit (anion gap juga ikut dihitung), osmolalitas, serum keton, keton pada kemih, urinalisis, analisa gas darah arteri, darah lengkap. Pemeriksaan kultur urin, sputum, atau darah seharusnya juga diperoleh bila terdapat tanda-tanda infeksi. Pemeriksaan penunjang lainnya berupa elektrokardiogram, foto dada (Kitabchi *et al*, 2009).

Pada pasien *HHS* pemeriksaan penunjang yang berarti merupakan nilai gula darah bisa mencapai lebih dari 55,5 mmol/L atau 1000 mg/dL. Didapatkan hiperosmolaritas > 320 mosmol/L dan dapat terjadi prerenal azotemia. Nilai serum natrium dapat normal dan bila menghitung nilai koreksi serum natrium didapatkan peningkatan (nilai koreksi natrium dihitung dengan cara dengan cara menambahkan 1,6 mg / dl ke natrium serum yang diukur untuk setiap 100 mg/dl glukosa di atas 100 mg/dl [$Na + ((1,6 \times (gula\ darah - 100)/100)$], 1,6 digunakan pada pasien dengan gula darah > 100 mg/dl, bila gula darah > 400 mg/dl menggunakan 2,4). Kontras dengan KAD, tidak ditemukan adanya asidosis metabolik dan ketonemia. Nilai anion gap pada *HHS* lebih rendah dibandingkan pada pasien KAD (Powers, 2015)

Derajat keparahan KAD diklasifikasikan sebagai ringan, sedang, atau berat berdasarkan pada tingkat keparahan asidosis metabolik (pH darah, bikarbonat, dan keton) dan adanya penurunan kesadaran. Telah dilaporkan lebih

dari sepertiga dari pasien KAD dan *HHS* terjadi tumpang tindih gejala. Meski kebanyakan pasien dengan *HHS* memiliki pH arteri $> 7,30$ dan kadar bikarbonat > 18 mEq/l, ketonemia mungkin ada (ringan) atau tidak (Kitabchi *et al.*, 2009).

Kunci utama dalam diagnosa KAD adalah tingginya kadar keton dalam darah. Penilaian ketonemia biasanya ditunjukkan oleh reaksi nitroprusside, yang menyediakan estimasi semikuantitatif dari kadar acetoacetate dan acetone. Meskipun tes nitroprusside (baik dalam urin dan dalam serum darah) sangat sensitif, tetapi pemeriksaan ini tidak dapat menentukan beratnya ketoasidosis karena pemeriksaan ini tidak bisa mendeteksi β -hydroxybutyrate, yang merupakan produk metabolik utama dalam ketoasidosis. Jika tersedia, pengukuran serum β -hydroxybutyrate dapat berguna untuk diagnosa KAD. Akumulasi asam keton hasil menyebabkan peningkatan anion gap metabolik asidosis. Anion gap dihitung dengan cara kadar natrium dikurangi dengan jumlah klorida dan kadar bikarbonat $[Na - (Cl + HCO_3)]$. Nilai normal anion gap adalah antara 7 dan 9 mEq/l dan anion gap lebih dari 10 –12 mEq / l menunjukkan adanya peningkatan anion gap metabolik asidosis (Kitabchi *et al.*, 2009).

Leukositosis dengan kisaran nilai 10.000 –15.000 mm^3 pada pasien KAD mungkin tidak mengindikasikan adanya proses infeksi. Namun leukositosis dengan nilai diatas 25.000 mm^3 mungkin menunjukkan adanya infeksi dan membutuhkan evaluasi lebih lanjut. Dalam keadaan ketoasidosis, leukositosis disebabkan oleh stres dan mungkin berkorelasi dengan peningkatan kadar kortisol dan norepinefrin (Kitabchi *et al.*, 2009).

Kadar natrium seringkali rendah karena adanya dehidrasi yang sangat dipengaruhi oleh hiperglikemia, hipertrigliseredemia, kurangnya cairan, peningkatan kehilangan cairan di gastrointestinal dan ginjal. Saat hiperglikemia, air mengalir dari sel ke dalam pembuluh darah untuk menurunkan gradien osmolar, sehingga menciptakan dilusi hiponatremia. Lipid juga mendilusi darah, sehingga selanjutnya menurunkan nilai natrium (Maloney & Glauser, 2018).

Kadar serum natrium biasanya rendah karena aliran osmotik air dari intraseluler ke ruang ekstraseluler pada keadaan hiperglikemia. Peningkatan atau bahkan nilai serum natrium yang normal pada awal kedatangan pasien hiperglikemia menunjukkan derajat kehilangan cairan. Nilai kadar serum natrium sering meragukan pada pasien KAD, untuk menilai defisit natrium dan cairan, dapat dilakukan penghitungan serum natrium koreksi dengan cara menambahkan 1,6 mg / dl ke natrium serum yang diukur untuk setiap 100 mg/dl glukosa di atas 100 mg/dl [$Na + ((1,6 \times (\text{gula darah} - 100)) / 100)$], 1,6 digunakan pada pasien dengan gula darah >100 mg/dl, bila gula darah >400 mg/dl menggunakan 2,4. (Kitabchi *et al.*, 2009).

Kadar serum kalium bisa tinggi karena pergeseran ekstraseluler kalium yang disebabkan oleh defisiensi insulin, hipertoniastis, dan asidemia. Pasien dengan kadar serum kalium yang rendah atau normal pada saat masuk memiliki defisiensi kalium tubuh yang berat dan membutuhkan pemantauan jantung yang hati-hati dan membutuhkan penambahan kalium, karena penurunan nilai serum kalium lebih lanjut dapat memprovokasi disritmia jantung (Kitabchi *et al.*, 2009).

Serum fosfat pada pasien dengan KAD, biasanya meningkat dan tidak mencerminkan defisit tubuh yang sebenarnya. Defisiensi insulin, hipertonisitas dan peningkatan katabolisme berkontribusi pergerakan fosfat keluar dari sel. (Kitabchi *et al.*, 2009). Diuresis osmotik juga menyebabkan kehilangan urine dan penurunan total fosfor, kalsium, dan magnesium. Hemokonsentrasi sering meningkatkan kadar elektrolit dalam serum pada tahap awal. Seiring dengan pemberian terapi, tingkat kadar elektrolit serum akan terlihat lebih rendah (Jalili & Niroomand, 2016).

Studi tentang osmolalitas serum dan penurunan kesadaran mental membentuk hubungan linier positif. Terjadinya penurunan kesadaran pada penderita diabetes dengan nilai osmolalitas kurang dari 320 mOsm/kg, segera pertimbangkan penyebab lain. Perhitungan osmolalitas efektif dengan cara, $[(\text{serum natrium (mEq/l)} \times 2) + \text{serum gula darah (mg/dl)}] / 18$, konsentrasi urea tidak diikutkan, karena permeabel bebas dan akumulasinya tidak menyebabkan perubahan besar dalam volume intraseluler atau gradien osmotik di membrane sel (Kitabchi *et al.*, 2009).

Serum kreatinin sering terjadi peningkatan secara faktual pada uji laboratorium. Peningkatan kreatinin dikarenakan azotemia prerenal. Pemeriksaan fungsi hati mungkin meningkat karena infiltrasi lemak hati, yang secara bertahap akan terkoreksi bila asidosis terobati. Peningkatan protein C-reaktif mungkin mencerminkan keadaan proinflamasi yang ditemukan pada KAD. Kadar sitokin yang meningkat mungkin tampak pada KAD (Jalili & Niroomand, 2016).

2.3.1. Kelainan Asam Basa

Kelainan asam basa lebih lanjut diklasifikasikan sebagai gangguan respirasi atau metabolik. Gangguan asam-basa respirasi disebabkan oleh perubahan primer pada $p\text{CO}_2$, dan gangguan asam-basa metabolik mencerminkan perubahan primer pada HCO_3^- (Jalili & Niroomand, 2016). Kisaran pH normal adalah 7,35 - 7,45, rentang $p\text{CO}_2$ normal 35 hingga 45 mmHg, dan HCO_3^- normal biasanya 21 hingga 28 mEq/L. Komponen metabolik dan respirasi yang mengatur regulasi sistemik pH digambarkan melalui persamaan Henderson-Hasselbalc (Powers, 2015).

Asidosis metabolik terjadi bila $\text{pH} < 7,35$ dan $\text{HCO}_3^- < 20$ mmol/L. Penyebab asidosis metabolik antara lain karena menurunnya HCO_3^- , konsumsi bahan yang bersifat asam, produksi endogen dan akumulasi asam. Asidosis metabolik yang tidak diobati menyebabkan penurunan serum HCO_3^- dan peningkatan serum H^+ . Peningkatan serum H^+ merangsang pusat pernafasan, yang mengakibatkan peningkatan *minute ventilation*. Secara fisiologis berdasarkan "kompensasi pernafasan" hal tersebut merupakan upaya untuk menurunkan H^+ dengan pengurangan $p\text{CO}_2$ melalui peningkatan ventilasi. Dengan kompensasi respiratori normal, $p\text{CO}_2$ menurun 1 mmHg setiap penurunan 1 mEq/L HCO_3^- . Dengan menggunakan hubungan ini memungkinkan klinisi untuk menghitung $p\text{CO}_2$ yang diharapkan dari HCO_3^- yang terukur, dengan asumsi kompensasi pernafasan adalah normal. Jika nilai $p\text{CO}_2$ yang diharapkan berbeda dari nilai yang terukur dalam kondisi asidosis metabolik, maka kompensasi

pernafasan terganggu. dan ada gangguan pernafasan primer yang muncul hubungannya dengan asidosis metabolik (Powers, 2015).

Ada batasan untuk kecukupan kompensasi pernafasan selama asidosis metabolik. *Minute volume* pernafasan sebenarnya menurun ketika pH menurun di bawah 7,10. Hal inilah yang menjadikan alasan untuk memberikan bikarbonat sebagai terapi ketika pH turun di bawah 7,10. Pemberian HCO_3 pada pasien hipoventilasi dapat memperparah asidosis respiratorik, karena HCO_3 mengkonversinya menjadi CO_2 dan H_2O (Jalili & Niroomand, 2016).

Ada banyak penyebab dan ada beberapa mekanisme yang menyebabkan penurunan pH arteri. Berikut keadaan yang dapat menyebabkan asidosis metabolik :

- Konsumsi alkohol
- Keracunan obat – obatan atau cairan kimia (salisilat, methanol, toluene, ethylene glycol, phenformin, isoniazid, zat besi, paraldehyde)
- Uremia
- Asidosis laktat (sepsis, gangguan hati, gangguan ginjal)
- Ketoasidosis (pasien diabetes mellitus, alkoholik, kelaparan)
- Sianida, keracunan karbon monoksida
- Insufisiensi adrenal
- Fistula pankreas
- Fistula usus

- Hiperkalemia (karena penyebab gangguan ginjal (*renal tubular acidosis*), eksogenus chloride (hydrochloric acid, ammonium chloride, lysine-HCl, arginine-HCl)
- Hipoklemia (pada pasien diare, *Uterosigmoidostomy*, bedah fistula, dan gangguan ginjal)
- Penghambat *carbonic anhydrase*
- *Renal tubular acidosis* (Manning *et al.*, 2015).

KAD menyebabkan anion-gap yang tinggi dan asidosis metabolik.

Asidosis hiperkloremik bisa juga terjadi karena adanya pertukaran ketoanion untuk klorida dalam urin dan sangat umum terjadi pada pasien dengan status hidrasi yang baik serta filtrasi glomerulus ratio baik meskipun ketoasidosis.

Alkalosis metabolik dapat disebabkan karena muntah, diuresis osmotik, dan penggunaan diuretik bersamaan. Walaupun jarang terjadi, beberapa pasien dengan

KAD dapat hadir dengan kadar bikarbonat yang normal atau bahkan meningkat,

jika alkalosis metabolik berat hadir bersamaan untuk menutupi kondisi asidosis.

Dalam situasi seperti itu, meningkatnya anion gap adalah petunjuk adanya asidosis metabolik yang mendasari (Jalili & Niroomand, 2016).

Tekanan pCO_2 yang rendah biasanya mencerminkan kompensasi pernafasan untuk asidosis metabolik. Jika lebih rendah dari yang diharapkan,

maka terjadi alkalosis respiratorik, yang mungkin merupakan indikasi ada penyakit paru (misalnya pneumonia, emboli pulmonal) atau sepsis sebagai pemicu

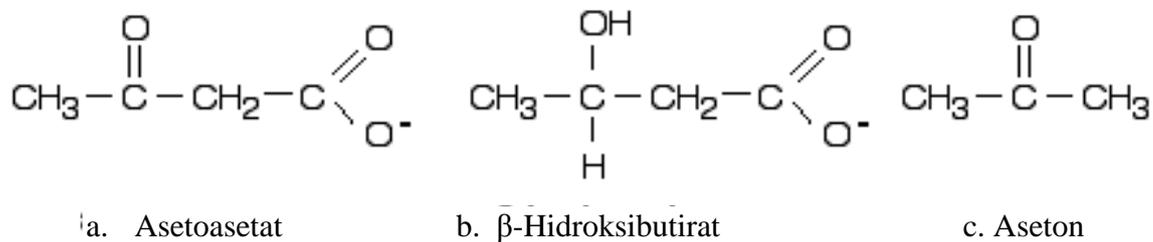
kemungkinan terjadinya KAD (Jalili & Niroomand, 2016).

2.3.2. Benda Keton

Benda keton adalah 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, β -*hydroxybutyrate*, dan aseton. 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. Komposisi terbanyak dari benda keton yaitu β -*hydroxybutyrate* (sekitar 78%), diikuti asetoasetat (20%), dan sisanya aseton (2%) (Guthrie, 2011).



Gambar 2. Struktur Kimia Benda Keton.

Keterangan : a. struktur kimia asetoasetat $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$

b. struktur kimia β -Hidroksibutirat $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$

c. struktur kimia aseton $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (Guthrie, 2011)

Asetoasetat dan β -*hydroxybutyrate* dilepaskan dari hepar dan dibawa melalui aliran darah ke jaringan perifer seperti otot jantung dan otot rangka untuk

menyuplai kebutuhan energi (Sefedini *et al.*, 2008).

Peningkatan benda keton β -hydroxybutyrate dapat dijumpai pada :

- Ketoasidosis diabetikum : produksi Benda Keton dirangsang oleh dehidrasi dan kekurangan insulin. Kadarnya biasanya lebih dari 3 mmol/ L.
- Ketoasidosis akibat alkohol : produksi Benda Keton dirangsang oleh perubahan status redoks dalam mitokondria hepar.
- Diet tinggi lemak
- Defisiensi hormon steroid atau hormon pertumbuhan
- Keracunan Salisilat
- Puasa dan kelaparan : kadar β -hydroxybutyrate dalam serum meningkat setelah 3 hari, naik kemudian mendatar setelah 4 minggu kemudian.
- Laktasi : produksi Benda keton dirangsang oleh tingginya kandungan lemak dalam susu.
- Diet ketogenik : diet ini populer untuk mengontrol kejang refrakter dan berat badan pada pasien obesitas.
- Gangguan penyimpanan glikogen dan gangguan metabolisme lainnya.

Rasio β -OHB terhadap Asetoasetat tergantung pada status reaksi reduksi oksidasi di mitokondria hepar. Pada kondisi normal, rasio β -OHB terhadap Asetoasetat sekitar satu (Gotera & Budiayasa, 2010). Akan tetapi pada kondisi ketoasidosis diabetik, rasio β -hydroxybutyrate terhadap asetasetat meningkat menjadi 7-10. Jadi, jumlah benda keton yang paling banyak didapatkan pada kondisi ketoasidosis diabetikum adalah β -hydroxybutyrate, dimana kadarnya 3-10 kali lebih banyak dibandingkan Asetoasetat (Perelas, 2015).

Setelah kondisi ketoasidosis diabetikum diterapi, β -hydroxybutyrate dalam serum akan diubah menjadi asetoasetat sebagai hasil koreksi status reaksi reduksi oksidasi di mitokondria, yang akan meningkatkan kadar asetoasetat dalam urine. Hal tersebut dapat menimbulkan kesan positif palsu pada pemeriksaan keton urine, seolah-olah pasien tidak berespon terhadap pengobatan ketoasidosis yang diberikan (Perelas, 2015).

2.3.2.1. Pemeriksaan Benda Keton

β -Hydroksybutirate (β -OHB)

ADA merekomendasikan metode pengukuran kuantitatif kadar β -OHB darah untuk mendiagnosis dan monitoring terapi ketoasidosis diabetikum. Indikasi pengukuran β -OHB darah pada pasien di rumah sakit yaitu :

1. Semua pasien hiperglikemia (dengan kadar glukosa > 250 mg/dL atau 14 mmol/ L) yang disertai gejala akut.
2. Semua pasien diabetes yang mengalami hiperglikemia saat rawat inap di rumah sakit.
3. Saat pasien mengalami penyakit akut atau stres atau kadar glukosa secara konsisten meningkat (kadar > 250 mg/dL atau 14 mmol/L) (Cefalu,

Asetoasetat

Sejak tahun 1949, ketosis telah didiagnosis dan dievaluasi menggunakan tes berdasarkan metode nitroprusside (spesimen bisa berupa urine atau darah). Tes ini merupakan jenis pemeriksaan semi-kuantitatif dimana urine diteteskan pada

dipstick atau darah ditetaskan pada tablet, dan setelah waktu yang ditentukan, diamati perubahan warna yang terjadi secara visual kemudian dibandingkan dengan kontrol warna (Guthrie, 2011). Prinsip dari metode nitroprusside ini adalah asetoasetat akan bereaksi dengan nitroprusside yang akan menghasilkan perubahan warna ungu pada *dipstick* (Perelas, 2015).

Pemeriksaan dengan tes *dipstick* keton urin dapat memberikan hasil positif palsu pada pasien yang mendapat pengobatan golongan sulfhidril, termasuk obat antihipertensi captopril, dimercaprol, penicillamine, mense dan M-asetilsistein (Perelas, 2015).

Pemeriksaan dengan tes *dipstick* keton urine dapat memberikan hasil negatif palsu pada

- Dipstick keton urine yang terpapar lama dengan udara.
- Kondisi urine yang asam.

Metode nitroprusside sangat tidak sensitif, dan pembacaan intensitas perubahan warnanya bersifat sangat subyektif. Kelemahan utama dari tes berdasarkan nitroprusside adalah bahwa tes tersebut hanya mendeteksi asetoasetat dan sejumlah kecil aseton saja. Tes tersebut tidak mendeteksi benda keton yang utama yaitu β -Hidroksibutirat (Guthrie, 2011). Sedangkan pada kondisi ketoasidosis diabetikum, rasio β -OHB terhadap asetoasetat meningkat menjadi 7-10. Oleh karena itulah tes nitroprusside tidak sensitif untuk mendeteksi tahap awal ketoasidosis (Perelas, 2015).



Gambar 3. Pemeriksaan dengan Dipstick Keton Urin

Keterangan : urine ditetaskan pada *dipstick*, setelah waktu yang ditentukan, diamati perubahan warna yang terjadi secara visual kemudian dibandingkan dengan kontrol warna. (Perelas, 2015)

2.3.2.2. 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).

2.4. Penatalaksanaan

Diagnosa krisis hiperglikemia harus dicurigai sejak awal pasien masuk dan pemberian cairan secara agresif harus dilakukan sebelum semua hasil laboratorium ada. Pasien diletakkan di area yang bisa dimonitor, dipasang akses vena dengan ukuran besar (jarum ukuran 16 – 18), dan beri cairan infus normal salin (Jalili & Niroomand, 2016). Baik pada KAD dan *HHS* pasien mengalami depleksi volume dan hiperglikemia. Dalam menangani kedua penyakit tersebut harus berhati-hati. Monitoring kebutuhan cairan pada pasien, nilai laboratorium dan penggunaan insulin. Faktor presipitat harus segera ditangani. Pasien *HHS* kehilangan cairan dan tanda dehidrasi lebih nampak dibandingkan dengan pasien KAD. Pada pasien *HHS* lebih banyak ditemukan usia tua, pasien banyak datang dalam keadaan penurunan kesadaran, dan presipitat yang lebih mengancam jiwa. Walaupun dengan manajemen terapi yang baik, mortalitas *HHS* lebih tinggi dibandingkan dengan KAD (Powers, 2015).

Target dari penatalaksanaan ini adalah penggantian volume, mengatasi konsekuensi metabolik akibat insufisiensi insulin, koreksi ketidakseimbangan elektrolit dan asam basa, manajemen penyebab presipitasi KAD dan menghindari komplikasi. Urutan prioritas terapeutik adalah penggantian volume dan terutama koreksi kekurangan kalium, dan kemudian pemberian insulin. Gangguan metabolisme harus segera dikoreksi atau minimal tidak lebih dari 24 sampai 36 jam. Target pengobatan pada pasien KAD adalah kadar glukosa <200 miligram/dL (<11,1 mmol/L), bikarbonat ≥ 18 mEq/L (≥ 18 mmol/L), dan pH >7,3 (Jalili & Niroomand, 2016).

Cairan membantu mengembalikan volume intravaskular dan tonisitas

menjadi normal, perfusi organ vital, meningkatkan laju filtrasi glomerulus, dan menurunkan kadar glukosa darah serta keton. Rehidrasi meningkatkan respon terhadap pemberian terapi insulin dosis rendah. Rata-rata pasien dewasa mengalami defisit air 100 mL/kgBB (5 sampai 10 L) dan defisit natrium 7 sampai 10 mEq/kgBB (7 sampai 10 mmol/L/kg). Normal salin adalah cairan yang paling sering direkomendasikan untuk penggantian volume awal meskipun cairan ekstraselular pasien awalnya hipertonik. Setelah resusitasi awal dengan cairan normal salin, ubah cairan menjadi normal salin 0,45% setelah koreksi natrium serum menjadi normal atau tinggi (Jalili & Niroomand, 2016).

Berdasarkan kecurigaan klinis pasien dan sebelum hasil elektrolit ada, berikan bolus cairan isotonik awal dengan kecepatan tertentu dari 15 sampai 20 ml/kg /jam selama jam pertama kecuali pada keadaan tertentu. Kecepatan hidrasi bergantung pada hemodinamik, status hidrasi, urin output, dan serum elektrolit. Setelah bolus awal, berikan normal saline 250 sampai 500 cc/jam pada pasien hiponatremia, atau beri normal saline 0,45% 250 sampai 500 cc/jam untuk pasien eunatremia dan pasien hypernatremia. Secara umum, 2 L diberikan pertama dari 0 sampai 2 jam, 2 L berikutnya dari 2 sampai 6 jam, lalu tambahkan 2 L lebih 6 sampai 12 jam. Penatalaksanaan ini menggantikan sekitar 50% dari total defisit air selama 12 jam pertama, dengan sisa 50% defisit air akan diganti selama 12 jam berikutnya. Ketika kadar glukosa darah adalah 250 miligram / dL (13,8 mmol / L), ubah cairan menjadi dekstrosa 5% dalam normal salin 0,45%. Pasien tanpa defisit volume yang ekstrim dapat dikelola dengan aman dengan rejimen penggantian cairan yang lebih sederhana seperti 250 sampai 500 ml/jam selama 4 jam. Pertimbangkan tekanan vena sentral atau pemantauan tekanan arteri pulmonal

pada orang tua atau mereka yang menderita penyakit jantung atau ginjal. Kelebihan cairan dapat menyebabkan terjadinya perkembangan sindrom distress pernapasan dan edema serebral (Jalili & Niroomand, 2016).

Pasien KAD biasanya hadir dengan total kalium di dalam tubuh mengalami defisit pada kisaran 3 sampai 5 mEq/kg (3 sampai 5 mmol/kg). Defisit ini dihasilkan oleh defisiensi insulin, asidosis metabolik, diuresis osmotik, dan sering muntah. Hipokalemia pada awal KAD menunjukkan defisit kalium total tubuh yang berat, dan penggantian kalium biasanya diperlukan pada tahap 24 sampai 36 jam awal (Jalili & Niroomand, 2016).

Koreksi asidosis diprediksi membuat perubahan pada konsentrasi serum kalium. Untuk setiap penurunan pH 0,1, konsentrasi serum kalium serum naik kira-kira 0,5 mEq/L (0,5 mmol/L). Ini bisa digunakan sebagai panduan untuk memperkirakan konsentrasi kalium serum saat keseimbangan pH dipulihkan (Jalili & Niroomand, 2016).

Selama terapi awal pada pasien KAD, serum kalium bisa turun dengan cepat, terutama karena efek dari insulin memicu masuknya kalium ke dalam sel, dan juga serum kalium dapat lebih rendah karena pengenceran cairan ekstraselular, koreksi asidosis, dan peningkatan hilangnya kalium di urin. Jika perubahan ini terjadi terlalu cepat, hipokalemia dapat menyebabkan aritmia jantung yang fatal, kelumpuhan pernafasan, ileus paralitik, *rhabdomyolysis*, hipokalemia berat berpotensi mengancam jiwa selama pengobatan KAD (Jalili & Niroomand, 2016).

Sebagai pedoman umum, bila kadar serum kalium awal $> 3,3$ mEq/L ($>$

3,3 mmol/L) tetapi $< 5,2$ mEq/L ($< 5,2$ mmol/L) sebelum resusitasi cairan dan insulin, dibutuhkan tambahan kalium 20 sampai 30 mEq/L (20 sampai 30 mmol/L) paling sedikit selama 4 jam untuk menjaga nilai kalium tetap di kadar antara 4 dan 5 mEq/L (4 dan 5 mmol/L). Karena perubahan yang paling cepat terjadi pada beberapa jam awal terapi, ukur kadar serum kalium setiap 2 jam. Jika ada oliguria atau insufisiensi ginjal, tahan atau kurangi penggantian kalium.

Hipokalemia awal ($< 3,3$ mEq/L atau $< 3,3$ mmol/L) jarang terjadi, namun bila ada memerlukan penggantian yang lebih agresif sebelum terapi insulin dimasukkan.

Pada hal ini, berikan kalium IV pada 20 sampai 30 mEq/jam (20 sampai 30 mmol/jam) dan tunda insulin sampai kadar kalium adalah $\geq 3,5$ mEq/L ($\geq 3,5$ mmol/L). Pada pasien KAD, penggantian kalium awal biasanya secara intravena.

Setiap institusi mungkin mempunyai pedoman penggantian kalium berbeda, namun pendekatan umumnya adalah tidak lebih cepat dari 10 mEq/jam (10 mmol/jam) melalui akses vena perifer atau 20 mEq/jam (20 mmol/jam) melalui akses sentral. Pemantauan elektrokardiogram sangat direkomendasikan, pemantauan umumnya dilakukan saat memberikan kalium pada pasien hipokalemia berat.

Selama 24 jam pertama, 100 sampai 200 mEq atau mmol KCl biasanya diperlukan (Jalili & Niroomand, 2016).

KAD tidak bisa teregulasi tanpa insulin, dan terapi insulin harus dimulai setelah diagnosis sudah tegak. Tidak ada uji coba acak yang membandingkan insulin dengan plasebo atau terapi lain untuk KAD. Namun, kematian dari KAD mencapai 90% dalam sejarah sebelum pengembangan terapi insulin dan setelah insulin diperkenalkan angka kematian menurun 50%; dengan terapi suportif yang

tepat, angka kematian saat ini 5% sampai 7% (Maloney & Glauser, 2018).

Fungsi insulin meliputi penyimpanan energi dan metabolisme terutama di jaringan hati, adipose dan otot rangka. Insulin bekerja pada hati untuk pengambilan glukosa dan dikonversi menjadi glikogen serta menghambat kerusakan glikogen (glikogenolisis) dan menekan glukoneogenesis. Efek dari mekanisme ini adalah untuk penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen. Insulin meningkatkan lipogenesis pada hati dan sel adiposa dengan cara memproduksi trigliserida dari asam lemak bebas dan gliserol sementara inhibitor pemecahan trigliserida. Insulin merangsang penyerapan asam amino ke sel otot dengan penggabungan selanjutnya menjadi protein otot sekaligus mencegah pelepasan asam amino dari otot dan hepar sebagai sumber protein (Jalili & Niroomand, 2016).

Perfusi yang buruk bisa menghambat penyerapan insulin intramuskular atau subkutan, sehingga menghasilkan penyerapan yang buruk, insulin dengan rute infus merupakan pilihan pada pasien KAD. Terapi awal pilihan yang direkomendasikan oleh ADA adalah insulin reguler yang diinfuskan pada 0,1 unit/kgBB/jam bisa dinaikkan sampai 5 sampai 10 unit/jam, dicampur dengan cairan infus (Maloney & Glauser, 2018).

Karena waktu paruh insulin biasa adalah 3 sampai 10 menit, insulin harus diberikan IV dengan infus konstan dibandingkan dengan bolus berulang (Maloney & Glauser, 2018). Pemberian insulin reguler dosis rendah dengan pompa infus, untuk memastikan konsentrasi insulin dalam darah tetap stabil, memudahkan dalam menyesuaikan dosis insulin, dan meningkatkan penurunan serum glukosa dan

tingkat keton tubuh secara bertahap (Jalili & Niroomand, 2016).

Setelah bolus cairan awal, berikan insulin dengan dosis 0,1 sampai 0,14 unit/kgBB/jam (tanpa insulin bolus, ketika ada hipokalemia ($K^+ < 3,3$ mEq/L atau $< 3,3$ mmol/L)). Alternatif pemberian insulin lainnya adalah 0,1 unit/kgBB bolus IM, jika sulit untuk mendapatkan jalur IV, diikuti dengan dosis 0,1 unit/kgBB/jam. Konsentrasi glukosa biasanya menurun hingga 50 sampai 75 miligram /dL/jam (2,8 sampai 4,2 mmol/L/jam), tetapi jika glukosa darah gagal turun 10% 1 jam pertama setelah terapi awal, atau 3 mmol/L/jam, (dengan asumsi hidrasi yang adekuat), berikan 0,14 unit/kg bolus dan lanjutkan drip insulin.

Pilihan lainnya adalah menaikkan laju infus insulin 1 unit/jam. Insiden ketidak berhasilan respon terapi terhadap insulin IV adalah 1% sampai 2%, dengan infeksi menjadi yang utama alasan kegagalan untuk merespon (Jalili & Niroomand, 2016).

Bila konsentrasi glukosa darah telah turun, tambahkan dekstrosa ke cairan IV untuk mengurangi resiko hipoglikemia iatrogenik dan edema serebral yang disebabkan oleh pergeseran osmolaritas yang cepat. Pada penderita *euglycemic* KAD, dekstrosa harus ditambahkan ke cairan infus pada awal terapi insulin (Maloney & Glauser, 2018).

Resolusi hiperglikemia biasanya terjadi lebih awal dari pada resolusi anion gap, sehingga ketika serum glukosa adalah 200 miligram dL (11 mmol/L), tambahkan dekstrosa ke cairan infus dan kurangi laju tetesan insulin menjadi 0,02 sampai 0,05 unit/kgBB/jam. Pertahankan glukosa serum antara 150 dan 200 miligram/dL (8,3 dan 11 mmol/L) sampai KAD menghilang. Terkadang larutan

dekstrosa D5% mungkin diperlukan untuk mempertahankan kadar glukosa.

Lanjutkan infus insulin sampai KAD teresolusi yaitu glukosa < 200 miligram/dL (< 11 mmol /L) dan dua dari berikut ini tingkat serum bikarbonat > 15 mEq/L, pH > 7,3, dan atau anion gap normal. Monitor nilai laboratorium setiap 1 sampai 2 jam untuk memastikan bahwa insulin diberikan dalam jumlah yang diinginkan (Jalili & Niroomand, 2016).

Kadar serum fosfat seringkali normal atau meningkat pada pasien KAD dan tidak mencerminkan total defisit tubuh. Fosfat (mirip dengan glukosa dan kalium) memasuki ruang intraselular selama terapi insulin, yang mengakibatkan kadar fosfat menurun. Hipofosfatemia biasanya paling parah sering terjadi selama 24 sampai 48 jam setelah dimulainya terapi insulin. Defisiensi fosfat akut (< 1,0 miligram/dL) dapat menyebabkan hipoksia, kelemahan otot skeletal, *rhabdomyolysis*, hemolisis, gagal napas, dan disfungsi jantung (Jalili & Niroomand, 2016).

Tidak ada aturan yang jelas kapan untuk memulai K_2PO_4 IV pada pasien KAD di IGD. Secara umum, jangan berikan fosfat intravena kecuali konsentrasi serum fosfat adalah < 1,0 miligram/dL setelah pasien sudah diperiksa. Efek samping yang tidak diinginkan pada pemberian fosfat intravena meliputi hiperphosphatemia, hipokalsemia, hipomagnesemia, kalsifikasi jaringan lunak metastatik, hipernatremia, dan kehilangan volume dari diuresis osmotik. Jika benar diperlukan (kadar serum fosfat <1,0 miligram/dL di awal terapi), penggantian fosfat dapat diberikan sebagai intravena dengan dosis 2,5 sampai 5 miligram/kg (0,08 sampai 0,16 milimol/kg). Pantau kadar serum kalsium jika

memberi suplemen fosfat (Jalili & Niroomand, 2016).

Diuresis osmotik dapat menyebabkan hipomagnesemia dan menghabiskan cadangan magnesium dari tulang. Hipomagnesemia dapat menghambat sekresi hormon paratiroid, menyebabkan hipokalsemia dan hiperphosphatemia. Jika konsentrasi serum magnesium $< 2,0$ mEq/L ($< 1,0$ mmol/L) atau adanya gejala yang sugestif akibat dari hipomagnesemia, berikan magnesium sulfat 2 gram IV selama 1 jam. Pantau kadar serum magnesium dan kalsium pada saat itu dan 24 jam terapi. Pantau kadar magnesium dan kalsium setiap 2 jam jika ada hypomagnesemia atau hipokalsemia serta jika ada gejala sugestif hipomagnesemia atau hipokalsemia terjadi (Jalili & Niroomand, 2016).

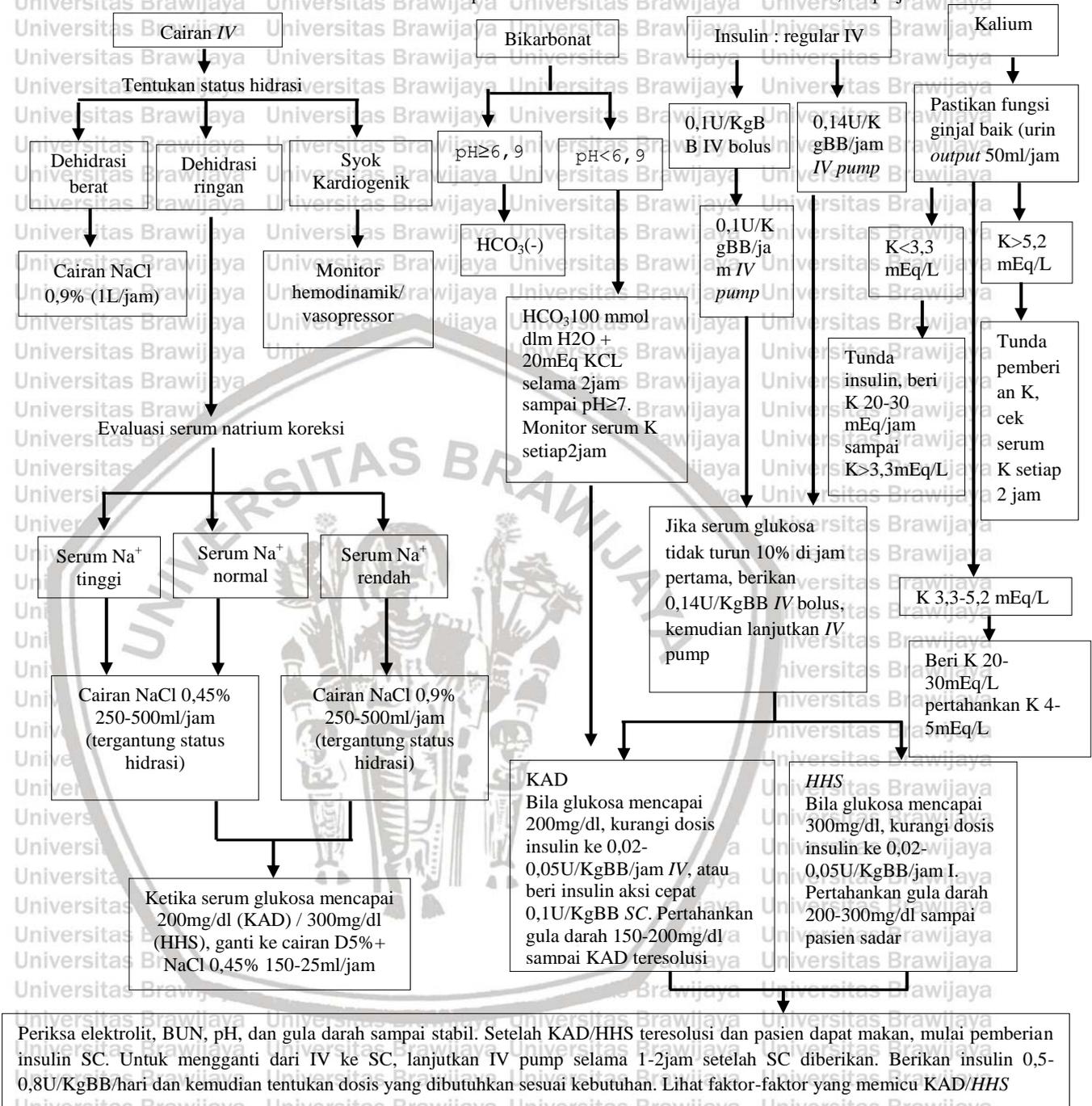
Asidosis pada pasien KAD dapat secara perlahan menghilang tanpa terapi alkali. Terapi cairan dan insulin menghambat lipolisis dan mengatasi ketoasidosis tanpa perlu adanya tambahkan bikarbonat. Bikarbonat diberikan bila pH awal ≤ 6.9 . Asidosis metabolik berat dapat menyebabkan gangguan kardiovaskular (gangguan kontraktilitas, vasodilatasi, dan hipotensi) dan neurologis (komplikasi vasodilatasi serebral dan koma). Secara teoritis bikarbonat dapat memperbaiki kontraktilitas miokard, meningkat ambang ventrikel fibrilasi, meningkatkan respon katekolamin di jaringan, dan menurunkan kerja pernafasan.

Kerugian bikarbonat antara lain memperburuk hipokalemia, memperburuk asidosis intraselular, gangguan (pergeseran ke kiri) *oxyhemoglobin* disosiasi, hipertonisitas dan kelebihan natrium, meningkatkan kadar laktat, dan kemungkinan menyebabkan edema otak. Selama terapi KAD berlangsung, produksi ion hidrogen berhenti saat ketogenesis berhenti. Ion hidrogen yang

berlebihan dieliminasi melalui urin dan saluran pernafasan (Jalili & Niroomand, 2016).

Keputusan untuk memberikan bikarbonat pada pasien KAD harus didasarkan pada kondisi klinis dan pH pasien. Manfaat pemberian bikarbonat pada pasien orang tua dengan ketidakstabilan kardiovaskular harus dipertimbangkan risikonya. Pasien dengan asidosis berat mungkin beresiko tinggi mengalami penurunan klinis, sehingga orang dewasa dengan pH < 6,9 bisa diberi 100 mEq (100 mmol) natrium bikarbonat dalam 400 mL air dengan KCl 20 mEq (20 mmol) dengan kecepatan 200 mL/jam selama 2 jam sampai pH vena > 7,0. Jika pH tetap < 7,0, ulangi infus sampai pH > 7,0. Pemeriksaan kalium (K^+) dilakukan setiap 2 jam. Asidosis berat (pH < 7,0) dan pH yang memburuk walaupun sudah diberikan terapi agresif KAD harus segera dilakukan pemeriksaan selanjutnya untuk mencari penyebab asidosis metabolik lainnya (Jalili & Niroomand, 2016).

Evaluasi awal. Periksa kadar gula darah dan serum urin keton untuk konfirmasi hiperglikemia dan ketonemia/ketonuria. Periksa serum darah untuk profil metabolik. Berikan cairan IV 1 L NaCl 0,9% perjam



Gambar 4. Penatalaksanaan KAD dan HHS

Keterangan: Manajemen KAD dan HHS. Kriteria KAD glukosa >250mg/dl, pH <7,3, HCO₃⁻ >15, dan ketonemia/ketonuria. Kriteria HHS glukosa >600, pH >7,3, HCO₃⁻ >15. Dilakukan penghitungan serum natrium koreksi dengan cara menambahkan 1,6 mg / dl ke natrium serum yang diukur untuk setiap 100 mg/dl glukosa di atas 100 mg/dl [Na⁺ + ((1,6 x (gula darah - 100)/100)], 1,6 digunakan pada pasien dengan gula darah >100 mg/dl, bila gula darah >400 mg/dl menggunakan 2,4 (Kitabchi *et al.*, 2009)

Pada tatalaksana pasien dengan hiperglikemia, banyak bagian yang terlibat dalam manajemen pasien. Kondisi hiperglikemia dengan atau tanpa diketahui sebelumnya ada riwayat penyakit diabetes mellitus, merupakan prediktor *outcome* yang buruk pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Tujuan utama tatalaksana pada pasien selama rawat inap adalah nilai gula darah yang kembali normal, mencegah adanya hipoglikemia, dan pasien dapat pulang ke rumah kembali. Saat pasien masuk rumah sakit, kadar gula darah harus diobservasi dengan baik, dan pada saat pulang pasien harus diberi terapi untuk tetap bisa menjaga nilai kadar gula darah normal (Powers, 2015).

Pada beberapa studi cross-sectional pada pasien dengan DM, nilai gula darah yang tinggi berhubungan erat dengan outcome yang buruk pada jantung, neurologis, dan infeksi. Pada beberapa studi, tatalaksana pasien yang begitu ketat terhadap nilai gula darah pada pasien dengan penyakit akut mengakibatkan outcome yang buruk dan terjadinya hipoglikemia. ADA menyarankan target gula darah pada pasien yang dirawat di rumah sakit 140 – 180 mg/dL (Powers, 2015).

Terdapat 3 hal yang harus diperhatikan di rumah sakit agar tatalaksana pasien hiperglikemia optimal. Yang pertama adalah suatu pendekatan sistem rumah sakit pada manajemen pasien hiperglikemia dan pencegahan hipoglikemia. Tim medis baik dokter dan perawat harus dapat bekerja sama dengan baik. Kedua adalah tatalaksana pasien harus fokus pada transisi pasien yaitu dari pasien yang awal dirawat di *intensive care unit* menjadi pasien bangsal dan pada akhirnya pasien dapat menjadi pasien rawat jalan. Terakhir adalah terapi tambahan saat pasien DM yang tidak terkontrol dapat menjadi pasien rawat jalan (Powers, 2015).

Dokter yang merawat pasien dengan DM pada saat sebelum tindakan operasi, selama infeksi atau dengan penyakit berat, pasien yang sedang berpuasa untuk kepentingan diagnostik harus mengawasi kadar gula darah dengan waspada, sesuaikan pemberian terapi, dan berikan glukosa bila diperlukan. Hipoglikemia sering terjadi pada pasien rawat inap, dan hal ini dapat dihindari. Sistem rumah sakit harus mempunyai protokol dalam manajemen pasien dengan DM untuk mencegah terjadinya hipoglikemia. Pengukuran gula darah untuk mengurangi atau mencegah hipoglikemia. Pengukuran dilakukan secara berkala untukantisipasi terhadap modifikasi dari pemberian insulin atau glukosa karena suatu perubahan kondisi klinis atau perubahan terapi (misalnya penurunan dosis glukokortikoid) dan terhentinya pemberian intake baik secara oral atau parenteral (Powers, 2015).

Penggunaan insulin tergantung dari tingkat keparahan pasien, dokter dapat menggunakan insulin dengan cara infus atau subkutan. Infus insulin lebih banyak dipilih pada pasien hiperglikemia yang dirawat di *intensive care unit* atau yang secara klinis dalam kondisi tidak stabil. Tingkat penyerapan insulin secara subkutan mungkin bervariasi tergantung pada situasi. Infus insulin dapat digunakan secara efektif mengontrol plasma glukosa pada periode sebelum operasi atau pada pasien yang tidak dapat diberikan apapun melalui mulut. Insulin regular lebih sering digunakan daripada insulin analog untuk insulin secara intravena, karena lebih murah dan sama efektifnya. Dokter harus mempertimbangkan dengan hati-hati dalam pengaturan infus insulin, termasuk harus ada orang yang sering mengawasi plasma glukosa, dan orang tersebut harus dapat menyesuaikan kecepatan infus insulin untuk menjaga kadar glukosa secara

optimal. Perhitungan kecepatan infus insulin harus disesuaikan berdasarkan sensitivitas insulin terhadap pasien, pemantauan gula darah secara berkala, dan tren dari perubahan gula darah. Perhitungan kecepatan insulin dibuat dan diimplementasikan oleh perawat dengan saran dari dokter. Karena waktu paruh yang singkat dari insulin regular secara intravena, maka diperlukan penggunaan insulin dengan waktu paruh yang panjang sebelum penghentian dari infus insulin (2 hingga 4 jam sebelum infus dihentikan) untuk menghindari periode defisiensi insulin (Powers, 2015)

Pada pasien yang tidak dalam kondisi kritis atau tidak dalam perawatan *intensive care unit*, basal insulin yang digunakan adalah dengan cara subkutan.

Penggunaan dari “*sliding scale*” insulin kerja singkat, dimana insulin tidak diberikan kecuali glukosa darah meningkat merupakan manajemen glukosa yang tidak adekuat pada pasien rawat inap, dan seharusnya tidak digunakan. Dosis insulin aksi singkat preprandial harus menutupi kebutuhan termasuk untuk konsumsi makanan (didasarkan pada kebutuhan intake karbohidrat) ditambah koreksi insulin suplemen berdasarkan sensitivitas insulin dan gula darah pasien.

Sangat penting untuk melakukan individualisasi regimen dan menyesuaikan dosis insulin basal yang terjadwal, berdasarkan kadar koreksi insulin yang dibutuhkan.

Diet untuk pasien DM yang dirawat di rumah sakit memerlukan perencanaan untuk pengaturan kebutuhan karbohidrat pada setiap kali makan (makan pagi, siang, malam). Saat di rumah sakit pengaturan makanan untuk pasien ditentukan oleh tenaga ahli gizi (Powers, 2015).

Pasien dengan DM tipe 1 yang sedang berada dalam kondisi anestesi

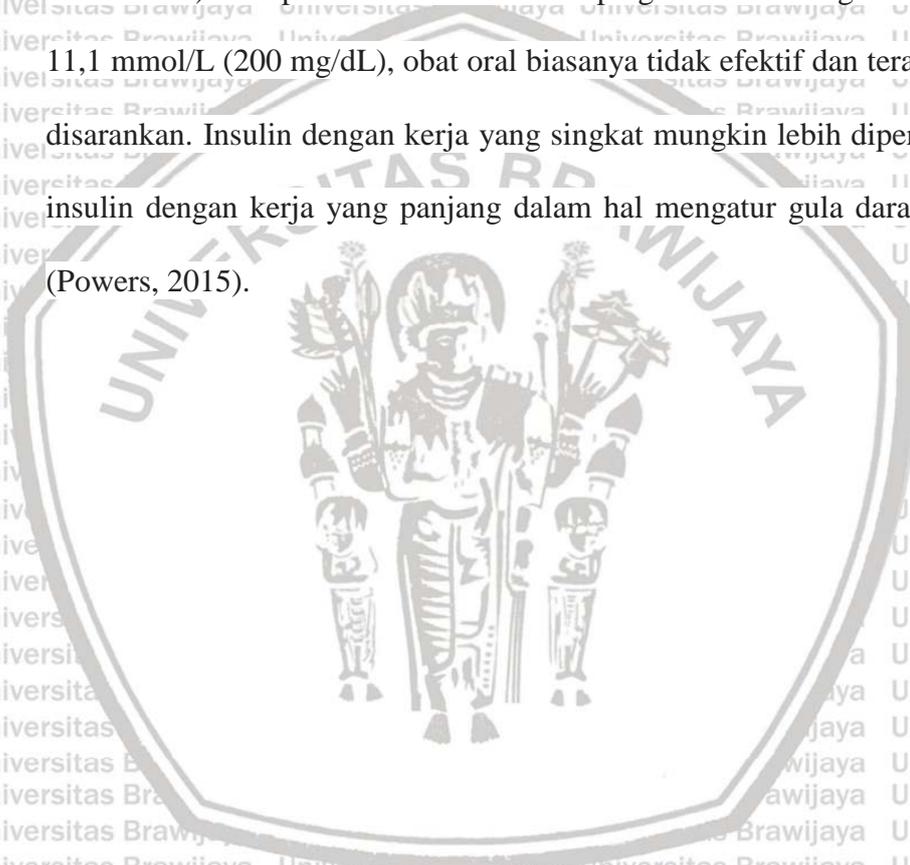
umum dan pembedahan atau pasien dengan penyakit berat harus menerima insulin secara terus menerus, baik insulin melalui infus intravena atau dengan pemberian subkutan insulin aksi panjang yang dosisnya diturunkan karena pemberian insulin aksi singkat saja tidak cukup. Prosedur pembedahan yang lama atau masa pemulihan yang lama dapat memicu terjadinya KAD. Insulin dengan cara infus merupakan metode yang dipilih dalam menangani pasien dengan DM tipe 1 pada masa sebelum operasi atau ketika terdapat penyakit berat yang menyertai. Jika prosedur bedah dilakukan secara singkat dan menggunakan jenis anestesi lokal, maka dilakukan pengurangan dosis insulin secara subkutan, insulin aksi panjang mungkin sudah cukup. Pendekatan ini memungkinkan terjadinya transisi kembali ke insulin aksi panjang setelah prosedur tersebut. Pemberian glukosa infus mungkin diperlukan untuk mencegah hipoglikemia. Glukosa darah harus sering dipantau selama kondisi sakit atau dalam periode operasi (Powers, 2015)

Pasien dengan DM tipe 2 dapat ditatalaksana juga dengan infus insulin atau insulin aksi panjang subkutan ditambah preprandial, insulin aksi singkat.

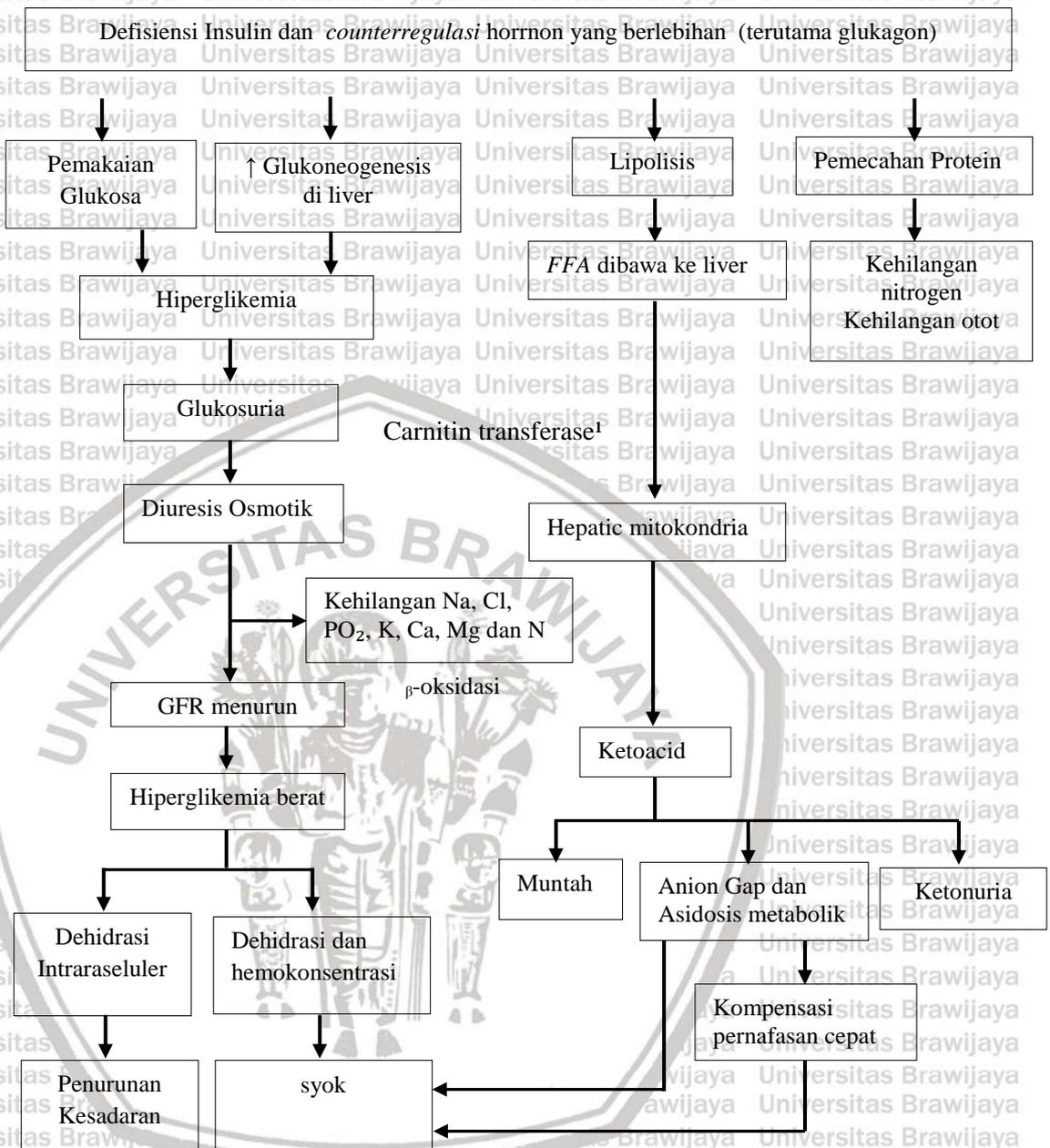
Obat oral harus dihentikan dan cenderung tidak diperlukan saat mengatur kadar gula darah dalam kondisi klinis dimana kebutuhan insulin dan glukosa berubah dengan cepat. Lebih lanjut lagi, obat oral dapat berbahaya bila pasien dalam keadaan puasa. Metformin perlu ditunda bila pasien akan melaksanakan prosedur radiografi dengan menggunakan kontras, gagal jantung yang tidak stabil, asidosis, atau pasien memiliki gangguan fungsi ginjal (Powers, 2015)

Pemakaian glukokortikoid pada pasien dengan DM harus diawasi. Glukokortikoid meningkatkan resistensi terhadap insulin, menurunkan

penggunakan glukosa, meningkat produksi glukosa di hepar, mengganggu sekresi insulin. Hal tersebut menyebabkan perburukan hiperglikemia pada individu dengan DM dan dapat memicu diabetes pada individu lain. Efek dari glukokortikoid terhadap glukosa berhubungan dengan dosis yang diberikan, biasanya reversibel dan paling jelas pada period postprandial. Jika gula darah puasa pada kisaran normal, obat anti diabetik secara oral (misalnya sulfonilurea, metformin) cukup untuk menurunkan hiperglikemia. Jika gula darah puasa > 11,1 mmol/L (200 mg/dL), obat oral biasanya tidak efektif dan terapi insulin lebih disarankan. Insulin dengan kerja yang singkat mungkin lebih diperlukan daripada insulin dengan kerja yang panjang dalam hal mengatur gula darah post prandial (Powers, 2015).



2.5 Kerangka Teori



Insulin adalah hormon anabolik yang diproduksi oleh pankreas dan bertanggung jawab atas metabolisme dan penyimpanan karbohidrat, lemak, dan protein. Hormon *counter-regulatory* berupa glukagon, katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan meningkat. Penurunan insulin dan hormon *counter-regulatory* yang berlebihan menyebabkan hiperglikemia, osmotik diuresis, *azotemia prerenal*, adanya keton, dan anion gap yang tinggi (Jalili & Niroomand, 2016).

Fungsi insulin meliputi penyimpanan energi dan metabolisme terutama di jaringan hati, adipose dan otot rangka. Insulin bekerja pada hati untuk pengambilan glukosa dan dikonversi menjadi glikogen serta menghambat kerusakan glikogen (glikogenolisis) dan menekan glukoneogenesis. Efek dari mekanisme ini adalah untuk penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen. Insulin meningkatkan lipogenesis pada hati dan sel adiposa dengan cara memproduksi trigliserida dari asam lemak bebas dan gliserol dan juga sebagai inhibitor pemecahan trigliserida. Insulin merangsang penyerapan asam amino ke sel otot dengan penggabungan selanjutnya menjadi protein otot sekaligus mencegah pelepasan asam amino dari otot dan hepar sebagai sumber protein. Defisiensi sekresi insulin merupakan akibat hilangnya massa sel islet adalah yang merupakan defek dominan pada diabetes melitus tipe 1. Penurunan kadar insulin mengakibatkan hiperglikemia, ketika sel beta pankreas ada, hiperglikemia dapat memicu peningkatan dalam insulin dan kembali ke konsentrasi glukosa normal. Seiring dengan proses penyakitnya, hiperglikemia tidak dapat lagi memicu

peningkatan aktivitas insulin. Meskipun ada peningkatan glukosa intravaskular, tidak adanya insulin, sel tidak dapat menggunakan glukosa sebagai sumber bahan bakar. Tubuh merespon hal tersebut dengan memecah protein dan adipose untuk menghasilkan bahan bakar intraseluler yang bisa digunakan. Tubuh kehilangan efek fisiologis normal insulin menyebabkan sekresi hormon katabolisme (*counterregulatory*) dan mengakibatkan hiperglikemia dan ketonemia (Jalili & Niroomand, 2016).

Respon terhadap kelaparan seluler yang terlihat dengan insufisiensi insulin adalah peningkatan kadar glukagon, katekolamin, kortison, dan hormon pertumbuhan. Glukagon adalah hormon kontraregulasi utama. Efek katabolik dari hormon ini berupa peningkatan glukoneogenesis dan glikogenolisis, pemecahan lemak menjadi asam lemak bebas dan gliserol, serta proteolisis dengan peningkatan kadar asam amino. Meningkatnya level prekursor glukogenik, seperti gliserol dan asam amino, memudahkan glukoneogenesis, memperburuk hiperglikemia (Jalili & Niroomand, 2016).

Asam lemak bebas yang terlepas terikat pada albumin dan diangkut ke hati, dan diubah menjadi badan keton. Badan keton utama β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan asetoasetat (AcAc) menyebabkan asidosis metabolik pada pasien KAD.

Keduanya ada dalam ekuilibrium:



AcAc dimetabolisme menjadi aseton, yang merupakan badan keton lainnya.

Depleksi dari glikogen yang ada di hati menyebabkan ketogenesis. Penurunan atau tidak adanya insulin menurunkan kemampuan otak, otot jantung dan rangka untuk

menggunakan keton sebagai sumber energi, sehingga menyebabkan peningkatan kadar keton dalam darah. Tingkat serum gula darah yang terus meningkat pada akhirnya menyebabkan diuresis osmotik yang menyebabkan depleksi volume dan memperburuk hiperglikemia dan ketonemia (Jalili & Niroomand, 2016). Penurunan volume secara progresif cenderung menurunkan GFR (*Glomerular Filtration Rate*) dan perpindahan asetoasetat menjadi beta hidroksibutirat (Maletkovic & Drexler, 2013).

Sistem renin – angiotensin – aldosteron diaktifkan oleh depleksi volume, menyebabkan penurunan kadar kalium yang terjadi akibat osmotik diuresis. Di ginjal, klorida dipertahankan sebagai ganti ketoanion yang diekskresikan. Hilangnya ketoanion memperlihatkan potensi hilangnya bikarbonat. Dengan adanya ketonuria, hyperchloremic asidosis juga dapat terjadi. Jaringan adiposa yang dipecah kemudian memproduksi prostaglandin I₂ dan E₂. Keduanya diperhitungkan untuk terjadinya vasodilatasi paradoksial yang muncul walaupun terjadi depleksi volume (Jalili & Niroomand, 2016).

Manifestasi klinis dari KAD berhubungan langsung dengan hiperglikemia, depleksi volume, dan asidosis. Perubahan metabolik KAD cenderung terjadi dalam waktu 24 jam. Diuresis osmotik secara bertahap mengarah kepada kehilangan (depleksi) volume, yang menyebabkan penurunan kadar dari natrium, klorida, potasium, fosfor, kalsium, dan magnesium. Pada tahap awal, pasien mungkin dapat mengkompensasi dengan cara meningkatkan asupan cairan, kemudian poliuria dan polidipsia. Pada saat keadaan asidosis, secara fisiologis ventilasi dirangsang oleh asam dalam darah (asidemia) untuk

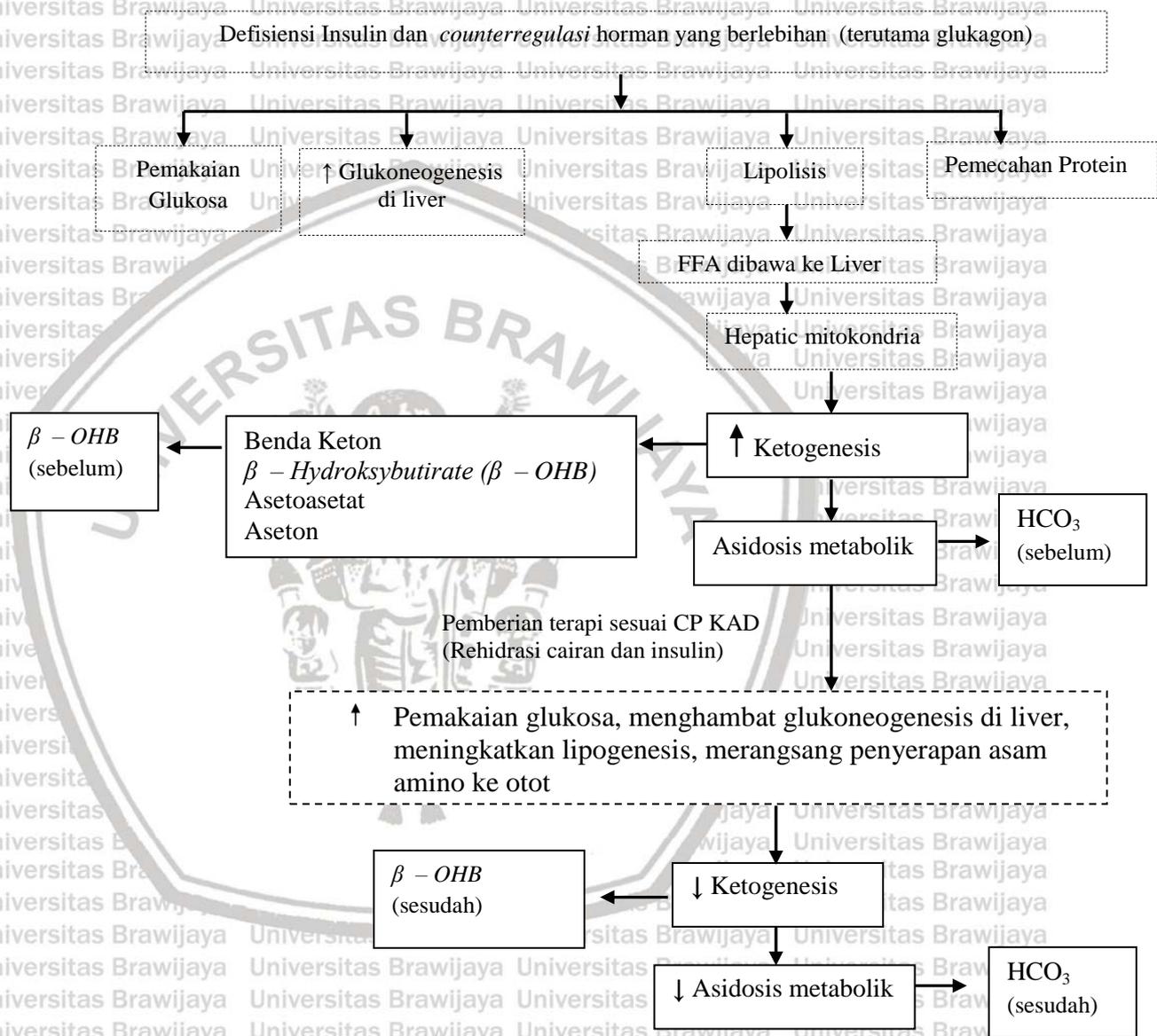
mengurangi pCO_2 dan untuk melawan asidosis metabolik. Pelepasan prostaglandin juga berperan terhadap gejala mual, muntah, dan nyeri perut dimana gejala-gejala tersebut sering muncul pada pasien KAD. Muntah merupakan respons fisiologis dari tubuh terhadap kadar asam yang berlebih dalam tubuh, yang mana dapat menyebabkan penurunan kadar kalium. Penurunan kesadaran juga bisa ditemukan pada pasien krisis hiperglikemia, gejala ini dikaitkan dengan asidosis metabolik, meningkatnya osmolalitas, rendahnya volume cairan ekstraselular, dan hemodinamik yang buruk (Jalili & Niroomand, 2016).

Takikardia, hipotensi, turgor kulit yang buruk, dan mukosa kering dihasilkan dari depleksi volume. Pernapasan Kussmaul, yaitu peningkatan jumlah nafas dan kedalaman pernapasan, dapat ditemukan pada pasien KAD. Aseton menghasilkan bau nafas yang khas seperti buah, hal ini ditemukan pada beberapa pasien. Tidak adanya gejala demam, bukan berarti tidak didapatkan infeksi. Hipotermia kadang hadir karena vasodilatasi perifer (Jalili & Niroomand, 2016).

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep



Keterangan: Variabel yang akan diteliti

 Variabel yang tidak diteliti

Pada pasien KAD terjadi penurunan insulin dan hormon *counter-regulatory* yang berlebihan menyebabkan adanya pemakaian glukosa, peningkatan glukoneogenesis di hati, pemecahan protein, dan lipolisis. Asam lemak bebas yang terlepas terikat pada albumin dan diangkut ke hati, dan diubah menjadi badan keton. Depleksi dari glikogen yang ada di hati menyebabkan ketogenesis. Benda keton yang dihasilkan berupa, asetoasetat (AcAc). AcAc selanjutnya dimetabolisme menjadi aseton, yang merupakan badan keton lainnya.

β -OHB dan AcAc menyebabkan asidosis metabolik pada pasien KAD. Kondisi asidosis metabolik ini ditandai dengan adanya penurunan HCO_3^- . Pemberian insulin diharapkan dapat memperbaiki keadaan ketogenesis dan asidosis metabolik. Insulin bekerja pada hati untuk pengambilan glukosa dan dikonversi menjadi glikogen serta menghambat kerusakan glikogen (glikogenolisis) dan menekan glukoneogenesis. Efek dari mekanisme ini adalah untuk penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen. Insulin meningkatkan lipogenesis pada hati dan sel adiposa dengan cara memproduksi trigliserida dari asam lemak bebas dan gliserol dan juga sebagai inhibitor pemecahan trigliserida. Dengan peningkatan lipogenesis maka asam lemak bebas akan menurun sehingga ketogenesis akan menurun. Bila ketogenesis menurun, maka keadaan asidosis metabolik pada pasien akan membaik. Insulin juga merangsang penyerapan asam amino ke sel otot dengan penggabungan selanjutnya menjadi protein otot sekaligus mencegah pelepasan asam amino dari otot dan hepar sebagai sumber protein. Sebelumnya, karena kurangnya peralatan, laboratorium RSSA hanya dapat mendeteksi adanya keton di urin yang berupa Saat ini sudah terdapat alat *POCT* untuk mengukur

kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB). Maka dari itu, kita perlu mengetahui lebih lanjut korelasi antara β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan bikarbonat (HCO_3).

Sehingga kita dapat mendukung berjalannya *clinical pathway* pasien KAD di RSSA, serta mengurangi biaya perawatan dan memudahkan monitoring terapi pasien KAD.

3.2. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sebagai respon setelah pemberian awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.
2. Terdapat perbedaan kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum dan sesudah regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.
3. Terdapat kesesuaian antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) terhadap pemberian awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain penelitian *observasional prospective* yang datanya diambil secara *time series*.

4.2. Populasi dan Sampel

4.2.1. Populasi Penelitian

- a) Populasi target pada penelitian ini adalah semua pasien diabetes mellitus yang datang ke IGD RSSA.
- b) Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah semua pasien diabetes melitus dengan hiperglikemia (dengan kadar glukosa > 250 mg/dL).

4.2.2. Sampel Penelitian

a. Besar Sampel

Besar sampel minimal dihitung dengan rumus untuk penelitian

korelasi menurut Dahlan (2010), yaitu sebagai berikut:

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

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 $Z\beta=1,28$

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

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

b. 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 Desember 2018 sampai jumlah sampel minimal terpenuhi.

c. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi :

- Semua pasien usia ≥ 18 tahun

- Hiperglikemia KAD (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).

- Kadar kalium normal

- Bersedia ikut dalam penelitian ini dan menandatangani *informed consent*

Kriteria eksklusi :

- Konsumsi alkohol

- Keracunan obat atau cairan kimia (*salisilat, methanol, toluene, ethylene glycol, phenformin, isoniazid, zat besi, paraldehyde*)

- Uremia

- Asidosis laktat (sepsis, gangguan hati, gangguan ginjal)

- Ketoasidosis (pasien alkoholik, kelaparan)

- Diet tinggi lemak

- Puasa dan kelaparan

- Laktasi

- Diet ketogenik

- Pasien KAD rujukan yang sudah mendapatkan terapi insulin

4.3. Variabel Penelitian

Variabel Penelitian

- a. Variabel Bebas : Pemberian terapi insulin sesuai dengan *clinical pathway* KAD di RSSA.

b. Variabel Tergantung :

- kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) sebelum dan sesudah pemberian regulasi awal terapi insulin.
- kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum dan sesudah pemberian regulasi awal terapi insulin.

Definisi operasional

No	Variabel	Definisi	Instrumen	Indikator	Skala
1.	HCO_3 (sebelum)	Kadar HCO_3 yang diperiksa melalui analisa gas darah sebelum pasien mendapatkan terapi di IGD RSSA	Analisa gas darah	mmol/L	Numerik
2.	HCO_3 (sesudah)	Kadar HCO_3 yang diperiksa melalui analisa gas darah setelah pasien mendapatkan terapi insulin dan glukosa darah turun 10% dari gula darah awal di IGD RSSA	Analisa gas darah	mmol/L	Numerik
3.	β -OHB (sebelum)	Kadar β -OHB yang diperiksa melalui <i>POCT</i> sebelum pasien mendapatkan terapi di IGD RSSA	<i>POCT</i>	Mmol/L	Numerik
4.	β -OHB (sesudah)	Kadar β -OHB yang diperiksa melalui <i>POCT</i> setelah pasien mendapatkan terapi insulin dan glukosa darah turun 10% dari gula darah awal di IGD RSSA	<i>POCT</i>	Mmol/L	Numerik
5.	GDA (sebelum)	Kadar GDA yang diperiksa melalui <i>POCT</i> sebelum pasien mendapatkan terapi di IGD RSSA	<i>POCT</i>	mg/dL	Numerik
6.	GDA (sesudah)	Kadar GDA yang diperiksa melalui <i>POCT</i> setelah pasien mendapatkan terapi insulin dan glukosa darah turun 10% dari gula darah awal di IGD RSSA	<i>POCT</i>	mg/dL	Numerik
7.	Delta GDA	Nilai yang didapat setelah GDA (sebelum) dikurangi GDA (sesudah)	<i>POCT</i>	mg/dL	Numerik
8.	Delta Waktu	Waktu yang dibutuhkan untuk GDA turun 10% dari GDA awal masuk	Stopwatch	Jam	Numerik

Keterangan :

- Ketoasidosis diabetikum adalah pasien usia ≥ 18 tahun dengan hiperglikemia, asidosis metabolik, anion gap lebih dari normal > 10 , ketonemia yang datang ke IGD RSSA.
- Hiperglikemia adalah pasien yang datang ke IGD RSSA dengan hasil gula darah sewaktu > 250 mg/dl.
- Asidosis metabolik adalah kondisi dimana pH darah $< 7,35$ dan kadar bikarbonat < 18 yang diperiksa di laboratorium RSSA.
- Ketonemia adalah keton darah kapiler berupa β -OHB yang diukur menggunakan alat ketonmeter *POCT Nova statstrip*, metode enzimatik amperometer dengan menggunakan enzim β -hydroxybutyrate dehydrogenase, dengan nilai minimal 3 mmol/L yang diperiksa di RSSA.
- Anion gap adalah nilai kadar $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ yang diperiksa di laboratorium RSSA
- Untuk analisis kesesuaian menggunakan skala data nominal baik untuk kadar β -OHB dan HCO_3 .

4.4. Bahan, Alat dan Prosedur Penelitian

4.4.1. Bahan

Untuk pengukuran kadar keton β -OHB dan glukosa dalam darah diperoleh dari darah kapiler subyek penelitian sebanyak 0,8 μL . Untuk pengukuran kadar bikarbonat HCO_3 diperlukan darah arteri sebanyak 1,5 ml.

Selain itu juga membutuhkan data rekam medik pasien.

4.4.2. Alat Penelitian

- 1) Alat yang diperlukan untuk pemeriksaan keton darah kapiler : jarum /lancet , pen jarum kapiler, kasa steril, alkohol 70%, sarung tangan, ketonmeter POCT *Nova statstrip*, tes strip keton, stik glukosa, *glukometer POCT Nova statstrip*.
- 2) Alat yang diperlukan untuk pemeriksaan bikarbonat HCO_3 darah : *sput/syringe* heparin, kasa steril, alkohol 70%, sarung tangan

4.4.3. Prosedur Penelitian

Pasien akan diterapi sesuai CP pada KAD. Subyek penelitian diambil sampel darah kapiler, kemudian diperiksa kadar glukosa darah dengan *POCT Nova statstrip*, dan secara bersamaan pasien juga diperiksa kadar β -*hydroxybutyrate* (β -*OHB*) dengan ketonmeter *POCT Nova statstrip*. Pasien juga diambil sampel darah arteri kemudian diperiksa kadar bikarbonat (HCO_3). Sampel darah kapiler β -*hydroxybutyrate* (β -*OHB*) dan kadar bikarbonat (HCO_3) akan diambil pada saat awal pasien datang dan pada saat glukosa pasien turun minimal 10% dari nilai glukosa awal setelah regulasi awal insulin.

4.4.3.1. 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 H₂O + 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 HCO₃ 3mmol/L/jam, penurunan glukosa 50 mg/dL/jam, jika tidak sesuai maka naikkan insulin 1 unit/jam. Jika glukosa ≤ 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.

4.4.3.2. Prosedur Pengambilan Darah Kapiler

1. Siapkan peralatan yang akan digunakan : sarung tangan, kasa steril, kapas alkohol 70%, lanset/jarum steril, pen jarum, lakukan standar kewaspadaan *universal*.
2. Lakukan inspeksi pada daerah yang akan diambil, pilih daerah yang tidak sianosis, dingin atau bengkak.
3. 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.
4. Siapkan jarum ke dalam pen
5. Pegang jari pasien bersihkan dengan alkohol kemudian lakukan penusukan.
6. Hapus tetes pertama pada kasa steril
7. Lakukan pemeriksaan dengan strip *POCT*

4.4.3.3. Prosedur Pemeriksaan Keton Darah Kapiler (β -OHB) dengan

Ketonmeter *POCT Nova Statstrip* :

1. Untuk memulai pemeriksaan, angkat alat dari *docking* dan tekan *OK* atau *login*.
2. Perhatikan perintah pada setiap sisi atas kiri alat. masukkan operator ID berupa angka/*PIN user*.
3. Untuk memulai pemeriksaan pilih menu keton dan tekan *accept*.
4. Masukkan angka lot strip keton (β -OHB) dengan menekan angka atau tekan *scan* bila dengan *barcode*.

5. Masukkan ID pasien/No RM dengan tekan *scan* bila menggunakan *barcode*, lalu tekan *OK* atau *accept*.
6. Masukkan ujung strip keton (β -*OHB*) yang berwarna ke-emasan pada alat.
7. Lakukan pengambilan darah kapiler.
8. Teteskan sampel darah sekitar 0,8 μ L dan tunggu beberapa detik. Posisikan alat harus lebih rendah dari posisi sampel darah.
9. Hasil pengukuran akan muncul pada display dalam 10 detik dan tekan *OK* atau *accept* dan tarik strip jangan tekan *reject*.
10. Bila pemeriksaan akan diteruskan, maka dilakukan seperti no. 3 s/d 8.

4.4.3.4. Prosedur Pemeriksaan Kadar Glukosa Kapiler dengan *Glukometer*

POCT Nova Statstrip

1. Untuk memulai pemeriksaan, angkat alat dari *docking* dan tekan *OK* atau *login*.
2. Perhatikan perintah pada setiap sisi atas kiri alat. masukkan operator ID berupa angka/*PIN user*.
3. Untuk memulai pemeriksaan pilih menu keton dan tekan *accept*.
4. Masukkan angka lot strip glukosa dengan menekan angka atau tekan *scan* bila dengan *barcode*.
5. Masukkan ID pasien/No RM dengan tekan *scan* bila menggunakan *barcode*, lalu tekan *OK* atau *accept*.
6. Masukkan ujung strip glukosa yang berwarna ke-emasan pada alat.
7. Lakukan pengambilan darah kapiler.

8. Teteskan sampel darah sekitar 0,8 μL dan tunggu beberapa detik. Posisikan alat harus lebih rendah dari posisi sampel darah.
9. Hasil pengukuran akan muncul pada layar dalam 10 detik dan tekan *OK* atau *accept* dan tarik strip jangan tekan *reject*.
10. Bila pemeriksaan akan diteruskan, maka dilakukan seperti no. 3 s/d 8.

4.4.3.5. Prosedur Pemeriksaan Kadar Bikarbonat (HCO_3) dengan Novaphox

HCO_3

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

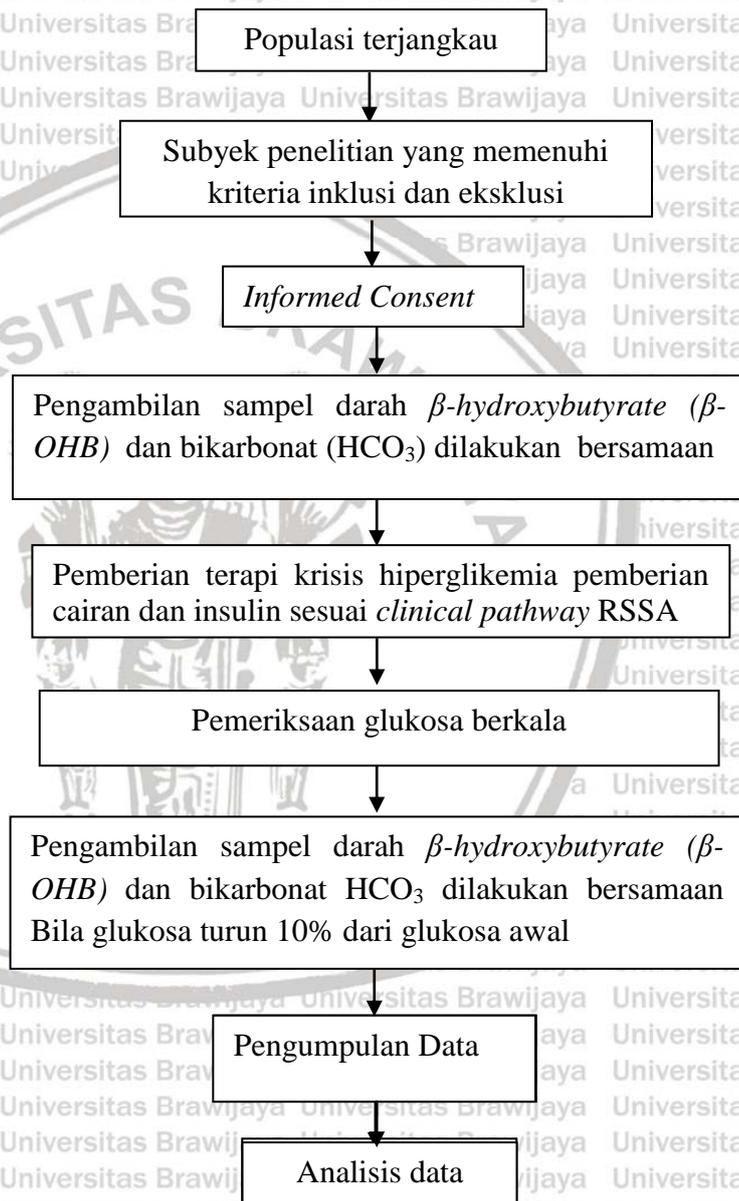
4.5. Tempat dan Waktu penelitian

Pengambilan sampel dilakukan di IGD RSSA. Untuk pemeriksaan kadar $\beta\text{-OHB}$, kadar HCO_3 , glukosa kapiler dilakukan *bedside* pasien. Penelitian

dimulai setelah mendapat persetujuan komite etik RSSA, dalam kurun waktu Juli 2018 – Desember 2018.

4.6. Alur Penelitian

Alur penelitian dapat dijelaskan melalui bagan berikut:



4.7. 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*.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Berikut ini adalah hasil analisis data penelitian terhadap pasien dengan KAD yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan dan bertujuan untuk menganalisis korelasi antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) pada awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum. Pengambilan data dilakukan selama 6 bulan pada periode bulan Juli 2018 – Desember 2018 di Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Setiap pasien yang dicurigai ketoasidosis diabetikum (pasien usia ≥ 18 tahun dengan hiperglikemia, asidosis metabolik, anion gap lebih dari normal > 10 , ketonemia) yang datang ke IGD RSSA akan diterapi sesuai CP. Subyek penelitian diambil sampel darah kapiler, kemudian diperiksa kadar glukosa dengan *POCT Nova statstrip*, dan secara bersamaan pasien juga diperiksa kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dengan ketonmeter *POCT Nova statstrip*. Pasien juga diambil sampel darah arteri kemudian diperiksa kadar bikarbonat (HCO_3). Sampel darah kapiler β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) akan diambil pada saat awal pasien datang dan pada saat glukosa pasien turun minimal 10% dari nilai glukosa awal setelah regulasi awal insulin. *Informed consent* dan pernyataan persetujuan untuk diambil data sebagai penelitian dilakukan terhadap seluruh sampel penelitian yaitu keluarga pasien KAD sesuai dengan kaidah etik yang ada. Total ada 15 pasien KAD yang sesuai dengan kriteria inklusi dan

eksklusi yang diambil sebagai sampel penelitian, sedangkan 3 pasien dieksklusi karena data tidak lengkap.

5.1. Karakteristik Pasien Penelitian

Karakteristik pasien pada penelitian ini mencakup jenis kelamin dan kelompok umur, digambarkan pada tabel berikut ini :

Tabel 4. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah	(%)
Jenis Kelamin :		
Laki – laki	6	40
Perempuan	9	60
Kelompok Usia :		
18 – 30	0	0
31 – 45	7	46,67
46 – 60	4	26,67
≥ 61	4	26,67

Keterangan : karakteristik pasien dibagi dalam 2 kelompok besar, jenis kelamin dan usia

Karakteristik pasien pada penelitian ini mencakup jenis kelamin dan kelompok umur. Pada penelitian ini, jumlah pasien yang berjenis kelamin laki-laki mencapai 40% (6 orang) dan pasien perempuan mencapai 60% (9 orang).

Mayoritas pasien berada dalam kelompok umur interval 31 - 45, diikuti oleh kelompok umur 46 – 60 dan ≥ 61 sebesar 26,67%.

5.2. Ukuran Sentral Tendensi

Seluruh variabel dapat diukur mean, standar deviasi, median, nilai maksimum dan nilai minimum, digambarkan pada tabel berikut ini :

Tabel 5. Ukuran Sentral Tendensi

Variabel	Mean	SD	Median	Min	Max
HCO ₃ (sebelum)	6,467	3,5310	4,600	2,4	13,3
HCO ₃ (sesudah)	9,360	4,7933	9,400	3,7	21,7
β -OHB (sebelum)	5,207	1,4385	5,300	3,1	7,0
β -OHB (sesudah)	3,787	1,9075	4,200	0,4	7,0
GDA (sebelum)	569,33	113,215	570,000	406	849
GDA (sesudah)	446,80	111,489	431,000	283	729
DeltaGDA	122,53	38,139	114,000	75	190
DeltaWaktu	4,233	1,2010	4,200	2,6	6,9

Keterangan : variabel : objek dari penelitian, mean : nilai rata – rata, SD : standar deviasi, Median : nilai tengah, max : maximum, min : minimum

5.3. Distribusi data

Distribusi data pada penelitian ini digambarkan pada tabel berikut ini :

Tabel 6. Data distribusi *Saphiro-Wilk*

Variabel	Statistik	dF	Sig
HCO ₃ (sebelum)	0,891	15	0,069
HCO ₃ (sesudah)	0,895	15	0,081
β -OHB (sebelum)	0,901	15	0,100
β -OHB (sesudah)	0,967	15	0,817
GDA (sebelum)	0,948	15	0,500
GDA (sesudah)	0,927	15	0,246
DeltaGDA	0,899	15	0,091
DeltaWaktu	0,961	15	0,705

Keterangan : Statistik, dF, Sig : signifikan

Distribusi data pada penelitian ini adalah distribusi normal, karena data hanya sedikit data dinilai dengan *Saphiro-Wilk*. Didapatkan data HCO_3 (sebelum) tidak signifikan, kemudian data HCO_3 (sebelum) ditransformasi dan hasilnya berupa distribusi normal.

5.4. Korelasi $\text{HCO}_3 - \beta\text{-OHB}$ Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi

Awal Insulin dan Korelasi Delta GDA dan Delta Waktu Setelah Regulasi

Awal Insulin

Berikut tabel analisis korelasi pada penelitian ini :

Tabel 7. Korelasi variabel dengan uji *Pearson*

Variabel	r	p	N
$\text{HCO}_3 - \beta\text{-OHB}$ (sebelum)	- 0,360	0,188	15
$\text{HCO}_3 - \beta\text{-OHB}$ (sesudah)	- 0,628	0,012	15
Delta GDA – Delta Waktu	0,133	0,636	15

Keterangan : r : korelasi pearson, p : signifikan, N : jumlah variabel

5.4.1. Korelasi HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ sebelum regulasi awal insulin

Data memenuhi uji linieritas berdistribusi normal, maka analisis korelasi menggunakan korelasi *Pearson*. Dari perhitungan analisis data didapatkan korelasi yang tidak signifikan antara HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ sebelum regulasi awal insulin dengan nilai $p = 0,188$ dan $r = - 0,360$.

5.4.2. Korelasi HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ Sesudah Regulasi Awal Insulin

Data memenuhi uji linieritas dan berdistribusi normal, maka analisis korelasi menggunakan *Pearson*. Dari perhitungan analisis data menggunakan uji

Pearson didapatkan ada korelasi antara HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ setelah regulasi awal insulin dengan nilai $p = 0,012$ dengan kekuatan korelasi yang kuat $r = -0,628$.

5.4.3. Korelasi Delta GDA dan Delta Waktu Sesudah Regulasi Awal Insulin

Data memenuhi uji linieritas dan berdistribusi normal, maka analisis korelasi menggunakan *Pearson*. Dari perhitungan analisis data menggunakan uji *Pearson* didapatkan ada korelasi yang tidak signifikan antara delta GDA dan delta waktu dengan nilai $p = 0,636$ dan $r = 0,133$.

5.5. Analisis Perbedaan Kadar HCO_3 , $\beta\text{-OHB}$, GDA Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin

Analisis perbedaan kadar HCO_3 , $\beta\text{-OHB}$, GDA sebelum dan setelah pemberian regulasi awal insulin digambarkan pada tabel berikut ini :

Tabel 8. Analisis perbedaan kadar variabel sebelum dan sesudah pemberian awal insulin dengan uji *Paired T-test*

Variabel	p
HCO_3 sebelum – sesudah	0,001
$\beta\text{-OHB}$ sebelum – sesudah	0,015
GDA sebelum – sesudah	0,000

Keterangan : p : signifikan

5.5.1. Analisis Perbedaan Kadar HCO_3 Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin

Dari data penelitian, analisis perbedaan kadar HCO_3 sebelum dan sesudah pemberian regulasi awal insulin dengan menggunakan uji *Paired T-test* didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,001$.

5.5.2. Analisis Perbedaan Kadar β -OHB Sebelum dan Sesudah Pemberian

Regulasi Awal Insulin

Dari data penelitian, analisis perbedaan kadar β -OHB sebelum dan sesudah pemberian regulasi awal insulin dengan menggunakan uji *Paired T – test* didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,015$.

5.5.3. Analisis Perbedaan Kadar GDA Sebelum dan Sesudah Pemberian

Regulasi Awal Insulin

Dari data penelitian, analisis perbedaan kadar GDA sebelum dan sesudah pemberian regulasi awal insulin dengan menggunakan uji *Paired T – test* didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,000$.

5.6. Analisis Kesesuaian Perubahan Kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan Kadar Bikarbonat (HCO_3) Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin

Berikut adalah tabel analisis kesesuaian perubahan kadar β -OHB dan HCO_3 setelah pemberian regulasi awal insulin :

Tabel 9. Analisis kesesuaian perubahan kadar β -OHB dan HCO_3 sesudah pemberian regulasi awal insulin diuji dengan uji *Mc. Nemar*

	β -OHB	
	Baik	Buruk
HCO_3		
Baik	12	3
Buruk	0	0
<hr/>		
$\text{HCO}_3 - \beta$ -OHB		
N	15	
Sig	0,250 ^b	

Untuk kepentingan analisis, data numerik dari kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) diubah menjadi data kategorik berupa baik dan buruk. Baik berupa adanya penurunan nilai kadar dari nilai sebelum pemberian insulin, dan buruk berupa nilai kadar yang tetap atau naik dari nilai sebelum pemberian insulin. Dari data penelitian analisis kesesuaian perubahan kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sesudah pemberian regulasi awal insulin diuji dengan uji *Mc. Nemar* didapatkan kesesuaian dengan nilai $p = 0,250$.



BAB VI PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD dr. Saiful Anwar

Malang didapatkan jumlah pasien sebagai sampel penelitian sebanyak 15 pasien.

Dari 15 pasien tersebut, didapatkan pasien berjenis kelamin perempuan lebih banyak dibandingkan dengan jenis kelamin laki – laki. Pasien berjenis kelamin

perempuan dengan persentase 60% sedangkan pasien berjenis kelamin laki – laki

dengan jumlah persentase 40%. Menurut penelitian multisenter Fritsch dkk di

Eropa, didapatkan insiden KAD secara signifikan lebih tinggi pada pasien

perempuan. Sedangkan data epidemiologis di Amerika Serikat menunjukkan

bahwa 50% pasien KAD adalah perempuan, dengan latar belakang migran

(Westerberg, 2013). Perempuan lebih beresiko untuk terkena diabetes karena

secara fisik perempuan memiliki peluang untuk mengalami peningkatan indeks

masa tubuh yang beresiko menjadi obesitas. Orang yang mengalami obesitas

mempunyai masukan kalori yang lebih besar, sehingga sel beta pankreas akan

mengalami kelelahan dan tidak mampu untuk memproduksi insulin yang adekuat

dalam mengimbangi pemasukan kalori dalam tubuh, sehingga kadar glukosa

dalam darah meningkat (Kaban, 2007). Laki – laki cenderung melakukan aktivitas

fisik dan olahraga secara teratur dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan

karena laki – laki memiliki fisik dan kekuatan otot yang lebih besar dibandingkan

perempuan (Ortiz *et al.*, 2010).

Usia pasien KAD yang didapatkan dari hasil penelitian ini yaitu antara rentang usia 35 tahun sampai dengan 80 tahun. Mayoritas pasien berada dalam kelompok umur interval 31 – 45 dengan persentase 46,67% , diikuti oleh kelompok umur 46 – 60 dan ≥ 61 dengan persentase 26,67%. KAD sering dijumpai pada usia muda, tetapi dapat terjadi pada semua usia dan bahkan pada usia yang ekstrim. Pada penelitian terhadap 4807 episode KAD didapatkan frekuensi > 70 tahun adalah 14%, usia 51 – 70 tahun adalah 23%, usia 30 – 50 tahun 27%, usia < 30 tahun 36% (Westerberg, 2013).

Dari data deskriptif sampel, untuk pengukuran sentral tendensi didapatkan HCO_3 (sebelum) dengan mean 6,467 (SD 3,5310). HCO_3 (sesudah) dengan mean 9,360 (SD 4,7933). $\beta\text{-OHB}$ (sebelum) didapatkan nilai mean > 3 yaitu dengan mean 5,207 (SD 1,4385). $\beta\text{-OHB}$ (sesudah) mean 3,787 (SD 1,9075). GDA (sebelum) mean 569,33 (SD 113,215). GDA(sesudah) mean 446,80 (SD 111,489). Delta GDA mean 122,53 (SD 38,139). Delta waktu mean 4,233 (SD 1,2010).

6.1. Korelasi HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ Sebelum dan Sesudah Regulasi Awal

Insulin.

Pada penelitian ini dari total 15 sampel yang ada dengan perhitungan analisis data menggunakan uji *Pearson* didapatkan korelasi yang tidak signifikan antara HCO_3 dan $\beta\text{-OHB}$ sebelum regulasi insulin dengan nilai $p = 0,188$ dan $r = -0,360$. Sedangkan analisis data dengan menggunakan uji *Pearson* antara HCO_3

dan β -*OHB* sesudah regulasi insulin didapatkan ada korelasi yang signifikan dengan nilai $p = 0,012$ dengan $r = -0,628$.

Pada kondisi awal KAD sebelum mendapatkan terapi, pasien dalam keadaan asidosis metabolik yang disebabkan oleh proses ketogenesis akibat kekurangan insulin, dari data penelitian ini menunjukkan, bahwa HCO_3 dan β -*OHB* sebelum pemberian insulin berkorelasi namun tidak signifikan. Tujuan terapi pada pasien KAD adalah untuk menurunkan ketogenesis. Penurunan ketogenesis nantinya akan diikuti oleh resolusi kondisi asidosis sebagai akibatnya (Wallace & Matthews, 2004).

Pada penelitian lain juga disebutkan pasien dengan KAD didapatkan adanya korelasi yang signifikan antara β -*OHB* dan bikarbonat, penurunan kadar β -*OHB* diikuti oleh peningkatan kadar bikarbonat dengan $r = -0,24139$ dan $p = 0,0161$. Penelitian ini menunjukkan bahwa selama terapi KAD, kapiler ketonemia berhubungan langsung dengan keparahan asidosis dan kadar serum bikarbonat dan pH, sesuai dengan pengamatan penulis lain. Pengukuran kadar keton kapiler memungkinkan penilaian kondisi metabolisme pasien secara langsung, dan juga merupakan parameter diagnostik utama untuk memulai pengobatan dekompensasi ketoasidosis (Rodriguez-Merchan *et al.*, 2011). Hal ini sesuai dengan data dari penelitian ini menunjukkan HCO_3 dan β -*OHB* mempunyai korelasi sesudah pemberian insulin.

6.2. Analisis Perbedaan Kadar HCO_3 , β -*OHB*, GDA Sebelum dan Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin

Dari data penelitian analisis perbedaan kadar HCO_3 (sebelum) dan HCO_3 (sesudah) dengan menggunakan uji *Paired T – test* didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,001$. Analisis perbedaan kadar β -*OHB* (sebelum) dan β -*OHB* (sesudah) menggunakan uji *Paired T – test* didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,015$. Hasil analisis perbedaan kadar GDA (sebelum) dan GDA (sesudah) menggunakan uji *Paired T – test* didapatkan perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = 0,000$.

Fungsi insulin meliputi penyimpanan energi dan metabolisme terutama di jaringan hati, adipose dan otot rangka. Insulin bekerja pada hati untuk pengambilan glukosa dan dikonversi menjadi glikogen serta menghambat kerusakan glikogen (glikogenolisis) dan menekan glukoneogenesis. Efek dari mekanisme ini adalah untuk penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen. Insulin meningkatkan lipogenesis pada hati dan sel adiposa dengan cara memproduksi trigliserida dari asam lemak bebas dan gliserol dan juga sebagai inhibitor pemecahan trigliserida. Insulin merangsang penyerapan asam amino ke sel otot dengan penggabungan selanjutnya menjadi protein otot sekaligus mencegah pelepasan asam amino dari otot dan hepar sebagai sumber protein. Penurunan kadar insulin mengakibatkan hiperglikemia, ketika sel beta pankreas ada, hiperglikemia dapat memicu peningkatan dalam insulin dan kembali ke konsentrasi glukosa normal. Seiring dengan proses penyakitnya, hiperglikemia tidak dapat lagi memicu peningkatan aktivitas insulin. Meskipun ada peningkatan

glukosa intravaskular, tidak adanya insulin, sel tidak dapat menggunakan glukosa sebagai sumber bahan bakar. Tubuh merespon hal tersebut dengan memecah protein dan adipose untuk menghasilkan bahan bakar intraseluler yang bisa digunakan. Tubuh kehilangan efek fisiologis normal insulin menyebabkan sekresi hormon katabolisme (*counterregulatory*) dan mengakibatkan hiperglikemia dan ketonemia (Jalili & Niroomand, 2016).

Pemberian insulin dapat memperbaiki keadaan ketogenesis dan asidosis metabolik. Bila ketogenesis menurun, maka keadaan asidosis metabolik pada pasien akan membaik. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang didapat kadar HCO_3^- , $\beta\text{-OHB}$, GDA sebelum dan sesudah pemberian regulasi awal insulin terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p = < 0,05$.

6.3. Korelasi Delta GDA dan Delta Waktu Setelah Regulasi Awal Insulin

Data penelitian dengan menggunakan perhitungan analisis data menggunakan uji *Pearson* didapatkan korelasi yang tidak signifikan antara delta GDA dan delta waktu dengan nilai $p = 0,636$ dan $r = 0,133$. Pada penelitian ini, kadar $\beta\text{-hydroxybutyrate}$ ($\beta\text{-OHB}$), bikarbonat (HCO_3^-) dan GDA awal sebelum masuk insulin bervariasi. Kemudian banyak faktor yang mempengaruhi kondisi pasien, seperti yang disebutkan pada tinjauan pustaka kondisi asidosis metabolik dan ketogenesis bisa terjadi pada pasien selain KAD. Pada penelitian ini faktor eksklusi dipersempit karena untuk kemudahan pengambilan data.

6.4. Analisis Keseuaian Perubahan Kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan Kadar Bikarbonat (HCO_3) Sesudah Pemberian Regulasi Awal Insulin

Dari data penelitian analisis keseuaian dengan uji *Mc. Nemar* didapatkan nilai $p = > 0,05$ yang berarti tidak ada beda (sesuai) antara perubahan kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sesudah pemberian regulasi awal insulin. Hal ini sesuai dengan teori, pemberian insulin akan menyebabkan penurunan ketogenesis nantinya akan diikuti oleh kondisi asidosis metabolik yang menurun sebagai akibatnya (Wallace & Matthews, 2004).

Hasil dari penelitian ini, nilai mean dari β -hydroxybutyrate (β -OHB) sebelum regulasi insulin adalah 5,207 dan mengalami perbaikan sesudah diberi insulin mean β -hydroxybutyrate (β -OHB) menjadi 3,787. Hal tersebut sesuai dengan nilai kadar bikarbonat (HCO_3) yang juga mengalami perbaikan dari 6,467 (mean HCO_3 sebelum) menjadi 9,360 (HCO_3 sesudah).

BAB VII

KESIMPULAN dan SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan :

1. Terdapat korelasi yang signifikan antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sesudah pemberian awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.
2. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) sebelum dan sesudah regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.
3. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum dan sesudah regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.
4. Terdapat kesesuaian antara kadar β -hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sesudah pemberian awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum.

7.2. Saran

Pemeriksaan keton darah kapiler β -hydroxybutyrate (β -OHB) direkomendasikan untuk diagnostik (menggantikan pemeriksaan urine acetoacetate) dan monitoring terapi pada pasien ketoasidosis diabetikum. Diharapkan setelah adanya penelitian ini, pasien dengan hiperglikemia yang datang ke IGD RSUD dr. Saiful Anwar dapat dilakukan pemeriksaan keton darah kapiler β -hydroxybutyrate (β -OHB) untuk diagnosis dan monitoring terapi pada pasien

ketoasidosis diabetikum. Pengukuran keton darah kapiler memberikan peningkatan dalam manajemen KAD dalam kondisi darurat, teknik pengambilan lebih mudah digunakan karena lebih tidak invasif daripada pengukuran analisa gas darah, hasil lebih cepat keluar dan memungkinkan untuk pemantauan setiap jam dari kondisi pasien. Pengukuran keton darah kapiler juga lebih efisien dari segi biaya dibandingkan dengan analisa gas darah. Sehingga dengan pengukuran keton darah kapiler mengurangi biaya perawatan, mempersingkat waktu pemeriksaan dan lebih meningkatkan kenyamanan pasien.

7.3 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini kriteria eksklusi dipersempit karena adanya kesulitan dalam pengambilan data. Pada penelitian ini juga didapatkan keberagaman nilai β -hydroxybutyrate (β -OHB), bikarbonat (HCO_3), gula darah sewaktu pada saat pasien datang. Untuk kedepannya disarankan melakukan penelitian lebih lanjut dengan kriteria eksklusi yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

Abbott Diabetes Care Inc. Clinical. 2006, 'Evaluation of a faster, smaller sample volume blood β -ketone test strip', *Diabetes Care*, pp. 1-12.

Aitkenhead, H, Marwaha, K, Evans, S. 2010, 'Assessment of the performance of handheld POCT sensors for measuring 3 – hydroxybutyrate', Poster Presentation, Presented at the 23rd AACC International Symposium Critical and Point of Care Testing September 22-25, 2010, Boston, MA, USA.

Arora, S, Henderson, SO, Long, T, Menchine, M. 2011, 'Diagnostic accuracy of point-of-care testing for diabetic ketoacidosis at emergency-department triage: {beta}- hydroxybutyrate versus the urine dipstick', *Diabetes Care*, vol. 34, pp. 852-4.

Arthamin, MZ, Fatonah, S. 2015, 'Standar Prosedur Operasional Pengambilan Darah Arteri Rumah Sakit dr. Saiful Anwar'.

Brooke, J, Stiell, M, Ojo, O. 2016, 'Evaluation of the accuracy of capillary hydroxybutyrate measurement compare with other measurements in the diagnosis of diabetic ketoacidosis : a systematic review', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 13, pp. 837-46.

Cefalu, WT. 2017, 'Standars Of Medical Care In Diabetes'. *Diabetes Care*, vol. 40.

Coetzee, A, Hoffmann, M, Ascott-Evans, BH. 2015, 'The role of point of care blood testing for ketones in the diagnosis of diabetic ketoacidosis', *South African Medical Journal*, vol. 105, pp. 756-9.

Foster, JR, Morrison, G, Fraser, DD. 2011, 'Diabetic ketoacidosis-associated stroke in children and youth', *Stroke Research and Treatment*, vol. 2011, pp. 1-12.

Gosmanov, AR, Gosmanova, EO, Cannon, DE. 2014, 'Management of Adult diabetic ketoacidosis', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, vol. 7, pp. 255-64.

Gotera, W, Budiayasa, DGA. 2010, 'Penatalaksanaan ketoasidosis diabetik (KAD)', *J Peny Dalam*, vol. 11, pp. 126-38

Guthrie, P. 2011, 'Beta hydroxybutyrate - a better test for ketosis', *Michigan*

Society for Clinical Laboratory Science, vol. 23, no. 2, pp. 3-4

Jalili, M, Niroomand, M. 2016, 'Type 2 Diabetes Mellitus', in J Tintinalli (ed.), *Tintinalli's Emergency Medicine : A Comprehensive Study Guide*, 8 edn, Mc Graw Hill Education, United States, pp. 1445-69.

Kaban, S. 2007, 'Diabetes mellitus tipe 2 di kota sibolga tahun 2005', *Majalah Kedokteran Nusantara*, vol.40, no. 2, pp. 119-28.

Kitabchi, A, Umpierrez, G, Miles, J, Fisher, JN. 2009, 'Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes', *Diabetes Care*, vol. 32, pp. 1335-43.

Kost, GJ. 2002, *Principles and Practice of Point-of-Care Testing*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Maletkovic, J, Drexler, A. 2013, 'Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state', *Endocrinol Metab Clin N Am*, vol. 42, pp. 677-95.

Maloney, GE, Glauser, JM. 2018, 'Diabetes Mellitus and Disorders of Glucose Homeostasis', in RM Walls (ed.), *Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*, 9 edn, Elsevier Inc., Philadelphia, pp. 1533-47.

Manning, P, Leong, B, Ling, GE. 2015, 'Acid Base Emergencies', in S Ooi (ed.), *Guide to the Essentials in Emergency Medicine*, 2 edn, McGraw-Hill Education, Singapore, pp. 382-91.

Nova Biomedical. Nova StatStrip® Glucose Ketone Meters Provide Added Value. Available from URL : shop.menarinidiagnostics.se/files/downloads/STAT_STRIP_GluKet_Eng.pdf.

Ortiz, I, Cabriales, E, Gonzales, J, Meza, M. 2010, 'Self-care behaviours and health indicators in adults with type 2 diabetes', *Rev Lat Am Enfermagem*, vol. 18, pp. 675-80.

Perelas, A. 2015, 'Beta-Hydroxybutirate'. Available from URL : <http://emedicine.medscape.com/article/2087381-overview#a4>.

Powers, AC. 2015. 'Diabetes Mellitus: Management and Therapies', in DL Kasper(ed.), *Harrison's Principles Of Internal Medicine*, 19 edn, Mc Graw Hill Education, New York, pp. 2407-30.

Rodriguez-Merchan, B, Casteras, A, Domingo, E, Novoa FJ, Lopez, Y, Cabezas-Agricola, JM, Rivero, T, Parramon M, Mesa, J. 2011, 'Capillary beta-

hydroxybutyrate determination for monitoring diabetic ketoacidosis', *Endocrinol Nutricion*, vol. 58, pp. 347-52.

Rudijanto, A, Arsana, PM, Sasiarini, L, Rosandi, R. 2015, 'Clinical pathway ketoasidosis diabetikum Rumah Sakit dr. Saiful Anwar'.

Sefedini, E, Prasek, M, Metelko, Z, Novak, B, Pinter, Z. 2008, 'Use Of capillary β -Hydroxy-butyrate for the diagnosis of diabetic ketoacidosis at emergency room: our one-year experience', *Diabetologia Croatica*, vol. 37, pp. 73-8.

Sheikh-Ali, M, Karon, BS, Basu, A, Kudva, YC, Muller, LA, Xu, J, Schwenk, WF, Miles, JM. 2008, 'Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis', *Diabetes Care*, vol. 31, no. 4, pp. 643-7.

Soelistijo, SA. 2015, *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Indonesia*, PB. PERKENI.

Wallace, TM, Matthews, DR. 2004, 'Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis'. *Quarterly Journal of Medicine* 97: 773-80.

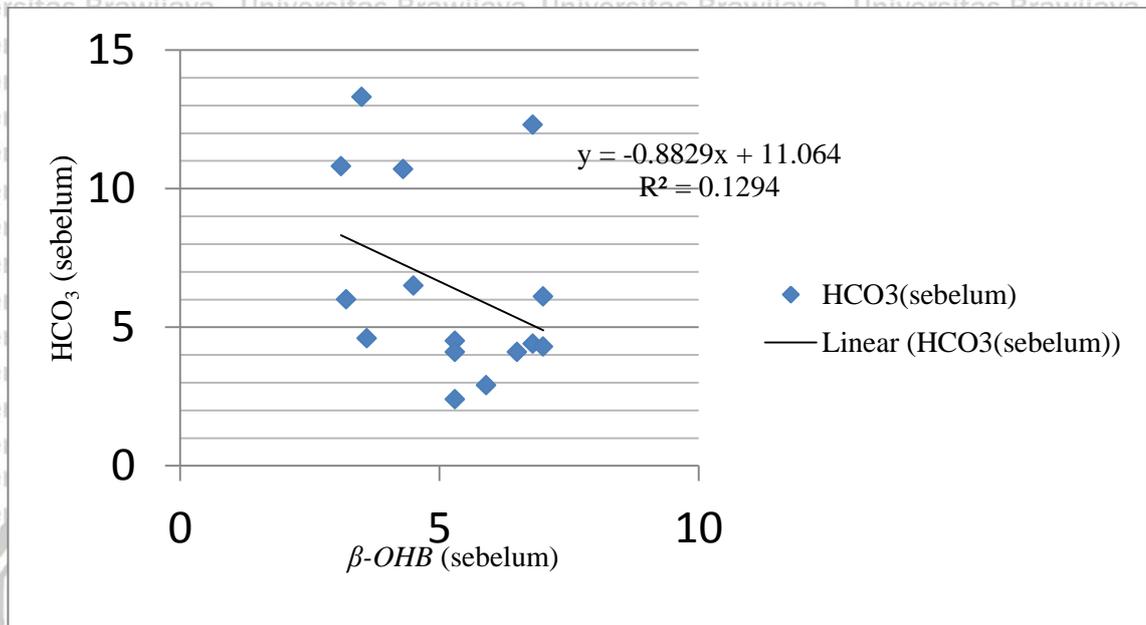
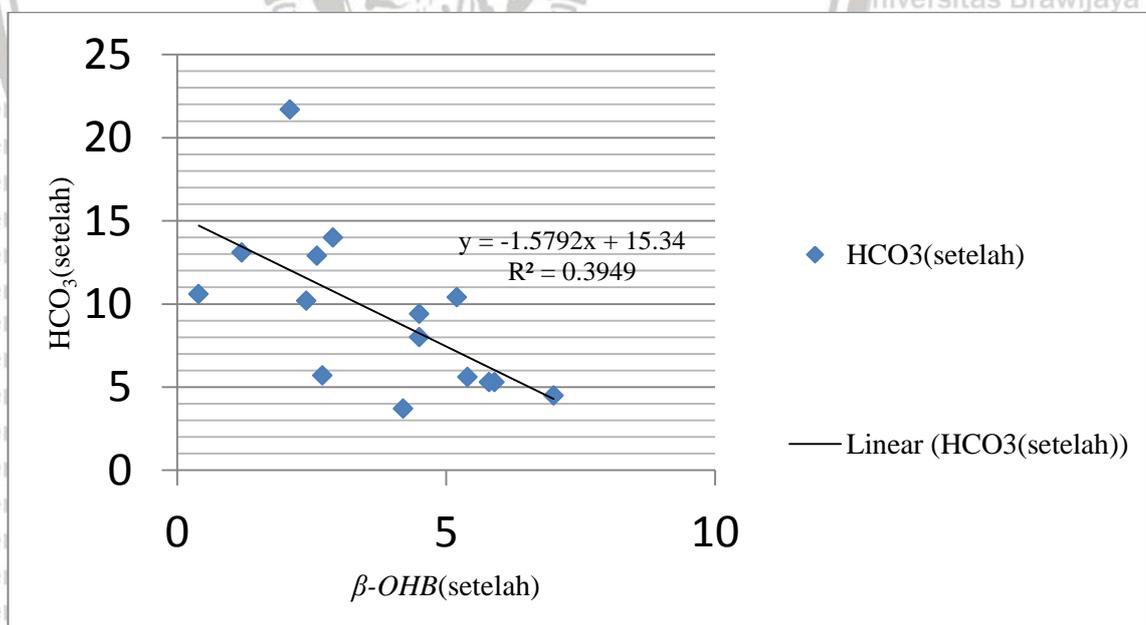
Westerberg, DP. 2013, 'Diabetic ketoacidosis : evaluation & treatment', *American Family Physician*, vol. 87, pp. 337-436.

Widijanti, A, Fatonah, S. 2014, 'Ketepatan dan ketelitian pengukuran glukosa darah dengan glukosameter nova statstrip', *Medika*, vol. 35, no.1, pp. 12-5.

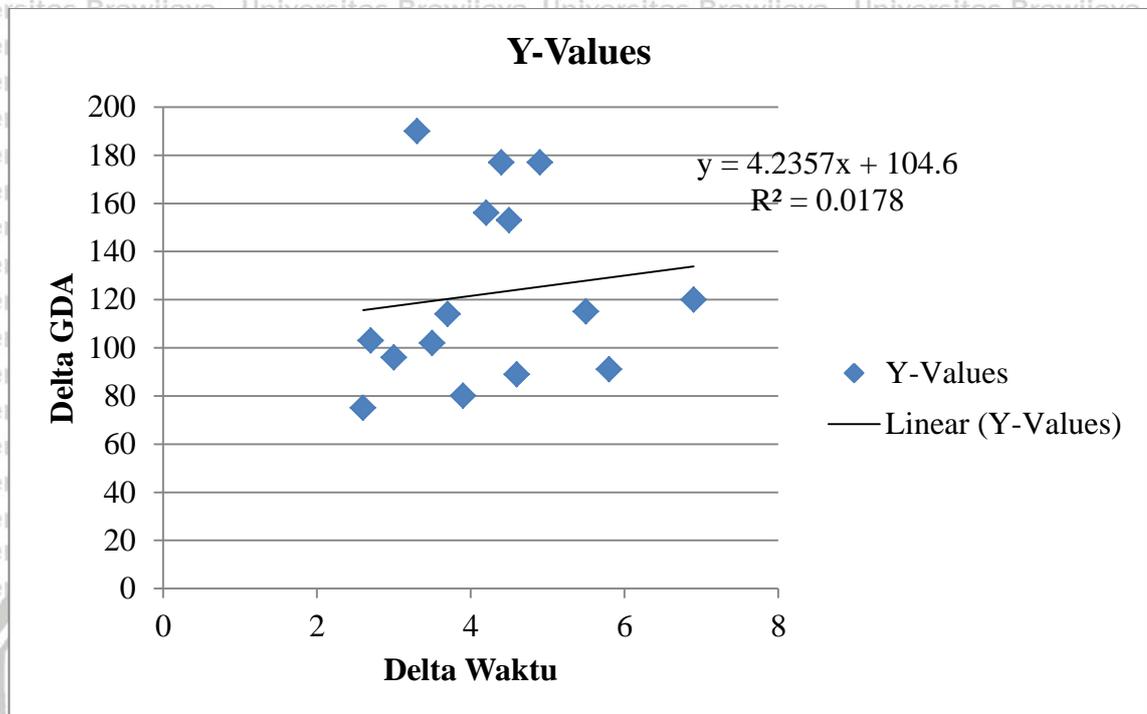
Widijanti, A, Sutrisnani, CS. 2015, 'Standar prosedur operasional pemeriksaan gula darah menggunakan alat glukosameter Rumah Sakit dr. Saiful Anwar'.

Widijanti, A, Sutrisnani, CS. 2017, 'Standar prosedur operasional pemeriksaan keton menggunakan alat ketonmeter Rumah Sakit dr. Saiful Anwar'.

LAMPIRAN

Gambar 5. Uji linieritas HCO_3^- - $\beta\text{-OHB}$ sebelum pemberian regulasi awal insulinGambar 6. Uji linieritas HCO_3^- - $\beta\text{-OHB}$ setelah pemberian regulasi awal insulin

Gambar 7. Uji linieritas Delta GDA dan Delta waktu setelah pemberian regulasi awal insulin



Tabel 10. Data Pasien

No	Nama	JK	Usia	HCO ₃ (sebelum)	HCO ₃ (setelah)	β -OHB (sebelum)	β -OHB (setelah)	GDA (sebelum)	GDA (setelah)	Delta GDA	Delta Waktu
1	Busani	P	45	4.6	5.7	3.6	2.7	690	588	102	3,5
2	Slamet Subur	L	47	4.5	9.4	5.3	4.5	468	372	96	3
3	Suliswati	P	38	4.1	10.4	5.3	5.2	608	431	177	4,4
4	Lestari Ningsih	P	48	4.4	5.3	6.8	5.9	849	729	120	6,9
5	Ide Herminarti	P	62	6.5	8	4.5	4.5	558	402	156	4,2
6	Akhmad Prihanto	L	49	13.3	14	3.5	2.9	406	315	91	5,8
7	Rijamah	P	62	6	10.2	3.2	2.4	580	403	177	4,9
8	Kartini	P	80	10.7	13.1	4.3	1.2	653	463	190	3,3
9	Umaiyah	P	43	2.4	5.3	5.3	5.8	535	432	103	2,7
10	Yulianto	L	35	2.9	3.7	5.9	4.2	637	548	89	4,6
11	Sukatemi	P	68	4.3	5.6	7	5.4	570	490	80	3,9
12	Suwarni	P	37	12.3	21.7	6.8	2.1	436	283	153	4,5
13	Agus Supriono	L	38	10.8	12.9	3.1	2.6	513	399	114	3,7
14	Sumadi	L	52	6.1	10.6	7	0.4	586	471	115	5,5
15	Moch Djalalus S	L	44	4.1	4.5	6.5	7	451	376	75	2,6

Keterangan : JK : Jenis Kelamin, GDA : Gula Darah Acak

**Kuesioner Korelasi Antara Kadar β -hydroxybutirate (β -OHB) dan Kadar
Bikarbonat pada Awal Regulasi Gula Darah Pasien Ketoasidosis Diabetikum di
RSUD dr. Saiful Anwar**

Kriteria inklusi :

- Usia ≥ 18 tahun
- Kadar glukosa / gula darah > 250 mg/dL
- Asidosis metabolik (pH $< 7,35$; $\text{HCO}_3^- < 18$)
- Anion Gap > 10 , (anion gap = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$)
- Kadar keton β -OHB ≥ 3
- Kadar kalium normal ($3,5 - 5$ mmol/L)

Pertanyaan terhadap pasien atau keluarga pasien

Nama pasien/ No. RM :

Usia pasien:

Alamat – Lingkungan rumah pasien:

Pekerjaan pasien:

1. Apakah pasien mengkonsumsi alkohol ?
 - Ya Tidak
2. Adakah obat yang dikonsumsi oleh pasien ?
 - Ya Tidak
 - jika Ya, apakah nama obat tersebut?
3. Apakah pasien sedang puasa lebih dari 3 hari?
 - Ya Tidak
4. Apakah pasien menderita penyakit selain diabetes melitus atau kencing manis ?
 - Ya Tidak
 - Jika Ya, sebutkan penyakitnya
5. Apakah pasien sedang menjalani pola makan atau diet tertentu?
 - Ya Tidak
 - Jika Ya, bagaimana pola makan yang sedang dijalani?
 - Makanan yang dikonsumsi sehari – hari :
6. Apakah pasien sedang menyusui?
 - Ya Tidak

Kriteria eksklusi

1. Pasien mengkonsumsi alkohol
2. Pasien meminum obat atau cairan kimia yang mengandung :
Salisilat (>150mg/kg), toluene, ethylene glycol, phenformin (>200mg/hari),
isoniazid
(transaminitis 5x dari nilai normal), zat besi (>20 mg/kg), paraldehyde
3. Uremia
4. Asidosis laktat (sepsis, gangguan hati, gangguan ginjal)
5. Puasa dan kelaparan
7. Laktasi
8. Diet ketogenik dan tinggi lemak
diet ketogenik adalah diet tinggi lemak, cukup protein dan rendah karbohidrat
dengan perbandingan 70% : 25% : 5%
Makan : Daging sapi, kambing, ayam, bebek, ikan, telur, keju, lemak alami
(minyak kelapa, cacao fat, zaitun)
Hindari : Semua jenis beras, gandum, gula, makanan bertepung, dan pati (
kentang singkong, keju), minuman kemasan yang mengandung banyak gula,
buah manis
Jumlah karbohidrat dibatasi maksimal 20 - 50 gram/hari
9. Pasien KAD rujukan sudah mendapatkan terapi insulin

PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN

1. Saya adalah dr. Titis Wulan Sari Jurusan Emergensi Medisin / Ilmu Kedokteran Emergensi dengan ini meminta anda untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul “KORELASI ANTARA KADAR β -HYDROXYBUTYRATE (β -OHB) DAN KADAR BIKARBONAT PADA AWAL REGULASI GULA DARAH PASIEN KETOASIDOSIS DIABETIKUM DI RSUD dr. SAIFUL ANWAR”
2. Tujuan dari penelitian ini mengetahui korelasi antara kadar β - hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) pada awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum. Menganalisis perbedaan kadar β - hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum dan sesudah pemberian terapi awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum serta menganalisis kesesuaian antara kadar β - hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) pada pemberian awal regulasi insulin pada pasien ketoasidosis diabetikum. Dari penelitian ini dapat bermanfaat untuk Mengetahui kadar β - hydroxybutyrate (β -OHB) untuk respon kepekaan sel terhadap insulin pada pasien ketoasidosis diabetik sehingga membantu dalam monitoring penanganan pasien ketoasidosis diabetikum, Mengurangi biaya perawatan pasien ketoasidosis diabetikum dengan mengurangi pengambilan sampel analisa gas darah dan menggantikan dengan pemeriksaan β - hydroxybutyrate (β -OHB), serta mempermudah klinisi dalam monitoring pasien KAD karena waktu lebih dipersingkat dengan pemeriksaan β - hydroxybutyrate (β -OHB) menggunakan POCT. Mendukung berjalannya *clinical pathway* pasien ketoasidosis diabetikum, yang selama ini belum berjalan maksimal untuk pemeriksaan laboratoriumnya karena belum adanya alat untuk keton darah. Penelitian ini akan berlangsung kurang lebih 6 bulan dengan sampel berupa nilai kadar β - hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum dan sesudah pemberian regulasi insulin pasien ketoasidosis diabetikum.
3. Prosedur pengambilan sampel dengan cara mencata data awal kadar gula darah sewaktu, β - hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3) sebelum terapi, kemudian tatalaksana pasien sesuai *clinical pathway* RSSA, setelah gula darah sewaktu turun 10 % dari kadar gula darah sewaktu awal, maka diambil data kadar β - hydroxybutyrate (β -OHB) dan kadar bikarbonat (HCO_3).
4. Keuntungan yang diperoleh dalam keikutsertaan anda adalah keuntungan secara tidak langsung berupa sumbangan pengetahuan tentang tatalaksana pasien ketoasidosis diabetikum dan mengetahui hasil tatalaksana pasien ketoasidosis diabetikum.
5. Seandainya anda tidak menyetujui cara ini maka anda dapat memilih cara lain atau anda boleh tidak mengikuti penelitian ini.
6. Nama dan jati diri anda akan tetap dirahasiakan

7. Dalam penelitian ini anda tidak dikenakan biaya dan akan mendapatkan tanda terimakasih berupa bingkisan senilai Rp25.000,-(dua puluh lima ribu rupiah) karena turut serta dalam penelitian ini.

PENELITI

(dr. Titis Wulan Sari)



Pernyataan Persetujuan untuk Berpartisipasi dalam Penelitian

Saya yang bertanda tangan dibawah ini menyatakan bahwa:

Saya telah mengerti tentang apa yang tercantum dalam lembar penjelasan dan telah dijelaskan oleh peneliti.

Dengan ini saya menyatakan bahwa secara sukarela bersedia untuk ikut serta menjadi salah satu subjek penelitian yang berjudul "KORELASI ANTARA KADAR β -HYDROXYBUTYRATE (β -OHB) DAN KADAR BIKARBONAT PADA AWAL REGULASI GULA DARAH PASIEN KETOASIDOSIS DIABETIKUM DI RSUD dr. SAIFUL ANWAR"

Peneliti

Malang,2018

Yang membuat pernyataan

(dr. Titis Wulan Sari)

(.....)

NIM 148070800111002

Saksi 1

Saksi 2

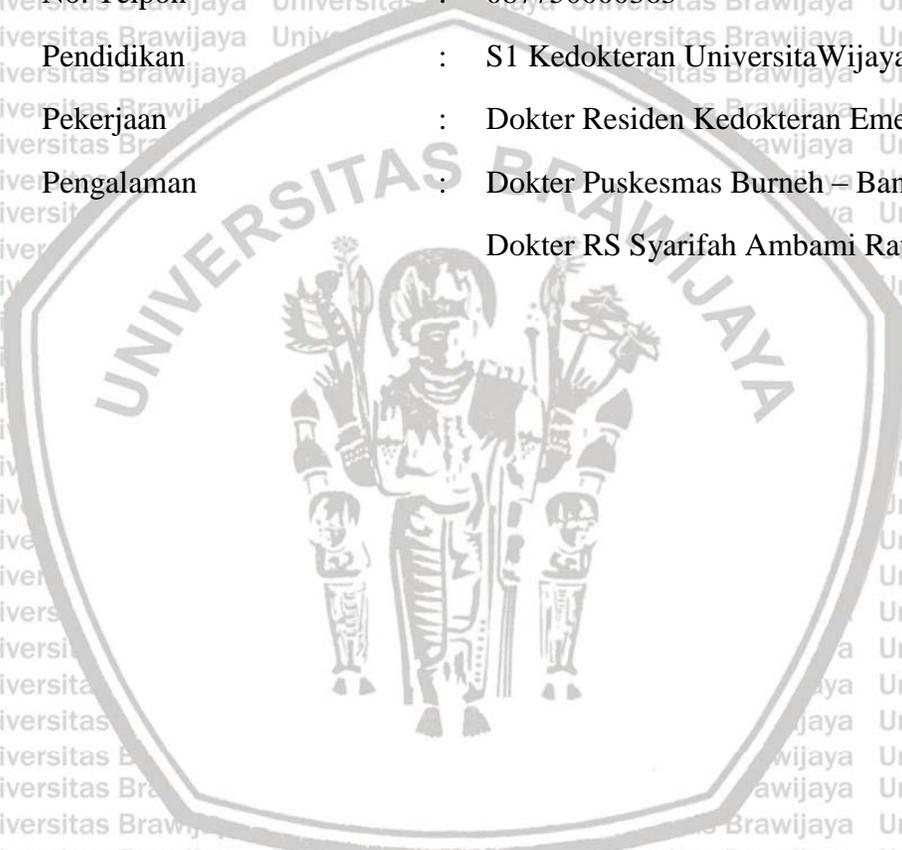
(.....)

(.....)



Curriculum Vitae Peneliti Utama

Nama : dr. Titis Wulan Sari
 NIM : 148070800111002
 Tempat & Tanggal lahir : Bangkalan, 12 Maret 1986
 Alamat : Jl. Letnan Mestu No. 32 Bangkalan
 No. Telpn : 087750000363
 Pendidikan : S1 Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
 Pekerjaan : Dokter Residen Kedokteran Emergensi FKUB - RSSA
 Pengalaman : Dokter Puskesmas Burneh – Bangkalan
 Dokter RS Syarifah Ambami Rato Ebu Bangkalan





BIOTIKA

ISSN 2410-9290

Web-site: <https://journal-biotika.com>

E-mail: biotika-editorial@yandex.ru

March 31, 2019 №2019/02

By this letter confirmed that paper titled «CORRELATION BETWEEN B-HYDROXYBUTYRATE (B-OHB) CONCENTRATION AND BICARBONATE LEVEL IN EARLY REGULATION OF BLOOD SUGAR ON DIABETIC KETOACIDOSIS PATIENTS IN RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG, INDONESIA» (authors: *Titis Wulan Sari, Catur Suci Sutrisnani, Nanik Setijowati, Antonius Freddy*) submitted by *Titis Wulan Sari* (Emergency Medicine Specialist Residency Program, Faculty of Medicine, University of Brawijaya, Indonesia) has been accepted for publishing in Biotika, issue 1(26) of 2019.

Managing Editor



S. Plygun





RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr SAIFUL ANWAR MALANG

Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 Malang
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
TERAKREDITASI KARS VERSI 2012 TINGKAT PARIPURNA



24 Februari 2015 s.d. 23 Februari 2018
Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 MALANG 65111
Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384
E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id
Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
PELAKSANAAN PENELITIAN**

("ETHICAL CLEARANCE")

No: 400/121/K.3/302 /2018

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG,
SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : KORELASI ANTARA KADAR KETON DARAH KAPILER β -
HYDROXYBUTYRATE (β -OHB) DAN KADAR KETON URINE (ASETOASETAT) PADA
PASIEN KOMPLIKASI AKUT DIABETES MELLITUS DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR
MALANG

PENELITI UTAMA :dr. Catur Suci Sutrisnani, M. Biomed, Sp.PK
PENELITI ANGGOTA : dr. Anik Widijanti, Sp.PK (K)
dr. Antonious Freddy, Sp.EM
dr. Hariogie Putradi
dr. Titis Wulan Sari

UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN

RSUD Dr Saiful Anwar Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK

MALANG, 4 Juni 2018

KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN

dr. MOHAMMAD SAIFUR ROHMAN, SpJP (K)., PhD