



Peranan Pemeriksaan Hemoglobin A_{1c} pada Pengelolaan Diabetes Melitus

Sri Rahayu Paputungan, Harsinen Sanusi

Sub Bagian Endokrin Metabolik Diabetes Bagian Ilmu Penyakit Dalam,
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Sekitar 439 juta orang diperkirakan menderita penyakit ini pada tahun 2030. Deteksi risiko diabetes adalah suatu prioritas. Pada tahun 2010 ADA memasukkan kadar HbA_{1c} dalam kriteria diagnosis diabetes. Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) adalah derivat *adult hemoglobin* (HbA), dengan penambahan monosakarida (fruktosa atau glukosa). Pemeriksaan HbA_{1c} memiliki kelebihan dibandingkan dengan pemeriksaan glukosa puasa dan tes toleransi glukosa 2 jam, namun terdapat beberapa keadaan yang dapat memengaruhi nilai HbA_{1c}.

Kata kunci: Diabetes melitus, HbA_{1c}, pengelolaan

ABSTRACT

Diabetes mellitus is still a medical problem in the world; approximately 439 million people will be diagnosed as diabetes mellitus patients in 2030. Early detection is essential. In 2010, ADA included HbA_{1c} level as diagnostic criteria. This test has advantages over fasting and postprandial glucose test, but some conditions may influence test result. **Sri Rahayu Paputungan, Harsinen Sanusi. Role of Hemoglobin A_{1c} Test in Diabetes Mellitus Management.**

Key words: Diabetes mellitus, HbA_{1c}, management

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Sekitar 439 juta orang diperkirakan akan menderita penyakit ini pada tahun 2030.¹ Deteksi dini risiko diabetes adalah prioritas, agar dapat dilakukan pencegahan pada orang-orang dengan risiko tinggi.²

Diabetes adalah salah satu penyakit yang *underdiagnosed*. Sekitar 30% penderita diabetes sering tidak menyadari penyakitnya dan pada saat diagnosis ditegakkan, sekitar 25% sudah menderita komplikasi mikrovaskular.³ Rata-rata keterlambatan sejak *onset* hingga diagnosis ditegakkan diperkirakan sekitar 7 tahun; oleh karena itu identifikasi diabetes harus dilakukan lebih awal dengan cara yang lebih efisien.⁴ Pemeriksaan Hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) dipertimbangkan sebagai pemeriksaan untuk skrining dan diagnosis diabetes.⁴

Manfaat HbA_{1c} selama ini lebih banyak dikenal

untuk menilai kualitas pengendalian glikemik jangka panjang dan menilai efektivitas terapi, namun beberapa studi terbaru mendukung pemanfaatan HbA_{1c} yang lebih luas, bukan hanya untuk pemantauan, tetapi juga bermanfaat dalam diagnosis ataupun skrining diabetes melitus tipe 2.⁵

SEJARAH

Hemoglobin A_{1c} pertama kali ditemukan pada tahun 1960-an melalui suatu proses elektroforesis hemoglobin. Pada tahun 1962, Huisman dan Dozy melaporkan peningkatan salah satu fraksi minor hemoglobin pada 4 pasien diabetes. Lima tahun kemudian, Rahbar kembali menemukan fraksi tersebut pada 2 orang penderita diabetes yang menjalani skrining karena hemoglobin yang abnormal. Pada tahun 1968 dilaporkan adanya suatu komponen hemoglobin diabetes pada pasien diabetes tidak terkontrol. Tak lama kemudian ditemukan bahwa komponen diabetes tersebut memiliki karakteristik kromatografik yang sama dengan HbA_{1c}, yaitu

suatu komponen hemoglobin minor yang digambarkan oleh Schnek dan Schroeder pada tahun 1961.⁶ Penggunaan HbA_{1c} untuk pemantauan derajat kontrol metabolisme glukosa pasien diabetes pertama kali diajukan pada tahun 1976,⁷ kemudian diadopsi ke dalam praktek klinik pada tahun 1990-an oleh *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) dan *the United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) sebagai alat *monitoring* derajat kontrol diabetes melitus.⁸ Komite ahli dari *the American Diabetes Association* (ADA) dan *the European Association for the Study of Diabetes* (EASD) kemudian merekomendasikan penggunaan HbA_{1c} untuk diagnosis diabetes melitus, dan pada tahun 2010 ADA memasukkan HbA_{1c} ke dalam kriteria diagnosis diabetes.⁹

HbA_{1c} DAN HUBUNGANNYA DENGAN KADAR GLUKOSA

Komponen utama hemoglobin adalah hemoglobin A, yaitu 90% dari total komponen hemoglobin. Komponen minor hemoglobin



adalah hemoglobin A2 dan F, yang merupakan hasil rantai gen hemoglobin yang berbeda: δ dan γ . Komponen minor lainnya adalah modifikasi post-translasional hemoglobin A. Komponen tersebut ditemukan pertama kali oleh Allen, Schroeder dan Balog yang memisahkannya melalui kromatografi pada resin pertukaran kation dan disebut sebagai hemoglobin A_{1a} , A_{1b} dan A_{1c} sesuai dengan elusinya.¹⁰ Hemoglobin A_{1c} merupakan komponen minor paling besar dari sel darah manusia, normalnya 4% dari total hemoglobin A.¹⁰ Ketertarikan pada HbA_{1c} dimulai pada saat Rahbar menemukan peningkatan komponen tersebut sebanyak dua sampai tiga kali lipat pada pasien diabetes.¹⁰

HbA_{1c} adalah istilah yang diterima secara internasional untuk GHb. Istilah *glycosylated hemoglobin* atau dalam istilah laboratorium modern disebut *glycated hemoglobin* (GHb) tidak digunakan secara umum. Istilah "tes A1C" digunakan oleh ADA (*American Diabetes Association*) untuk mempermudah komunikasi dengan pasien.¹¹

Hemoglobin A_1 (HbA_1) adalah derivat *adult hemoglobin* (HbA), dengan penambahan monosakarida (fruktosa atau glukosa). Hemoglobin A_{1c} adalah sub tipe utama, merupakan fraksi terpenting dan terbanyak yaitu sekitar 4-5% dari total hemoglobin dan paling banyak diteliti di antara tiga jenis HbA_1 (HbA_{1ab} dan c).¹² Hemoglobin A_{1c} merupakan ikatan antara hemoglobin dengan glukosa, sedangkan fraksi-fraksi lain merupakan ikatan antara hemoglobin dan heksosa lain.¹³ Struktur molekuler HbA_{1c} adalah *N-(1-doxy)-fructosyl-hemoglobin* atau *N-(1-deoxyfructose-1-yl) hemoglobin beta chain*.¹⁴

Hemoglobin A_{1c} adalah glukosa stabil yang terikat pada gugus N-terminal pada rantai HbA_{β} .¹⁵ membentuk suatu modifikasi post translasi sehingga glukosa bersatu dengan kelompok amino bebas pada residu valin N-terminal rantai β hemoglobin.¹⁶ Schiff base yang dihasilkan bersifat tidak stabil, kemudian melalui suatu penyusunan ulang (*Amadori rearrangement*) yang ireversibel membentuk suatu ketoamin yang stabil.¹⁶ Glikasi juga dapat terjadi pada residu lisin tertentu dari hemoglobin rantai α dan β ; glikohemoglobin total atau total hemoglobin terglykasi yang dapat diukur, dikenal dengan nama HbA_{1c} .¹⁶ Glikasi hemoglobin tidak

dikatalisis oleh enzim, tetapi melalui reaksi kimia akibat paparan glukosa yang beredar dalam darah terhadap sel darah merah.¹⁷ Laju sintesis HbA_{1c} merupakan fungsi konsentrasi glukosa yang terikat pada eritrosit, selama pemaparan.¹³ Konsentrasi HbA_{1c} tergantung pada konsentrasi glukosa darah dan usia eritrosit.¹⁸ Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan matematika yang erat antara konsentrasi HbA_{1c} dan rata-rata kadar glukosa darah.¹³

Kadar HbA_{1c} normal adalah 3,5%-5%. Kadar rata-rata glukosa darah 30 hari sebelumnya merupakan kontributor utama HbA_{1c} .¹⁴ Kontribusi bulanan rata-rata glukosa darah terhadap HbA_{1c} adalah: 50% dari 30 hari terakhir, 25% dari 30-60 hari sebelumnya dan 25% dari 60-120 hari sebelumnya.¹⁴ Hubungan langsung antara HbA_{1c} dan rata-rata glukosa darah terjadi karena eritrosit terus menerus terglykasi selama 120 hari masa hidupnya dan laju pembentukan glikohemoglobin setara dengan konsentrasi glukosa darah.¹⁶ Pengukuran HbA_{1c} penting untuk kontrol jangka panjang status glikemi pada pasien diabetes.¹⁵

Hubungan antara A_{1c} dan glukosa plasma adalah kompleks. Kadar HbA_{1c} lebih tinggi didapatkan pada individu yang memiliki kadar glukosa darah tinggi sejak lama, seperti pada diabetes mellitus. Banyak penelitian menunjukkan bahwa A1C adalah indeks rata-rata kadar glukosa selama beberapa minggu sampai bulan sebelumnya.⁷

Pada suatu penelitian kohort di Australia, HbA_{1c} median untuk tiap kelompok meningkat seiring dengan perburukan kadar glikemi.¹⁷ Penelitian *International A1c-Derived Average Glucose* (ADAG), yang disponsori oleh *the American Diabetes Association* (ADA), *the European Association for the Study of Diabetes*

Tabel 1 Hubungan antara A_{1c} dan rata-rata glukosa²⁰

A1c (%)	Rata-rata glukosa plasma	
	mg/dl	mmol/l
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

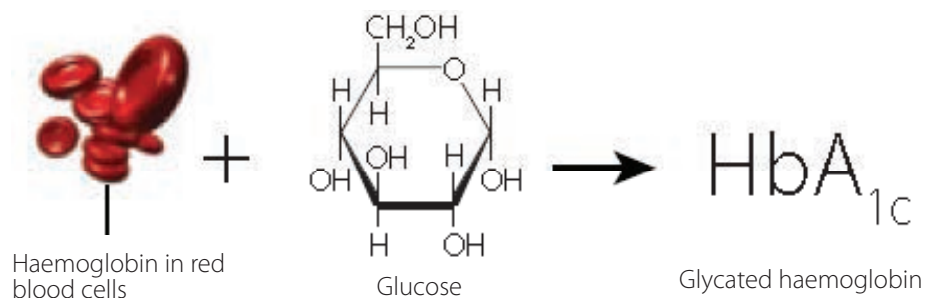
(EASD) dan *International Diabetes Federation* (IDF), yang melibatkan 600 partisipan di sebelas negara melalui *monitoring* glukosa 24 jam dan pengukuran HbA_{1c} lebih sering, menunjukkan hubungan erat glukosa darah dan HbA_{1c} .¹⁷ Data ini kemudian digunakan untuk menentukan perkiraan kadar glukosa rata-rata (eAG) dari pengukuran HbA_{1c} dengan rumus: $eAG (mg/dl) = 28,7 \times A1c - 46,7$. Kadar HbA_{1c} 6% sama dengan konsentrasi glukosa rata-rata 126 mg/dl dan setiap peningkatan kadar HbA_{1c} 1% sama dengan peningkatan kadar glukosa rata-rata 29 mg/dL (Tabel 1).¹⁹

Hemoglobin A_{1c} merupakan baku emas untuk penilaian homeostasis glukosa, adalah integrasi variasi glukosa puasa dan postprandial selama periode 3 bulan.¹⁹ Secara matematika, teori tersebut dapat diformulasikan menjadi¹⁹:

$$[A1c]^{0-3 \text{ bulan}} = \int_0^{3 \text{ bulan}} \text{FPG} (t) dt + \int_0^{3 \text{ bulan}} \text{PPG} (t) dt$$

FPG (t) dan PPG (t) adalah waktu pengambilan glukosa puasa dan postprandial.

Publikasi hasil *Landmark study* DCCT selama 9 tahun yang selesai pada tahun 1993 menunjukkan adanya korelasi antara kadar HbA_{1c} dengan risiko komplikasi diabetes.



Gambar 1 Pembentukan HbA_{1c} .¹⁷

TINJAUAN PUSTAKA

Hasil studi DCCT tersebut dengan tegas menunjukkan keterkaitan penurunan kadar HbA_{1c} melalui terapi terhadap penurunan risiko komplikasi. Diperlukan standarisasi internasional hasil pemeriksaan HbA_{1c} yang hasilnya dapat disetarakan atau sebanding dengan nilai DCCT.¹³

PEMERIKSAAN DAN STANDARDISASI

HbA_{1c}

Saat ini ada sekitar 100 jenis metode pemeriksaan HbA_{1c} dari *low-throughput research laboratory component system* dan *manual mini-column methods* hingga *high-throughput automated system* yang khusus.¹³ Metode pemeriksaan HbA_{1c} dapat dibagi menjadi 3 kategori berdasarkan cara pemisahan komponen hemoglobin glikosilasi dan non glikosilasi²¹:

A. Metode pemeriksaan berdasarkan perbedaan muatan

- Cation exchange chromatography (disposable microcolumns, high performance liquid chromatography)
- Electrophoresis (agar gel, isoelectric focusing)

B. Metode pemeriksaan berdasarkan reaktivitas kimia

- Hydroxymethylfurfural/thiobarbituric acid colorimetry

C. Metode pemeriksaan berdasarkan perbedaan struktural

- Affinity chromatography

Pada umumnya, hasil antar metode yang menggunakan prinsip berbeda menunjukkan korelasi sangat baik dan tidak ada data pasti jenis metode atau analisis yang lebih unggul dibandingkan yang lain. Di lain pihak, hasil HbA_{1c} dapat berbeda di antara metode yang ada, kecuali metode tersebut telah distandardisasi.¹³ Kurangnya standarisasi internasional hasil pemeriksaan HbA_{1c} mendorong beberapa negara mengembangkan program harmonisasi sendiri, seperti¹³:

- Amerika, *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP), dengan metode HPLC DCCT sebagai metode referensi utama.
- Swedia, *Mono S ion exchange chromatography designated* sebagai metode pembandingan.
- Jepang menggunakan kalibrator umum (6 kalibrator) dengan nilai yang ditetapkan oleh *Japan Diabetes Society*.

Standardisasi dengan kalibrasi umum pertama kali diusulkan tahun 1984, namun baru menjadi perhatian para ilmuwan dan klinisi setelah hasil studi DCCT tahun 1993. Penyelarasan hasil HbA_{1c} terhadap DCCT penting secara klinis, agar HbA_{1c} dapat digunakan untuk memprediksi risiko berbagai komplikasi.¹³

National Glycohemoglobin Standardization Program dibentuk di Amerika bertujuan untuk menjamin bahwa semua metode pengukuran HbA_{1c} dapat dibandingkan dan memberikan hasil yang serupa dengan DCCT. *American Association for Clinical Chemistry* (AACC) mendirikan subkomite standarisasi glikohemoglobin pada bulan April 1993 guna mengembangkan rencana standarisasi glikohemoglobin dan menyediakan kalibrator murni. *National Glycohemoglobin Standardization Program* dibentuk pada bulan Juli 1996 untuk mengimplementasikan rencana subkomite standarisasi glikohemoglobin AACC.¹³

Tahun 1995, *International Federation for Clinical Chemistry* (IFCC) membentuk *Working Group* (WG) standarisasi HbA_{1c} yang bertujuan untuk mengembangkan metode referensi internasional dan standar/kalibrator HbA_{1c} purifikasi. *International Federation for Clinical Chemistry* berhasil mengembangkan metode referensi pengukuran HbA_{1c} yang baru. Hemoglobin dipecah secara enzimatis untuk mendapatkan β-N-terminal heksapeptida HbA_{1c} dan HbA₁₀. Meskipun metode ini terlalu kompleks dan membutuhkan banyak waktu untuk digunakan rutin, akan tetapi memberikan referensi yang sesungguhnya untuk semua metode pemeriksaan lain serta terstandarisasi.¹³ Pada tahun 1996, NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) mulai membuat standarisasi hasil tes GHb (glikohemoglobin) dengan menggunakan *DCCT-equivalent value*.¹³

Pertemuan konsensus pada tahun 2007 menetapkan bahwa hasil HbA_{1c} sebaiknya dilaporkan dalam unit IFCC (mmol/mol) dan unit NGSP (%) dengan menggunakan *master equation* IFCC-NGSP.¹³

Pertemuan konsensus kedua di Montreal pada tahun 2009 yang dihadiri oleh perwakilan IDF, ADA, EASD, IFCC dan *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*



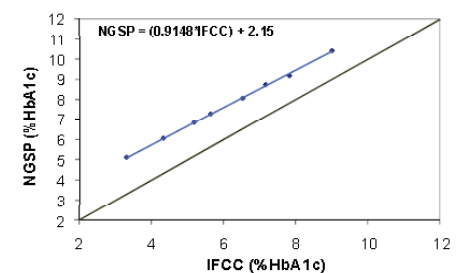
sepakat menetapkan¹³:

1. Hasil pemeriksaan HbA_{1c} harus distandardkan secara internasional, termasuk sistem referensi dan pelaporan hasilnya.
2. Sistem referensi IFCC untuk HbA_{1c} merupakan satu-satunya yang diakui *valid* untuk implementasi standarisasi pengukuran.
3. Pelaporan HbA_{1c} secara internasional dilakukan dalam SI unit (mmol/mol) dan unit NGSP (%), menggunakan *master equation* IFCC-NGSP.
4. Tabel konversi HbA_{1c} termasuk unit SI dan NGSP harus mudah diakses oleh komunitas diabetes.
5. Materi jurnal dan materi cetak lain dianjurkan menggunakan kedua satuan unit tersebut.
6. Pelaporan istilah hemoglobin terglykasi adalah HbA_{1c}, walaupun dalam pedoman dan materi pendidikan lainnya dapat menggunakan singkatan A1c.

Hasil IFCC berbasis akurasi sedangkan hasil NGSP berkorelasi langsung dengan *outcome* klinis dan tujuan perawatan diabetes. Meskipun korelasi NGSP/IFCC dinyatakan sangat baik, angka mutlaknya berbeda dan terdapat perdebatan mengenai angka yang harus dilaporkan. Hasil IFCC secara konsisten 1,5-2% lebih rendah sepanjang rentang nilai (Gambar 2).²²

Keuntungan utama standarisasi HbA_{1c}¹³:

- Memberikan hasil 'sebenarnya', merupakan standar untuk suatu nilai absolut
- Hasil tidak menyimpang dari hasil DCCT sepanjang waktu
- Korelasi terhadap nilai DCCT akan tetap konstan sepanjang waktu
- Memungkinkan laporan HbA_{1c} yang terstandarisasi di seluruh dunia
- Perbaikan/peningkatan terjemahan temuan penelitian
- Memungkinkan menggunakan HbA_{1c}



Gambar 2 Korelasi antara HbA_{1c} IFCC dan NGSP (keduanya dalam % HbA_{1c})



untuk mendiagnosis diabetes melitus

- Program edukasi akan meningkatkan pengetahuan terkait manfaat dan interpretasi HbA_{1c}

Keterbatasan terkait standarisasi HbA_{1c}¹⁷:

- *Timeline* kebutuhan edukasi untuk mencegah kerancuan cukup lama dan implementasinya sangat mahal
- Perlu adaptasi peralatan laboratorium dan komputer
- Beberapa metode *point of care* tidak dapat diprogram otomatis untuk mengeluarkan kedua hasil unit DCCT dan IFCC
- Nilai berbeda cenderung membingungkan; program edukasi sangat perlu untuk menjamin kelancaran transisi.

HEMOGLOBIN A_{1c} DAN DIAGNOSIS DIABETES MELITUS

Secara historis, pengukuran kadar glukosa darah merupakan inti diagnosis diabetes. Diabetes tipe 1 memiliki karakteristik klinis cukup jelas, dengan peningkatan konsentrasi glukosa yang tiba-tiba dan ekstrim, disertai gejala, sehingga batasan kadar glukosa darah yang spesifik tidak dibutuhkan untuk diagnosis klinis. Sebaliknya, diabetes tipe 2 memiliki *onset* bertahap, dengan peningkatan kadar glukosa bertahap, dan diagnosis nya membutuhkan nilai glukosa spesifik untuk membedakannya dengan populasi non-diabetes.²³

Kriteria diagnostik pada dasarnya adalah berdasarkan pengambilan sampel glukosa darah pada waktu tertentu seperti saat puasa, sewaktu tanpa melihat status prandial, atau setelah pembebanan glukosa oral (75 g).¹⁹

Kriteria NDDG (1979) lebih berdasarkan pada kadar glukosa darah daripada hubungan antara kadar glukosa dan komplikasi sebagai dasar diagnosis.¹⁹ Pada tahun 1997, *the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* kembali meneliti dasar diagnosis diabetes;²² perhatian lebih ditujukan pada hubungan antara kadar glukosa dengan komplikasi.¹⁹ Apabila hiperglikemi kronik dapat menyebabkan komplikasi khusus dan merupakan ciri khas diabetes, perlu dipikirkan suatu pemeriksaan laboratorium yang dapat menilai adanya paparan glikemik jangka panjang yang dapat menjadi *marker* yang lebih baik atas beratnya penyakit daripada pengukuran tunggal konsentrasi glukosa.²²

Tes toleransi glukosa oral masih merupakan pemeriksaan standar untuk diagnosis diabetes mellitus; namun beberapa faktor seperti usia, asupan karbohidrat, aktivitas fisik diketahui dapat mempengaruhi hasil tes toleransi glukosa oral.²⁴ Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat kemungkinan penggunaan HbA_{1c} dalam diagnosis diabetes. Penggunaan A_{1c} untuk tujuan diagnosis berdasarkan pada data penelitian *cross-sectional* yang menunjukkan peningkatan prevalensi komplikasi mikrovaskular diabetes (retinopati) pada pasien non diabetes berhubungan langsung dengan konsentrasi A_{1c}. Pada penelitian *Pimas* dan *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III, individu yang memiliki dua atau tiga desil nilai tertinggi pada glukosa puasa, konsentrasi glukosa 2 jam setelah tes tantangan glukosa oral dan kadar HbA_{1c}, memiliki prevalensi retinopati yang lebih besar. Penelitian DETECT menunjukkan bahwa prevalensi retinopati meningkat signifikan pada kasus HbA_{1c} ≥6,5% sehingga ADA *committee report* mengusulkan HbA_{1c} ≥6,5% digunakan untuk diagnosis diabetes melitus.^{9,22}

Masih ada perdebatan mengenai HbA_{1c} *cut points*. Penelitian berbagai kelompok populasi di seluruh dunia menunjukkan angkanya berkisar antara ≥5,6% - ≥7%.²⁵ Usia, etnis, faktor genetik, usia eritrosit, dan lingkungan eritrosit semuanya berkontribusi terhadap variabilitas HbA_{1c} antar individu dan antar kelompok. A_{1c} *cut point* ≥6,1% memiliki sensitivitas 78-91% dan spesifisitas 79-84% dibandingkan TTGO.²⁶ Penelitian pada populasi umum di Belanda merekomendasikan *cut point* HbA_{1c} 5,8%, 6,1%, 5,6%; 6,3% pada populasi di Cina, 5,7% pada populasi di Amerika, ≥5,7% pada populasi di Jepang (penelitian Funagata) dan ≥6,0% pada populasi orang Amerika di Pittsburgh dan Memphis.²⁵ Buell dkk (dikutip dari kepastakaan 9), melakukan penelitian kadar optimal A_{1c} pada data NHANES 1999-2004 melaporkan bahwa HbA_{1c} ≥5,8% memiliki sensitivitas (86%) dan spesifisitas (92%) tertinggi.⁹ Studi lain mendapatkan A_{1c} 6,1% memiliki performa diagnostik terbaik pada penelitian komunitas India.²⁷

HEMOGLOBIN A_{1c} DALAM MANAJEMEN DIABETES MELITUS

Hemoglobin A_{1c} telah digunakan secara luas sebagai indikator kontrol glikemik, karena mencerminkan konsentrasi glukosa darah

1-2 bulan sebelum pemeriksaan dan tidak dipengaruhi oleh diet sebelum pengambilan sampel darah.²⁸ Hemoglobin A_{1c} merupakan alat pemantauan yang penting dalam penatalaksanaan pasien dengan diabetes melitus.²⁹

Kontrol glikemik pada pasien diabetes tipe 2 secara skematik dapat digambarkan sebagai 'triad glukosa', dengan komponen A_{1c}, kadar glukosa puasa, dan kadar glukosa postprandial. Saat ini, meskipun masih ada perdebatan namun tampaknya penilaian kontrol glikemik terbaik ditentukan oleh ketiga komponen tersebut.¹⁹

Pada pasien diabetes yang tidak mendapat terapi insulin, nilai glukosa plasma setelah makan siang dan beberapa lama setelah makan siang menunjukkan hubungan yang lebih baik terhadap A1c daripada kadar glukosa sebelum makan pagi dan sebelum makan siang.³⁰ Pada tipe pasien yang sama, studi lain melaporkan bahwa kadar glukosa plasma preprandial memiliki hubungan yang lebih kuat dengan A1C daripada konsentrasi glukosa postprandial.³¹ Pada sebuah analisis set data dari DCCT, dilaporkan hubungan lebih baik terhadap A1C didapatkan dari konsentrasi glukosa setelah makan siang dan rata-rata kadar glukosa per hari.³² Studi lain lagi melaporkan apabila pasien dibagi menjadi 5 kelompok menurut kuintil A1C, glukosa postprandial memberikan kontribusi terbesar (70%) pada kuintil HbA_{1c} yang lebih rendah pada pasien dengan kontrol diabetes baik hingga sedang. Sebaliknya, glukosa puasa tampaknya menjadi kontributor utama kadar glukosa sepanjang hari pada pasien diabetes tidak terkontrol (HbA_{1c} >8,4%).³³ Untuk pasien dengan kadar A_{1c} antara 7,3 dan 8,4%, kontribusi glukosa puasa dan postprandial adalah sama.³²

Kadar A_{1c} memberikan informasi yang berguna pada kontribusi postprandial hiperglikemi dan basal hiperglikemi pada pasien diabetes tipe 2. Karena glukosa postprandial adalah kontributor utama pada pasien dengan kadar A_{1c} 6,5%-7,5%, maka logis untuk menurunkan glukosa postprandial mencapai kadar A_{1c} di bawah 6,5%. Sebaliknya, pada pasien dengan kadar A_{1c} di atas 7,5%, hiperglikemi basal menjadi yang utama, sehingga terapi perbaikan kontrol glikemik sebaiknya dimulai dengan obat yang bekerja menurunkan



hiperglikemia basal dan interprandial.¹⁹

Saat ini, ada dua nilai A1C yang digunakan untuk menilai diabetes yang terkontrol yaitu: 7% oleh ADA dan 6,5% oleh *the American College of Endocrinologists* (AAACE) dan IDF.¹⁹

Penelitian ADVANCE menunjukkan sedikit keuntungan bertahap pada mikrovaskular *outcome* dengan A_{1c} mendekati normal; untuk pasien tanpa risiko hipoglikemi atau efek samping lain, kadar A_{1c} yang diharapkan adalah <7%.¹⁹ Sebaliknya penelitian ACCORD menunjukkan bahwa target HbA_{1c} yang tidak terlampaui ketat dari <7% lebih dianjurkan pada pasien yang mendapat terapi obat hipoglikemik seperti sulfonilurea dan/ atau insulin yang dapat mengakibatkan hipoglikemi. Rekomendasi lebih fleksibel sebaiknya diaplikasikan kepada pasien dengan harapan hidup rendah atau dengan komplikasi mikro dan makrovaskuler yang sudah lanjut.¹⁹

HEMOGLOBIN A_{1c} SEBAGAI TES SKRINING RISIKO DIABETES

Tes skrining umumnya berbeda dari tes diagnostik, untuk skrining sensitivitas sebaiknya lebih besar dari spesifisitas. Rekomendasi skrining diabetes hanya ditujukan untuk kondisi harus dilakukan tes diagnostik. Tujuan tes skrining adalah untuk identifikasi seseorang dengan risiko tinggi diabetes agar dapat dilakukan tindakan pencegahan dan *follow up* lebih ketat.⁴

Data NHANES 1999-2004 menunjukkan bahwa HbA_{1c} sebagai tes skrining memiliki validitas prediksi yang tinggi pada subyek dengan faktor risiko diabetes. Penelitian berbasis populasi di Swedia menunjukkan bahwa kombinasi HbA_{1c}, glukosa puasa dan IMT lebih sensitif dan spesifik dibandingkan tes HbA1c saja dan memiliki nilai prediksi yang lebih tinggi untuk skrining diabetes tipe 2. Penelitian di Korea dan Cina juga menunjukkan bahwa kombinasi HbA_{1c} dan glukosa puasa dapat mendeteksi kasus baru diabetes lebih banyak dibandingkan jika tes tersebut digunakan sendiri-sendiri. Departemen Kesehatan di Inggris merekomendasikan pemeriksaan HbA_{1c} dan tes toleransi glukosa oral untuk skrining diabetes. Individu dengan nilai HbA_{1c} 6%-6,4% sebaiknya melakukan tes toleransi glukosa untuk memastikan adanya diabetes.²⁵

Tiga status hiperglikemik telah ditentukan untuk menilai risiko diabetes yaitu: HbA_{1c} 5,7%-6,4%, glukosa puasa terganggu (glukosa darah puasa antara 100-126 mg/dl), dan toleransi glukosa terganggu (glukosa 2 jam setelah pembebanan glukosa antara 140-200 mg/dl). Pada tahun 2009, *Expert Committee* menetapkan nilai HbA_{1c} antara 6,0-6,4% adalah risiko untuk diabetes; nilai ambang 6,0% kemudian diturunkan lagi oleh ADA menjadi 5,7% pada tahun 2010.²

KELEBIHAN DAN KEKURANGAN PEMERIKSAAN HbA_{1c}

Tidak ada tes diagnostik klinis yang sempurna. Untuk penggunaan klinis, tes yang ideal adalah akurat, spesifik, terstandarisasi, mudah dilakukan dan tidak mahal. Dibandingkan dengan pemeriksaan glukosa puasa dan tes toleransi glukosa 2 jam, HbA_{1c} memiliki kelebihan^{9,34-36}.

- Terstandarisasi sesuai DCCT/UKPDS; sedangkan pengukuran glukosa kurang terstandar
- Memiliki indeks paparan glukosa keseluruhan yang lebih baik dan dapat menilai komplikasi jangka panjang
- Memiliki variabilitas biologis yang rendah (<2% dari hari ke hari untuk HbA_{1c} dibandingkan dengan glukosa puasa yang memiliki variabilitas 12-15%)
- Memiliki instabilitas preanalitik yang rendah
- Relatif tidak terpengaruh oleh keadaan akut (misalnya stres atau penyakit yang terkait)
- Dapat digunakan untuk petunjuk terapi dan penyesuaian terapi
- Tidak dipengaruhi oleh variasi akibat pembebanan jumlah glukosa yang sama pada individu dengan ukuran tubuh yang berbeda seperti pada TTGO
- Dapat dilakukan kapan saja dan tidak membutuhkan puasa atau tes khusus
- Memiliki variasi diurnal yang rendah
- Tidak atau kurang dipengaruhi oleh obat-obat yang mempengaruhi metabolisme glukosa
- Satu jenis pemeriksaan yang dapat digunakan untuk diagnosis dan penilaian kontrol glikemik.

Pada beberapa keadaan, HbA_{1c} tidak dapat mencerminkan kontrol glukosa darah. Hal ini penting diketahui karena dapat menyebabkan *under-* atau *over treatment*.

Yang dapat meningkatkan kadar HbA_{1c} dari nilai sebenarnya adalah^{9,12}: anemia defisiensi besi, usia, polisitemia rubra vera, kehamilan trimester kedua, kadar ureum darah yang tinggi, HbF atau HbG, hipertrigliseridemia berat, hiperbilirubinemia, konsumsi alkohol berlebihan, splenektomi, anemia aplastik, penggunaan salisilat dosis tinggi dalam jangka panjang.

Yang dapat menurunkan kadar HbA_{1c} dari nilai sebenarnya adalah^{9,12}: setelah transfusi darah, setelah vena seksi, kehilangan darah, *sickle cell disease*, *haemolytic anemia*, *post transplant anemia*, *thalassemia*, penyakit ginjal, hemolisis dan perdarahan gastrointestinal, penyakit hati, obat-obat yang dapat menyebabkan anemia berat atau yang mempengaruhi pergantian sel darah merah, misalnya eritropoetin, beberapa obat antivirus, penggunaan opioid jangka panjang, dan penggunaan antioksidan (vitamin C,E), HbC, HbS, Dapson, kehamilan trimester ketiga, infeksi HIV.

RINGKASAN

Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Sekitar 439 juta orang diperkirakan menderita penyakit ini pada tahun 2030. Deteksi risiko diabetes adalah suatu prioritas.

Pada tahun 2010 ADA memasukkan HbA_{1c} dalam kriteria diagnosis diabetes. Hemoglobin A₁ (HbA₁) adalah derivat *adult hemoglobin* (HbA), dengan penambahan monosakarida (fruktosa atau glukosa).

Telah diketahui bahwa kadar rata-rata glukosa darah 1-2 bulan sebelumnya merupakan kontributor utama konsentrasi HbA_{1c}. Kontribusi bulanan rata-rata glukosa darah terhadap HbA_{1c} adalah: 50% dari 30 hari terakhir, 25% dari 30 dan 60 hari sebelumnya dan 25% selama 60-120 hari sebelumnya.

Metode pemeriksaan HbA_{1c} dapat dibagi menjadi 3 kategori berdasarkan cara pemisahan komponen hemoglobin glikosilasi dan non glikosilasi. *National Glycohemoglobin Standardization Program* membuat standarisasi untuk hasil tes GHb pada laboratorium dengan menggunakan *DCCT-equivalent value*. Penelitian DETECT menunjukkan bahwa prevalensi retinopati meningkat signifikan pada kasus HbA_{1c} ≥6,5% sehingga ADA mengusulkan HbA_{1c}



$\geq 6,5\%$ digunakan untuk diagnosis diabetes mellitus.

Glukosa postprandial adalah kontributor utama pada pasien dengan kadar A_{1c} antara 6,5-7,5%, maka terapi bertujuan untuk mencapai kadar A_{1c} glukosa postprandial di bawah 6,5%. Pada pasien dengan kadar A_{1c} di atas 7,5%,

terapi memperbaiki kontrol glikemik sebaiknya dimulai dengan obat yang bekerja menurunkan hiperglikemia basal dan interprandial.

Tiga status hiperglikemik untuk menilai risiko diabetes: HbA_{1c} antara 5,7%-6,4%, glukosa puasa terganggu (glukosa darah puasa 100-126 mg/dL), dan toleransi glukosa terganggu

(glukosa 2 jam setelah pembebanan glukosa 140-200 mg/dL).

HbA_{1c} memiliki kelebihan dibandingkan dengan pemeriksaan glukosa puasa dan tes toleransi glukosa 2 jam, namun terdapat beberapa keadaan yang dapat memengaruhi nilai HbA_{1c} .

DAFTAR PUSTAKA

- Chamnan P, Simmons RK, Forouhi NG, Luben RN, et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus using proposed HbA_{1c} diagnostic criteria in the european prospective investigation of cancer-norfolk cohort. *Diabetes Care* 2011;34:950-6.
- Soulimane S, Simon D, Shaw J, Witte D, et al. HbA_{1c} , fasting plasma glucose and the prediction of diabetes: Inter99, ausdiab and d.E.S.I.R. *Diab Res Clin Pract.* 2011;1:1-8.
- Bueli C, Kermah D, Davidson M. Utility of A_{1c} for diabetes screening in the 1999-2004 nhanes population. *Diabetes Care* 2007;30:2233-5.
- Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2447-53.
- Harefa E. Peran HbA_{1c} dalam skrining dan diagnosis diabetes mellitus. *Informasi Laboratorium Klinik Prodia* 2010;3:1-3.
- Kilpatrick ES. Hemoglobin A_{1c} in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *J Clin Pathol.* 2008;61:977-82.
- Sultanpur CM, Deepa K, Kumar SV. Comprehensive review on HbA_{1c} in diagnosis of diabetes mellitus. *Int J Pharm Sc Rev Resc.* 2010;3:119-21.
- Misra S, Hancock M, Meeran K, Dornhorst A, Oliver NS. HbA_{1c} : An old friend in new clothes. *The Lancet* 2011;377:1476-7.
- Gomez-Perez FJ, Aguilar-Salinas CA, Almeda-Valdes P, Cuevas-Ramos D, Garber IL, Rull JA. HbA_{1c} for the diagnosis of diabetes mellitus in a developing country *Arch Med Res.* 2010;41:302-8.
- Bunn H. Nonenzymatic glycosylation of protein: Relevance to diabetes. *Am J Med.* 1981;70:325-30.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, et al. Guideline and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34:61-99.
- Nitin S. HbA_{1c} and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J.* 2010;51:616-22.
- Harefa E. Standardisasi dan harmonisasi pemeriksaan HbA_{1c} . *Forum Diagnosticum* 2011;4:1-15.
- Aldasouqi SA, Gossain WV. Hemoglobin a_{1c} : Past, present and future. *Ann Saudi Med.* 2008;28:411-9.
- Jeppsson J-O, Kobold U, Barr J, Finke A, et al. Approved IFCC reference method for the measurement of HbA_{1c} in human blood. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40:1688-97.
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A_{1c} . *JAMA* 2006;295:1688-97.
- Gough S, Manley S, Stratton I. HbA_{1c} in diabetes case studies using IFCC units. Wiley Blackwell; 2010:2-61.
- Little RR, Rohlfing CL. HbA_{1c} standardization: Background, progress and current issues. *Lab Med.* 2009;40:368-73.
- Monnier L, Colette C. Target for glycemic control concentrating on glucose. *Diabetes Care* 2009;32:199-203.
- ADA. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34:11-61.
- Goldstein DE. Understanding Ghb assays: A guided tour for clinicians. *Clin Diabetes* 1986;4:83-8.
- NGSP. International expert committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1327-34.
- International Expert Committee . International expert committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.
- Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med.* 1981;70:331-8.
- Nair M, Prabhakaran D, Narayan KMV, Sinha R, et al. HbA_{1c} values for defining diabetes and impaired fasting glucose in asian indians. *Primary Care Diabetes* 2011;5:95-102.
- Kramer CK, Aranetta MRG, Barrett-Connor E. A_{1c} and diabetes diagnosis: The rancho bernardo study. *Diabetes Care* 2010;33:101-3.
- Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, et al. Utility of glycosylated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: A community-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2832-35.
- Shibata K, Suzukia S, Sato J, Ohsawad I, et al. Diagnostic accuracy of glycohemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) for postprandial hyperglycemia was equivalent to that of fasting blood glucose. *J. Clin. Epidemiol.* 2005;58:1052-7.
- Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, et al. Utility of HbA_{1c} levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003;26:1064-8.
- Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1822-6.
- Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S, Bonfante N, et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2023-9.
- Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c} . *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
- Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
- Gillett MJ. Guidelines review :International expert committee report on the role of the A_{1c} assay in the diagnosis of diabetes diabetes care 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev.* 2009;30:197-200.
- Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Díaz-Cadróniga F. HbA_{1c} in the prediction of type 2 diabetes compared with fasting and 2-h post-challenge plasma glucose: The asturias study (1998–2005). *Diabetes & Metabolism* 2011;37:27-32.
- Lippi G, Targher G. Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}): Old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:609-14.