

Korelasi Glukosa Kapiler Metode *Glucose Dehidrogenase-Nicotinamide Adenine Dinucleotide* Dengan Glukosa Serum Metode Heksokinase

Syarifah Tridani Fitria¹, Rismawati Yaswir², Efrida²

ABSTRAK

Pengukuran kadar glukosa kapiler yang cepat dan tepat dengan alat *point-of care testing* (POCT) diperlukan untuk mempertahankan status normoglikemik pasien sehingga tatalaksana adekuat. Metode POCT glukosa yang digunakan harus dievaluasi untuk menilai kinerja analitik yang dapat dibandingkan dengan metode heksokinase sebagai metode referensi sehingga memberikan hasil akurat dan dapat dipercaya. **Tujuan:** Menentukan korelasi glukosa kapiler metode *glucose dehidrogenase nicotinamide adenine dinucleotide* (GDH-NAD) dengan glukosa serum metode heksokinase. **Metode:** Penelitian analitik ini dilakukan secara potong lintang terhadap 42 pasien rawat jalan yang melakukan pemeriksaan glukosa darah puasa di RSUP Dr M Djamil Padang. Penelitian telah dilakukan dari Februari sampai September 2020. Kadar glukosa darah puasa kapiler diperiksa dengan POCT glukosa metode GDH-NAD dan glukosa serum metode heksokinase. Data dianalisis menggunakan uji korelasi Spearman, bermakna secara statistik jika $p < 0,05$. **Hasil:** Subjek penelitian terdiri dari laki-laki 28 (66,7%), perempuan 14 (33,3%) dengan rerata umur $56,12 \pm 12,97$ tahun dan rerata kadar hematokrit $40,90 \pm 2,42\%$. Median glukosa kapiler metode GDH-NAD dan glukosa serum metode heksokinase masing-masing 100,00 mg/dL dengan selisih median kedua pemeriksaan adalah 3,00 mg/dL. Uji korelasi Spearman menunjukkan korelasi positif sangat kuat dan bermakna secara statistik ($r=0,961$; $p < 0,001$). **Simpulan:** Glukosa kapiler metode GDH-NAD berkorelasi positif sangat kuat dengan glukosa serum metode heksokinase.

Kata kunci: heksokinase, GDH-NAD, glukosa darah puasa, POCT glukosa

ABSTRACT

Rapid and accurate measurement of capillary glucose level using point-of-care testing (POCT) is needed to maintain the patient's normoglycemic status in obtaining adequate management. The glucose POCT method should be evaluated to determine analytical performance by comparing with the hexokinase method as a reference method to provide accurate and reliable results. Objectives: To determine the correlation between capillary glucose using glucose dehydrogenase-nicotinamide adenine dinucleotide (GDH-NAD) and serum glucose hexokinase methods. Methods: This analytic cross-sectional study on 42 outpatients who underwent fasting blood glucose examination at Dr. M Djamil Padang General Hospital. This study was conducted from February until September 2020. Capillary fasting blood glucose was measured using glucose POCT GDH-NAD method and serum glucose with hexokinase method. The Spearman correlation test was used to analyze data, significant if $p < 0.05$. Results: The subjects were 28 male (66.7%), 14 female (33.3%) with mean age and hematocrit level was 56.12 ± 12.97 years and $40.90 \pm 2.42\%$, respectively. The median capillary glucose GDH-NAD method and serum glucose hexokinase method were 100.00 mg/dL each, with a median difference was 3.00 mg/dL. Spearman correlation test showed very strong positive correlation and statistically significant ($r=0,961$; $p < 0,001$). Conclusion: Capillary glucose GDH-NAD method had a very strong positive correlation with serum glucose hexokinase method.

Keywords: hexokinase, fasting glucose level, GDH-NAD, glucose POCT

Afiliasi penulis: ¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

²Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

Korespondensi : Syarifah Tridani Fitria, Email: syarifahtridani@gmail.com Telp: 081374532358

PENDAHULUAN

Pengukuran kadar glukosa darah kapiler yang cepat dan tepat dengan alat *point-of care testing* (POCT) diperlukan untuk mempertahankan status normoglikemik pasien sehingga tatalaksana adekuat. Pengukuran kadar glukosa darah vena di laboratorium sentral merupakan metode referensi untuk evaluasi kadar glukosa darah terutama pada pasien Diabetes Melitus (DM). Pasien DM terutama yang memerlukan injeksi insulin multipel harian sangat direkomendasikan untuk mengukur glukosa darah minimal tiga kali sehari untuk mencegah komplikasi diabetes.¹

Beberapa dekade terakhir alat POCT glukosa berkembang pesat dan digunakan secara luas di berbagai layanan kesehatan maupun penggunaan mandiri dengan berbagai metode dan karakteristik akurasi yang dapat berdampak pada kinerja alat dan variabilitas yang dihasilkan sehingga dapat mengakibatkan kesalahan dalam pengukuran kadar glukosa darah pasien. Klinisi, pengguna POCT glukosa dan laboratorium klinis harus mengevaluasi kinerja POCT glukosa untuk meminimalisir perbedaan antara kadar glukosa darah kapiler yang didapatkan dari POCT glukosa dan kadar glukosa darah vena yang dilaporkan oleh laboratorium klinik.²

Metode pemeriksaan glukosa yang paling akurat adalah *isotope dilution mass spectrometry* (IDMS), tetapi metode ini sangat sulit dan mahal sehingga tidak rutin digunakan. Metode pemeriksaan glukosa yang digunakan saat ini umumnya merupakan metode enzimatik, antara lain heksokinase, glukosa oksidase dan glukosa dehidrogenase.³ Metode heksokinase merupakan metode referensi yang paling sering digunakan pada alat analisis kimia otomatis karena lebih sedikit interferensinya dibandingkan metode enzimatik lainnya dan memiliki akurasi dan presisi yang tinggi, tetapi membutuhkan waktu yang cukup lama sehingga *turnaround time* (TAT) lebih panjang. Keuntungan POCT glukosa antara lain mengurangi

TAT, membutuhkan darah kapiler yang lebih sedikit, biaya lebih murah sehingga meningkatkan pengelolaan pasien.^{4,5}

Metode enzimatik yang digunakan pada POCT glukosa adalah metode glukosa oksidase dan *glucose dehydrogenase-pyrroquinoline quinone* (GDHPQQ). Enzim lainnya dari *family dehydrogenase* yaitu GDH-NAD (*glucose dehydrogenase-nicotineamide adenine dinucleotide*).^{6,7} Enzim ini menggabungkan ketidaktergantungan oksigen yang dimiliki oleh GDH-PQQ dengan spesifisitas yang dimiliki oleh glukosa oksidase dalam hal tidak akan mengkatalisis gula selain glukosa.⁶ Alat POCT glukosa di RSUP Dr. M Djamil Padang menggunakan metode GDH-PQQ yang dapat terinterferensi oleh gula selain glukosa sehingga dapat menyebabkan hasil pengukuran glukosa darah tinggi palsu.

International Organization for Standardization (ISO-15197:2013) menetapkan pedoman yang harus dipenuhi untuk penggunaan POCT glukosa, yaitu minimal 95% hasil pengukuran harus dalam rentang ± 15 mg/dL dari kadar pemeriksaan metode referensi untuk kadar glukosa darah <100 mg/dL dan dalam rentang ± 15 % untuk kadar glukosa darah ≥ 100 mg/dL.^{8,9,10} Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan untuk membandingkan kadar glukosa darah kapiler menggunakan POCT glukosa dengan kadar glukosa darah arteri dan vena metode heksokinase. Penelitian tentang korelasi kadar glukosa kapiler menggunakan POCT glukosa metode GDH-NAD dengan kadar glukosa darah vena menggunakan alat kimia klinik otomatis metode heksokinase pada 40 sampel pasien *critically ill* di Italia mendapatkan korelasi sangat kuat ($r=0,976$).¹¹

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik potong lintang yang dilaksanakan dari Februari sampai Oktober 2020 di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang. Populasi penelitian adalah pasien rawat jalan yang memeriksakan kadar glukosa darah puasa (puasa 8-12 jam) dan hematokrit sebagai bagian dari pemeriksaan hematologi rutin. Sampel penelitian berjumlah 42 orang ditentukan dengan rumus sampel tunggal minimal pada uji hipotesis menggunakan koefisien korelasi yang merupakan

bagian dari populasi memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi yaitu subjek dewasa umur ≥ 18 tahun, kadar hematokrit dalam batas normal dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi yaitu kadar glukosa darah >500 mg/dL, dehidrasi berat, mendapat terapi asam askorbat dosis tinggi dan sampel darah serum dengan hemolisis, ikterik dan lipemik. Subjek penelitian telah memahami dan menyetujui untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir *informed consent*. Data hematokrit diperoleh dari LIS (*Laboratory Information System*) pada saat yang sama.

Pengambilan darah kapiler di ujung jari sebanyak $0,6 \mu\text{L}$ dan dilakukan pemeriksaan glukosa kapiler menggunakan POCT glukosa metode GDH-NAD, hasil keluar dalam waktu 5 detik.

Darah vena dari regio *fossa cubiti* diambil sebanyak 3 mL dan dimasukkan ke dalam tabung *clot activator* dibiarkan 30 menit pada suhu ruangan, selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit. Serum yang diperoleh dilakukan pemeriksaan glukosa darah menggunakan alat kimia klinik otomatis metode heksokinase. Kontrol kualitas dilakukan sebelum pemeriksaan spesimen. Rentang pemeriksaan yang dapat dibaca alat POCT glukosa pada penelitian ini yaitu 20-500 mg/dL, sedangkan pada alat kimia klinik otomatis yaitu 5-800 mg/dL. Rentang kadar glukosa puasa yang diharapkan adalah 70-99 mg/dL.^{12,13}

Uji normalitas dilakukan pada data kadar glukosa puasa kapiler metode GDH-NAD dan glukosa puasa serum metode heksokinase menggunakan uji Kolmogorov Smirnov. Analisis korelasi dilakukan dengan uji korelasi Spearman. Korelasi yang baik jika nilai kekuatan korelasi mendekati satu dan dinyatakan bermakna secara statistik jika nilai $p < 0,05$, menggunakan program komputer. Data univariat diolah dan disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan rerata (standar deviasi). Data bivariat dianalisis dengan uji korelasi Pearson, bermakna secara statistik jika $p < 0,05$.¹⁴ Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M Djamil Padang Nomor: 343/KEPK/2020.

HASIL

Penelitian ini mengikutsertakan 42 pasien rawat jalan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan karakteristik klinis ditunjukkan pada tabel 1.

Subjek penelitian memiliki rerata umur $56,12 \pm 12,97$ tahun dan 66,6% berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan (33,3%) dengan rerata kadar hematokrit $40,90 \pm 2,42\%$. Kurang dari setengah subjek penelitian mempunyai riwayat diabetes melitus (42,9%) dan keterangan klinis terbanyak adalah penyakit kardiovaskular (38,1%) diikuti dengan diabetes melitus (33,3%).

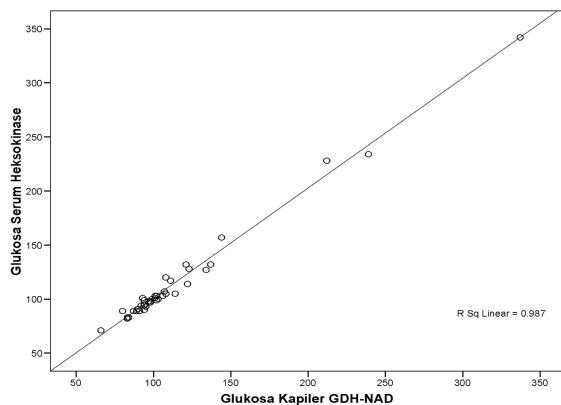
Tabel 1. Karakteristik klinis dan laboratorium subjek penelitian

Variabel	f (I%)	Rerata \pm SD
Jenis kelamin		
Laki-laki	28 (66,7)	
Perempuan	14 (33,3)	
Umur (tahun)		56,12 \pm 12,97
Kadar hematokrit (%)		40,90 \pm 2,42
Riwayat diabetes melitus		
Ada	18 (42,9)	
Tidak ada	24 (57,1)	
Keterangan klinis		
Diabetes melitus	14 (33,3)	
Neoplasma	8 (19,0)	
Penyakit kardiovaskular	16 (38,1)	
Skrining praoperatif	4 (9,5)	

Median kadar glukosa puasa kapiler metode GDH-NAD adalah 100,00 mg/dL dengan kadar terendah 66,00 mg/dL dan tertinggi 337,00 mg/dL. Median kadar glukosa puasa serum metode heksokinase didapatkan 100,00 mg/dL dengan kadar terendah 71,00 mg/dL dan tertinggi 342,00 mg/dL. Selisih median antara kedua pemeriksaan adalah 3,00 mg/dL.

Uji normalitas Kolmogorov Smirnov dilakukan pada data kadar glukosa puasa kapiler metode GDH-NAD dan glukosa puasa serum metode heksokinase dan didapatkan hasil tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$). Transformasi log data dilakukan, tetapi tetap menunjukkan tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$), sehingga digunakan uji korelasi Spearman.

Berdasarkan hasil uji korelasi Spearman didapatkan korelasi positif sangat kuat antara kadar glukosa puasa kapiler metode GDH-NAD dengan glukosa puasa serum metode heksokinase dan bermakna secara statistik ($r=0,961$, $p<0,001$) yang ditunjukkan pada gambar 1. Peningkatan kadar glukosa puasa kapiler metode GDH-NAD sebanding dengan peningkatan glukosa puasa serum metode heksokinase.



Gambar 1. Grafik korelasi kadar glukosa puasa kapiler metode GDH-NAD dengan glukosa puasa serum metode heksokinase

PEMBAHASAN

Subjek penelitian berjumlah 42 orang, dengan jenis kelamin laki-laki (66,7%) lebih banyak dibandingkan perempuan (33,3%). Jumlah dan persentase jenis kelamin subjek penelitian yang digunakan pada penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian lain. Penelitian mengenai korelasi kadar glukosa dari tiga alat POCT glukosa metode glukosa oksidase dengan metode referensi di Nigeria mendapatkan subjek penelitian sebanyak 150 pasien diabetes dari klinik diabetes yang melakukan monitoring terapi terdiri dari 58,7% laki-laki dan 62% perempuan.¹⁵ Penelitian tentang evaluasi akurasi POCT glukosa metode GDH-NAD pada darah kapiler dengan serum metode heksokinase di Australia didapatkan subjek penelitian sebanyak 10 orang tenaga kesehatan non diabetik terdiri dari laki-laki dan perempuan dalam persentase yang sama (50%).¹⁶

Penelitian dilakukan pada sampel dengan kadar hematokrit normal karena hematokrit yang lebih tinggi atau lebih rendah dari normal memengaruhi hasil pemeriksaan glukosa kapiler karena

menyebabkan hasil rendah palsu dan tinggi palsu secara berurutan, sehingga keadaan tersebut harus dipertimbangkan pada setiap alat POCT glukosa yang menggunakan strip uji pada pemeriksaannya.⁵ Penelitian tentang evaluasi empat POCT glukosa pada 123 subjek penelitian berumur ≥ 18 tahun dengan DM tipe 1, DM tipe 2 dan non diabetik di Institut Teknologi Diabetes Jerman berdasarkan ISO 15197:2013 yang salah satunya menggunakan metode GDH-NAD menunjukkan pengaruh hematokrit pada pengukuran glukosa darah masih dapat diterima jika perbedaannya tidak melebihi dari 10% tiap kadar hematokrit pada kadar glukosa darah ≥ 100 mg/dL dan < 10 mg/dL pada kadar glukosa darah < 100 mg/dL dibandingkan metode referensi.¹⁷

Penelitian ini mendapatkan jumlah kelompok dengan riwayat DM (42,9%) lebih sedikit daripada kelompok tanpa riwayat DM (57,1%) dan jumlah pasien dengan keterangan klinis terbanyak pertama adalah penyakit kardiovaskular (38,1%) diikuti dengan DM (33,1%). Pemeriksaan glukosa darah merupakan pemeriksaan kimia klinik yang paling sering dilakukan di rumah sakit baik untuk skrining, monitoring terapi pasien DM ataupun untuk membantu menentukan status glikemik pasien sehingga dapat dilakukan tatalaksana yang adekuat.^{18,19}

Penelitian ini mendapatkan median kadar glukosa puasa kapiler metode GDH-NAD adalah 100,00 mg/dL dengan kadar terendah 66,00 mg/dL dan kadar tertinggi 337,00 mg/dL. Median kadar glukosa puasa serum yang diukur dengan metode heksokinase yaitu 100,00 mg/dL, kadar terendah yaitu 71,00 mg/dL dan kadar tertinggi yaitu 342,00 mg/dL. Median selisih kadar glukosa puasa antara metode GDH-NAD dan heksokinase yaitu 3,00 mg/dL. Penelitian mengenai perbandingan glukosa darah kapiler menggunakan POCT glukosa metode GDH-FAD dengan glukosa plasma metode heksokinase pada 120 pasien rawat inap di RS. Dr. Cipto Mangunkusumo mendapatkan median kadar glukosa darah kapiler 138 mg/dL dan kadar glukosa plasma 132,2 mg/dL.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan korelasi bermakna antara glukosa puasa kapiler metode GDH-NAD dengan glukosa serum metode heksokinase ($p<0,001$; $p<0,05$) dan kekuatan korelasi sangat kuat

($r=0,961$) sesuai dengan penelitian tentang korelasi kadar glukosa darah kapiler menggunakan POCT glukosa metode GDH-NAD dengan glukosa darah vena metode heksokinase pada 40 sampel *critically ill* di Italia mendapatkan korelasi sangat kuat ($r=0,976$).¹¹

Perbedaan spesimen yang digunakan pada penelitian ini, yaitu darah kapiler untuk POCT glukosa metode GDH-NAD dan serum untuk alat kimia klinik otomatis metode heksokinase tidak menyebabkan perbedaan hasil yang bermakna pada kedua metode pemeriksaan ini. Penggunaan POCT glukosa metode GDH-NAD pada penelitian ini dapat diterapkan untuk pemantauan, manajemen terapi maupun deteksi segera kadar glukosa darah pasien dengan tetap memperhatikan faktor interferensi, prosedur pemeriksaan dan spesifikasi alat yang dapat memengaruhi hasil pengukuran glukosa darah.

SIMPULAN

Kadar glukosa kapiler metode GDH-NAD pada POCT glukosa berkorelasi positif sangat kuat dengan glukosa serum metode heksokinase pada alat kimia klinik otomatis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baygutalp NK, Bakan E, Bayraktutan Z, Umudum FZ. The comparison of two glucose measurement systems: POCT devices versus central laboratory. *Turkish J Biochem.* 2018; 43(5):510–9.
2. Saad Abdel Wareth M, Care C, Nursing E, Mohamed Mostafa H, Hamdi El-Soussi A, Atef Sharaki O. Point-of-care blood glucose measurements accuracy in the general intensive care unit. *World J Nurs Sci.* 2016; 2(3):199–209.
3. Nadkarni P, Weinstock RS. Carbohydrates. In: McPherson RA, Pincus MR, editor. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods.* 23th Ed, Missouri: Elsevier. 2017; 205-20.
4. Turgeon ML. Introduction of Clinical Chemistry. In: *Clinical Laboratory Science: Concepts, Procedures and Clinical Applications*, 7th Ed, Editors: Linne and Ringsrud, Florida: Elsevier. 2016; 247-54.
5. Sacks DB. Carbohydrates. In: Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics.* 6th Ed, Missouri: Elsevier Saunders. 2018; 527-33.
6. Charaborty PP, Patra S, Bhattacharjee R, Chowdhury S. Erroneously elevated glucose values due to maltose interferences in mutant glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (mutant GDH-PQQ) based glucometer. *BMJ Case Rep.* 2017.
7. Kumar KM, Vijayakumari K, Lakshmi KS. A prospective comparative study of glucose estimation by hexokinase and glucose oxidase-peroxidase methods. *Int J Clin Biochem Res.* 2019; 6(3): 356-62.
8. International Organization for Standardization. *In vitro diagnostic test system requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus.* ISO 15197:2013(E). Switzerland 2013.
9. Freckmann G, Link M, Schmid M, Pleus S, Baumstark A, Haug C. System accuracy evaluation of different blood glucose monitoring systems following ISO 15197:2013 by using two different comparison methods, *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(9):635–48.
10. Carta M, Giavarina D, Paternoster A, Bonetti G. Glucose meters: What's the laboratory reference glucose? *J Med Biochem.* 2019;38:1-8.
11. Ceriotti F, Kaczmarek E, Guerra E, Mastrantonio F, Lucarelli F, Valgimigli F, *et al.* Comparative performance assessment of point-of-care testing devices for measuring glucose and ketones at the patient bedside. *J Diabetes Sci Technol.* 2015; 9(2):268–77.
12. Abbot Diabetes Care. *FreeStyle Optium Neo H Manual Kit*, USA. 2017.hlm.1-44.
13. Abbot Laboratories. *Architect cSystems Assay Parameters: Glucose*, USA. 2012.hlm.1-8.
14. Dahlan MS. *Metode MSD pintu gerbang memahami statistik, metodologi, dan epidemiologi.* Jakarta: Sagung Seto. 2014; Seri 13: 95-108.
15. Ekun OA, Ogunyemi GA, Azenabor A, Akinloye O. A comparative analysis of glucose oxidase method and three point-of-care measuring devices for glucose determination. *Ife J Sci.* 2018;20(1):43-9
16. Baines CR, Cooper PD, O'Rourke GA, Miller C. Evaluation of the Abbot FreeStyle Optium Neo H blood glucometer in the hyperbaric oxygen

- environment. *Diving & Hyperbaric Med.* 2020; 50(2):144-52.
17. Jendrike N, Baumstark A, Pleus S, Liebing C, Beer A, Flacke F, *et al.* Evaluation of four blood glucose monitoring systems for self-testing with built-in insulin dose advisor based on ISO 15197:2013: System Accuracy and Hematocrit Influence. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(4):303-13.
18. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019, Jakarta: BP Perkeni. 2019.hlm.1-133.
19. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni) Pedoman pemantauan glukosa darah mandiri 2019. Jakarta:BP Perkeni. 2019.hlm.1-20.
20. Beauty V, Sukartini N. Evaluation of blood glucose testing using contour plus glucometer. *Indonesian Journal of Clinical Pathology.* 2018; 24(3): 258-61.