



# Biomarker Laboratorium *untuk* Monitoring Diabetes Melitus

Penulis:

Anak Agung Wiradewi Lestari, Sianny Herawati, Ni Kadek Mulyantari,  
I Nyoman Wande, Ni Ketut Puspa Sari, Ni Made Ari Suryathi,  
I Putu Yuda Prabawa, I Gusti Ayu Mardewi, Ni Luh Gede Surya Utami,  
Made Ika Lestari, Putu Eka Ariana, Claudia Sandra Kuncoro

Editor:

Ida Bagus Amertha Putra Manuaba  
I Gede Putu Supadmanaba



# **Biomarker Laboratorium untuk Monitoring Diabetes Melitus**

## **Penulis:**

Anak Agung Wiradewi Lestari,  
Sianny Herawati, Ni Kadek Mulyantari, I Nyoman Wande,  
Ni Ketut Puspa Sari, Ni Made Ari Suryathi,  
I Putu Yuda Prabawa, I Gusti Ayu Mardewi,  
Ni Luh Gede Surya Utami, Made Ika Lestari,  
Putu Eka Ariana, Claudia Sandra Kuncoro

## **Editor:**

Ida Bagus Amertha Putra Manuaba  
I Gede Putu Supadmanaba

## **Penerbit :**



# **Biomarker Laboratorium untuk Monitoring Diabetes Melitus**

## **Penulis:**

Anak Agung Wiradewi Lestari,  
Sianny Herawati, Ni Kadek Mulyantari,  
I Nyoman Wande, Ni Ketut Puspa Sari,  
Ni Made Ari Suryathi, I Putu Yuda Prabawa,  
I Gusti Ayu Mardewi, Ni Luh Gede Surya Utami,  
Made Ika Lestari, Putu Eka Ariana,  
Claudia Sandra Kuncoro

## **Editor:**

Ida Bagus Amertha Putra Manuaba  
I Gede Putu Supadmanaba

## **Penerbit:**

PT. Intisari Sain Medis  
Bekerjasama dengan  
Universitas Udayana

Edisi Pertama  
Cetakan pertama: Januari 2025  
2025, x + 73 hlm, 15 x 22.5 cm

## ISBN:

Hak cipta dilindungi undang-undang  
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan  
cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya maka buku ini dapat selesai dengan baik. Buku ini dibuat untuk menjadi salah satu referensi dan diharapkan dapat lebih memudahkan pemahaman tentang Biomarker Laboratorium Untuk Monitoring Diabetes Melitus.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penerbitan buku ini. Tentunya buku ini masih kurang sempurna, sehingga masih perlu penyempurnaan dan revisi sesuai dengan perkembangan ilmu. Semoga buku Diabetes Melitus ini dapat bermanfaat di bidang kesehatan.

Denpasar, 13 Agustus 2024

Hormat kami,

Tim Penulis

## **DAFTAR PENULIS**

**Anak Agung Wiradewi Lestari  
Sianny Herawati,  
Ni Kadek Mulyantari,  
I Nyoman Wande,  
Ni Ketut Puspa Sari**

Departemen/ KSM Patologi Klinik Fakultas Kedokteran  
Universitas Udayana, Rumah Sakit Prof.Dr.I.G.N.G.Ngoerah,  
Denpasar-Indonesia

**Ni Made Ari Suryathi**

Departmen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran  
Universitas Udayana, Rumah Sakit Prof.Dr.I.G.N.G.Ngoerah,  
Denpasar-Indonesia

**I Putu Yuda Prabawa,  
I Gusti Ayu Mardewi,  
Ni Luh Gede Surya Utami,  
Made Ika Lestari  
Putu Eka Ariana**

**Claudia Sandra Kuncoro**

Program Studi Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran  
Universitas Udayana

## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR PENULIS .....	iv
DAFTAR ISI .....	v
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	x
BAB I DIABETES MELITUS.....	1
1.1 Epidemiologi.....	2
1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus .....	3
1.3 Patofisiologi .....	8
1.4 Diagnosis .....	10
1.5 Tatalaksana .....	12
BAB II HbA1c.....	15
2.1. Pengertian HbA1c.....	15
2.2. Pembentukan HbA1c .....	16
2.3. Manfaat klinis pemeriksaan HbA1c.....	19
2.4. Keterbatasan Pemeriksaan HbA1c .....	20
2.5. Metode Pemeriksaan .....	22
2.5.1. Metode <i>Ion exchange High Performance Liquid Chromatography (HPLC)</i> .....	22
2.5.1.1. Pre Analitik .....	22
2.5.1.2. Analitik .....	23
2.5.1.3. Paska Analitik .....	26
2.5.1.4. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan .....	26
2.5.2. Metode <i>Enzimatik Assay</i> .....	26
2.5.2.1. Pre Analitik .....	26
2.5.2.2. Analitik .....	27
2.5.2.3. Paska Analitik .....	28
2.5.2.4. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan .....	29

2.5.3. Metode <i>Turbidimetry inhibition immunoassay (TINIA)</i> .....	29
2.5.3.1. Pre Analitik .....	30
2.5.3.2. Analitik .....	31
2.5.3.3. Paska Analitik .....	32
2.5.3.4. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan .....	32
 BAB III GLYCATED ALBUMIN .....	37
3.1 Abumin.....	37
3.2 Glikasi.....	37
3.3 Penanda membran glikemik.....	39
3.4. Metode <i>Pemeriksaan Glycated Albumin</i> .....	39
3.4.1 Pre-analitik .....	39
3.4.2 Analitik .....	40
3.4.2.1 Metode Enzimatik .....	40
3.4.2.2 Metode <i>High-performance liquid chromatographic assay (HPLC)</i> .....	44
3.4.3 Nilai Rujukan .....	46
 BAB IV MAKNA KLINIS GLYCATED ALBUMIN.....	47
4.1 Kelebihan <i>Glycated albumin</i> .....	47
4.2 <i>Glycated Albumin</i> dan Diabetes Melitus .....	49
4.3 <i>Glycated albumin</i> dan Diagnosis DM .....	50
4.4 <i>Glycated albumin</i> dan Pemantauan Pengobatan Diabetes.....	52
4.5 <i>Glycated albumin</i> dan adanya perubahan hemoglobin .....	54
4.6 <i>Glycated albumin</i> dan Kehamilan .....	55
4.7. <i>Glycated albumin</i> dan <i>Chronic Kidney Disease (CKD)</i> .....	56
4.8 <i>Glycated albumin</i> dan Diagnosis <i>Chronic Kidney Disease</i> .....	57
4.9 <i>Glycated albumin</i> dan Dislipidemia.....	58
4.10 <i>Glycated albumin</i> dan Pemantauan Pengobatan Dislipidemia.....	59
4.11 <i>Glycated albumin</i> dan Obesitas .....	60

4.12	<i>Glycated Albumin</i> dan Penyakit Serebro-Kardiovaskular.....	62
4.13	<i>Glycated Albumin</i> dan Diagnosis Penyakit Serebro-Kardiovaskular .....	62
4.14	Kelemahan <i>glycated albumin</i> .....	64
BAB V	FRUKTOSAMIN .....	66
BAB VI	PEMERIKSAAN FRUKTOSAMIN .....	67
6.1	Pemeriksaan Fruktosamin .....	67
6.1.1	Pre-analitik .....	67
6.1.2	Metode Pemeriksaan.....	67
6.2	Kegunaan klinis Fruktosamin .....	68
BAB VI	KESIMPULAN.....	70
DAFTAR PUSTAKA	.....	71

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patofisiologi DM .....	11
Gambar 2. Sites of action agen farmakologi.....	16
Gambar 3. Pembentukan HbA1c (Shaivya <i>et al.</i> , 2017).....	17
Gambar 4. Diagram skema <i>liquid chromatography</i> (Curtis <i>et al</i> , 2015).....	24
Gambar 5. Prinsip <i>ion-exchange chromatography</i> (Microbenotes, 2018).....	25
Gambar 6. Prinsip metode <i>enzymatic immunoassays</i> .....	28
Gambar 7. Reaksi antigen-antibodi pada pemeriksaan HbA1c ... (Shaivya <i>et al</i> , 2017).....	30
Gambar 8. Prinsip metode <i>Turbidimetry inhibition immunoassay</i> (TINIA) (Tina-quant, 2013).....	32
Gambar 9. Metode Enzimatik GA (Zendjabil, 2020).....	41
Gambar 10. Diagram skematis sistem kromatografi dan kromatogram (Shima <i>et al.</i> , 1988).....	45
Gambar 11. Laju glikasi GA dan A1C (Freitas <i>et al.</i> , 2017).....	55

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM .....	11
Tabel 2. Hasil Laboratorium Pasien DM dan Prediabetes .....	12
Tabel 3. Perkiraan hubungan antara nilai HbA1c dan pengukuran eAG ( <i>estimated average glucose</i> ) (Gautam, 2016).....	19
Tabel 4. Faktor yang mempengaruhi HbA1c dan pengukurannya (WHO, 2009) .....	21
Tabel 5. Daftar kondisi GA lebih dapat diandalkan daripada HbA1c sebagai biomarker kontrol glikemik (Rescali <i>et al.</i> , 2022) .....	48

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	:	American Diabetes Association
ASI	:	air susu ibu
DCCT	:	Diabetes Control and Complications Trial assay
DM	:	diabetes melitus
DPP-IV	:	dipeptidyl peptidase IV
GAD	:	Glutamic acid decarboxylase
GDP	:	glukosa darah puasa
GDPT	:	glukosa darah puasa terganggu
GDS	:	glukosa darah sewaktu
GLP-1	:	glucagon like peptide 1
IDF	:	International Diabetes Federation
KAD	:	ketoasidosis diabetik
LADA	:	latent autoimmune diabetes in adults
MODY	:	maturity onset diabetes of the young
NGSP	:	National Glycohaemoglobin Standarization Program
SGLT2	:	sodium-glucose transport protein 2
TGT	:	toleransi glukosa terganggu
TTGO	:	tes toleransi glukosa oral
TZDS	:	thiazolidinediones
WHO	:	World Health Organization

## **BAB I**

### **DIABETES MELITUS**

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolismik yang ditandai dengan hiperglikemia, yaitu kondisi fisiologis abnormal yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang meningkat (Banday *et al*, 2020). Hiperglikemia ini terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya, dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (WHO, 2019; Soelistijo *et al*, 2021).

Terdapat dua jenis utama pada klasifikasi DM, yaitu DM tipe 1 dan DM tipe 2. Perbedaan antara kedua jenis ini didasarkan pada usia saat timbulnya penyakit, derajat hilangnya fungsi sel  $\beta$ , tingkat resistensi insulin, adanya autoantibodi dan kebutuhan pengobatan insulin untuk kelangsungan hidup (WHO, 2019). Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan reaksi peradangan lokal diikuti oleh penghancuran selektif sel-sel yang mensekresi insulin, sedangkan DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan gangguan sekresi insulin (Deshmukh *and* Jain, 2015).

Diabetes melitus dapat muncul dengan gejala-gejala khas seperti rasa haus, *polyuria*, *polydipsia*, penglihatan kabur, dan penurunan berat badan. Manifestasi klinis yang paling parah adalah *ketoacidosis* atau *non-ketotic hyperosmolar state* yang dapat menyebabkan dehidrasi, koma dan kematian jika tidak ada penatalaksanaan yang efektif (WHO, 2019; ADA, 2024).

Efek jangka panjang pada pasien DM meliputi retinopati, nefropati, neuropati, dan berbagai komplikasi lainnya. Penderita DM juga berisiko lebih tinggi terkena penyakit, termasuk penyakit

jantung, penyakit arteri perifer dan *cerebrovascular*, obesitas, katarak, disfungsi erekksi, dan *nonalcoholic fatty liver disease*. Pasien DM juga berisiko lebih tinggi terkena penyakit menular, seperti *tuberculosis* (WHO, 2019).

## 1.1 Epidemiologi

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis paling serius dan umum terjadi pada masa sekarang, dan menyebabkan komplikasi yang mengancam nyawa, kelumpuhan, dengan biaya perawatan yang mahal, serta mengurangi harapan hidup. Berdasarkan laporan *International Diabetes Federation* (IDF) edisi ke-9, prevalensi DM secara global telah mencapai proporsi pandemi, yaitu sebesar 9% (463 juta orang dewasa) pada tahun 2019. Peningkatan prevalensi DM terutama disebabkan oleh bertambahnya populasi usia tua. Namun, penurunan angka kematian di antara pasien yang menderita DM karena adanya peningkatan perawatan medis, serta peningkatan kejadian DM di beberapa negara yang diakibatkan oleh meningkatnya prevalensi faktor risiko DM, terutama obesitas, juga merupakan pendorong penting dari tingginya prevalensi (Sun *et al*, 2022).

Berdasarkan IDF, pasien usia 0-14 tahun yang didiagnosis menderita DM tipe 1 di seluruh dunia pada tahun 2013 berjumlah 497.100 dan jumlah kasus baru yang didiagnosis per tahun adalah 78.900. Angka-angka ini tidak mewakili jumlah total pasien DM tipe 1 karena tingginya prevalensi DM tipe 1 pada remaja di atas usia 14 tahun dan orang dewasa. Jumlah remaja di Amerika Serikat yang berusia di bawah 20 tahun dengan DM tipe 1 diperkirakan 166.984 pada tahun 2009 (Kharroubi *and* Darwish, 2015).

Insiden dan prevalensi DM tipe 2 di dunia pada berbagai

penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan. *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 yang cukup besar pada masa yang akan datang. Di Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi IDF juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019 hingga 2030 terdapat peningkatan jumlah pasien dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta (Soelistijo *et al*, 2021).

## 1.2 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes melitus diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori klinis, yaitu:

### 1. Diabetes melitus tipe 1

Tipe ini mencakup 5-10% dari pasien yang didiagnosis menderita DM dan disebabkan oleh kerusakan sel  $\beta$  pankreas. Diabetes melitus tipe 1 mencakup 80%-90% DM pada anak-anak dan remaja. Diabetes melitus tipe 1 terutama disebabkan oleh autoimun, dimana kerusakan terjadi pada sel  $\beta$  pankreas melalui respon inflamasi yang dimediasi sel T (insulitis) serta respon humorai. Adanya autoantibodi terhadap sel-sel islet pankreas merupakan ciri khas DM tipe 1, meskipun peran antibodi ini dalam patogenesis penyakit belum jelas. Autoantibodi ini meliputi autoantibodi sel islet, dan autoantibodi terhadap insulin, *glutamic acid decarboxylase* (GAD, GAD65), *protein tyrosine phosphatase* (IA2 dan IA2 $\beta$ ), dan *zinc transporter protein* (ZnT8A). Autoantibodi pankreas ini merupakan karakteristik DM tipe 1 dan dapat dideteksi dalam serum pasien beberapa bulan atau tahun sebelum timbulnya penyakit (Kharroubi and Darwish, 2015; ADA, 2024).

Selain pentingnya predisposisi genetik pada DM tipe 1,

beberapa faktor lingkungan telah terlibat dalam etiologi penyakit ini. Faktor virus meliputi *rubella* kongenital, infeksi virus dengan *enterovirus*, *rotavirus*, virus herpes, *cytomegalovirus*, *retrovirus* endogen dan virus Ljungan (virus Parecho B). Faktor lain meliputi kadar vitamin D yang rendah, paparan prenatal terhadap polutan, penurunan infeksi pada anak-anak di negara-negara dengan status sosial ekonomi tinggi yang menyebabkan peningkatan penyakit autoimun (*hygiene hypothesis*), nutrisi bayi telalu dini seperti menggunakan susu formula sapi sebagai pengganti air susu ibu (ASI), serta resistensi insulin pada masa kanak-kanak awal akibat obesitas atau peningkatan kecepatan pertumbuhan tinggi badan. Peran faktor lingkungan tetap menjadi perdebatan. Bukti terkini mendukung efek kausatif infeksi virus pada DM (Kharroubi and Darwish, 2015).

Diabetes melitus tipe 1 sering kali terdiagnosis secara tiba-tiba dan dapat menimbulkan gejala seperti *polydipsia*, *polyuria*, *enuresis*, kekurangan energi, kelelahan yang berlebihan, *polyphagia*, penurunan berat badan secara tiba-tiba, luka yang lambat sembuh, infeksi berulang, dan penglihatan kabur, disertai dehidrasi berat dan *diabetic ketoacidosis* pada anak-anak dan remaja. Gejalanya lebih parah pada anak-anak dibandingkan dengan orang dewasa. Ketergantungan penuh pada insulin pada pasien DM tipe 1 dapat terganggu oleh *honeymoon phase* yang berlangsung selama beberapa minggu hingga bulan atau dalam beberapa kasus berlangsung selama 2-3 tahun. Pada beberapa anak, kebutuhan terapi insulin dapat turun hingga ke titik dimana terapi insulin dapat dihentikan sementara tanpa terdeteksinya hiperglikemia (Kharroubi and Darwish, 2015).

## 2. Diabetes melitus tipe 2

Lebih dari 90%-95% pasien DM termasuk dalam tipe ini dan sebagian besar pasien tersebut adalah orang dewasa. Meningkatnya

kejadian DM tipe 2 pada remaja terutama disebabkan oleh perubahan gaya hidup yang kurang sehat, baik aktivitas maupun makanan. Obesitas dapat mengakibatkan kejadian resistensi insulin yang terutama terjadi pada DM tipe 2. Skrining untuk mendeteksi DM tipe 2 pada anak-anak dan remaja direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA), terutama pada mereka yang kelebihan berat badan. Prevalensi obesitas pada anak-anak terus meningkat yang mungkin menjadi alasan utama meningkatnya insiden DM tipe 2 pada kelompok usia muda (Kharroubi and Darwish, 2015).

Resistensi insulin pada pasien DM tipe 2 meningkatkan kebutuhan insulin pada jaringan target insulin. Selain resistensi insulin, peningkatan kebutuhan insulin tidak dapat dipenuhi oleh sel-sel  $\beta$  pankreas karena adanya defek pada fungsi sel-sel ini. Sebaliknya, sekresi insulin menurun seiring dengan meningkatnya kebutuhan akan insulin dari waktu ke waktu karena kerusakan bertahap pada sel  $\beta$ , yang dapat mengubah beberapa pasien DM tipe 2 dari yang awalnya tidak tergantung insulin menjadi tergantung pada insulin. Sebagian besar pasien DM tipe 2 tidak bergantung pada insulin, di mana sekresi insulin tetap berlanjut dan kekurangan insulin jarang terjadi. Ketergantungan pada insulin merupakan salah satu perbedaan utama dari DM tipe 1. Karena gejala DM tipe 2 yang ringan pada awalnya, diagnosis biasanya tertunda selama bertahun-tahun. Keterlambatan diagnosis ini dapat meningkatkan kejadian komplikasi jangka panjang pada pasien DM tipe 2 karena hiperglikemia tidak diobati selama periode yang tidak terdiagnosini (Kharroubi and Darwish, 2015).

Beberapa pasien DM tipe 2 memiliki kesamaan karakteristik dengan DM tipe 1 termasuk keberadaan autoantibodi sel islet atau autoantibodi terhadap GAD65 yang diklasifikasikan sebagai jenis diabetes yang berbeda yang disebut *latent autoimmune diabetes*

*in adults* (LADA). Pasien yang didiagnosis dengan LADA tidak memerlukan pengobatan insulin. Dalam sebuah penelitian, dilaporkan 7,1% pasien Eropa dengan DM tipe 2 dan usia rata-rata 62 tahun, dinyatakan positif autoantibodi GAD dan prevalensi LADA lebih tinggi pada pasien yang didiagnosis dengan DM pada usia yang lebih muda. Klasifikasi LADA sebagai jenis DM yang berbeda ini masih kontroversial (Kharroubi *and* Darwish, 2015).

### 3. Diabetes Gestasional

Kondisi ini terjadi saat kadar glukosa darah meningkat pada ibu hamil. Kondisi ini hanya terjadi selama masa kehamilan pada beberapa wanita dan dapat mempengaruhi ibu dan anak. Kondisi ini dipicu oleh berbagai faktor, seperti obesitas, riwayat DM dalam keluarga, dan usia ibu. Kondisi ini terkait dengan DM tipe 2 dan penyakit jantung iskemik. Diabetes gestasional biasanya didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan pada pasien yang tidak memiliki riwayat DM sebelum masa kehamilan. Kondisi ini merupakan komplikasi kehamilan yang paling umum terjadi. Gangguan ini dapat ditangani dengan menggunakan dua strategi, yaitu terapi insulin dan perubahan gaya hidup, termasuk nutrisi (Ojo *et al*, 2023).

### 4. Jenis Diabetes Melitus Lainnya

#### a. Diabetes Monogenik

Diabetes monogenik disebabkan oleh kecacatan genetik pada gen tunggal dalam sel  $\beta$  pankreas yang mengakibatkan gangguan fungsi sel  $\beta$  atau pengurangan jumlah sel  $\beta$ . Secara konvensional, diabetes monogenik diklasifikasikan berdasarkan usia onset sebagai diabetes neonatal sebelum usia enam bulan atau *maturity onset diabetes of the young* (MODY) sebelum usia 25 tahun. Namun, beberapa kecacatan genetik dapat bermanifestasi dalam bentuk

diabetes neonatal, MODY, atau diabetes onset dewasa. Diabetes monogenik saat ini digunakan untuk menghubungkan etiologi genetik tertentu dengan implikasi pengobatan spesifiknya. Diferensiasi sel  $\beta$  bergantung pada ekspresi faktor transkripsi homeodomain PDX1, di mana mutasi pada gen tersebut mengakibatkan MODY dan ekspresinya menurun sebelum timbulnya diabetes (Kharroubi and Darwish, 2015).

Mutasi yang mengakibatkan *mutant insulin* atau ketidakmampuan mengubah proinsulin menjadi insulin mengakibatkan intoleransi glukosa dalam beberapa kasus. Kecacatan genetik pada reseptor insulin atau jalur transduksi sinyal insulin telah terbukti mengakibatkan hiperinsulinemia dan hiperglikemia ringan hingga berat (Kharroubi and Darwish, 2015).

b. Penyakit pankreas eksokrin

Kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat cedera pankreas dapat menyebabkan DM. Kerusakan ini dapat disebabkan oleh karsinoma pankreas, pankreatitis, infeksi, *pancreatectomy*, dan trauma. Atrofi pankreas eksokrin menyebabkan hilangnya sel  $\beta$  secara progresif. Akumulasi lemak dalam pankreas atau steatosis pankreas dapat menyebabkan DM karena penurunan sekresi insulin, tetapi mungkin memerlukan waktu yang lama sebelum kerusakan sel  $\beta$  terjadi. Dalam kebanyakan kasus, kerusakan pankreas yang luas diperlukan sebelum DM terjadi dan fungsi eksokrin pankreas menurun pada pasien ini. Sirosis pada *cystic fibrosis* dapat berkontribusi pada resistensi insulin dan DM (Kharroubi and Darwish, 2015).

c. Hormon dan Obat

Diabetes melitus ditemukan pada pasien dengan penyakit endokrin yang menghasilkan hormon berlebih seperti *growth hormone*, glukokortikoid, glukagon, dan epinefrin pada endocrinopati

tertentu seperti akromegali, sindrom Cushing, *glucagonoma*, dan *pheochromocytoma*. Beberapa hormon ini digunakan sebagai obat seperti glukokortikoid untuk menekan sistem kekebalan tubuh dan dalam kemoterapi, dan *growth hormone* untuk mengobati anak-anak dengan pertumbuhan terhambat (Kharroubi and Darwish, 2015).

d. Sindrom Genetik

Diabetes telah terdeteksi pada pasien dengan berbagai sindrom genetik seperti sindrom Down, sindrom Klinefelter, sindrom Turner dan sindrom Wolfram (Kharroubi and Darwish, 2015).

### 1.3 Patofisiologi

Patofisiologi DM sebagian besar didasarkan pada resistensi insulin, dan banyak penelitian telah meneliti faktor-faktor seperti faktor lingkungan dan genetik yang memicu DM tipe 2. Hal ini bergantung pada kadar insulin dan penggunaannya. Insulin menurun pada DM tipe 1, sedangkan pada DM tipe 2, terjadi resistensi insulin oleh jaringan perifer. Otak merupakan organ yang sangat bergantung pada konsentrasi glukosa darah agar berfungsi dengan baik, dibantu oleh pelepasan insulin oleh sel  $\beta$  pankreas sebagai respon terhadap peningkatan konsentrasi glukosa darah. Konsentrasi glukosa darah memberi sinyal pada sistem saraf pusat untuk melepaskan bahan bakar energi untuk digunakan (Ojo *et al*, 2023).

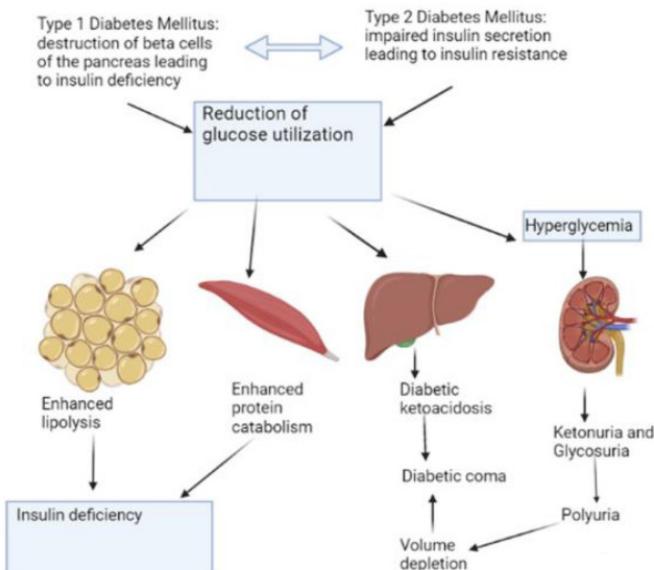
Pada DM tipe 1, perkembangan penyakit ini bergantung pada laju kerusakan autoimun pada sel  $\beta$  pankreas. Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan komplikasi serius yang terjadi pada pasien DM. Tubuh memecah lemak lebih cepat dari biasanya, yang menyebabkan hati memproses lemak menjadi keton dan membuat darah menjadi asam. Penyakit ini berkembang sangat lambat, disertai

peningkatan kadar glukosa darah puasa (GDP) secara bertahap. Namun demikian, berdasarkan peningkatan defisiensi insulin, pasien menjadi tergantung insulin bersamaan dengan adanya hiperglikemia berat dan ketoasidosis. Lebih jauh, karena tingkat keparahan dan perkembangan DM tipe 1, pasien menjadi sepenuhnya bergantung pada terapi insulin untuk kelangsungan hidupnya (Ojo *et al*, 2023).

Patofisiologi DM tipe 2 dibedakan berdasarkan defisiensi insulin dan resistensi insulin, yang telah dikaitkan dengan sitokin inflamasi dalam darah dan kadar asam lemak yang tinggi, yang menyebabkan penurunan transportasi glukosa ke dalam sel target, peningkatan pemecahan lemak, dan peningkatan produksi glukosa hati. Hiperglikemia yang terjadi disebabkan oleh sekresi glukagon yang berlebihan dan defisiensi insulin oleh sel  $\alpha$  yang mensekresi glukagon dan sel  $\beta$  yang mensekresi insulin (Ojo *et al*, 2023).

Diabetes melitus tipe 2 sering kali terkait dengan berbagai faktor gaya hidup seperti pola makan yang buruk, usia, kurang olahraga, riwayat keluarga DM, obesitas, diabetes gestasional dini pada wanita, dan kondisi patofisiologis seperti aterosklerosis, dislipidemia, dan hipertensi (Ojo *et al*, 2023).

Diabetes gestasional merupakan intoleransi glukosa yang dikonfirmasi pada trimester kedua atau ketiga kehamilan. Pada awal kehamilan, terlihat bahwa kadar glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah sewaktu (GDS) lebih rendah dari nilai normal, dan peningkatan eksponensial kadar glukosa darah pada trimester ketiga memperkuat diagnosis diabetes gestasional (Ojo *et al*, 2023).



Gambar 1. Patofisiologi DM (Ojo *et al*, 2023)

## 1.4 Diagnosis

Rekomendasi tes diagnostik untuk DM saat ini, yaitu pengukuran GDP, glukosa darah 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) 75 gram, HbA1c, dan GDS, jika ada tanda dan gejala DM. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan menggunakan bahan plasma darah vena. Untuk pemantauan terhadap hasil pengobatan dapat dilakukan pemeriksaan dengan menggunakan glukometer. Diagnosis DM tidak dapat ditegakkan berdasarkan adanya glukosuria (WHO, 2019; Soelistijo *et al*, 2021).

Pasien dengan kadar GDP  $\geq 126$  mg/dL, glukosa darah 2 jam setelah TTGO  $\geq 200$  mg/dL, HbA1c  $\geq 6,5\%$ , atau GDS 200 mg/dL, dengan adanya tanda dan gejala, dianggap menderita DM. Jika terdeteksi tinggi pada pasien tanpa gejala, dilakukan pengujian

ulang, sebaiknya dengan tes yang sama, direkomendasikan sesegera mungkin pada hari berikutnya untuk memastikan diagnosis (WHO, 2019).

**Tabel 1. Kriteria Diagnosis DM (ADA, 2024)**

---

Pemeriksaan GDP  $\geq 126$  mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam

atau

Pemeriksaan glukosa darah  $\geq 200$  mg/dL 2 jam setelah TTGO. Tes menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air

atau

Pemeriksaan GDS  $\geq 200$  mg/dL. Pada pasien dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia. Sewaktu berarti setiap saat sepanjang hari tanpa memperhatikan waktu sejak makan sebelumnya

atau

Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Tes harus dilakukan di laboratorium yang menggunakan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT)

---

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM, dikelompokkan sebagai prediabetes, yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Pada TGT, menunjukkan hasil pemeriksaan glukosa darah 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan GDP  $< 100$  mg/dL. Pada GDPT, menunjukkan hasil pemeriksaan glukosa darah 2 jam setelah TTGO  $< 140$  mg/dL dan GDP antara 100-125 mg/dL. Diagnosis prediabetes juga dapat ditegakkan dari pemeriksaan HbA1c dengan hasil 5,7-6,4% (Soelistijo *et al*, 2021).

**Tabel 2. Hasil Laboratorium Pasien DM dan Prediabetes (Soelistijo et al, 2021)**

	HbA1c (%)	GDP (mg/dL)	Glukosa darah 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	< 5,7	70-99	70-139

Perlu diperhatikan bahwa tingkat deteksi berbagai uji skrining bervariasi pada populasi dan individu. Glukosa darah puasa, glukosa 2 jam setelah TTGO dan HbA1c mencerminkan berbagai aspek metabolisme glukosa, dan *cut point* diagnostik untuk berbagai uji akan mengidentifikasi kelompok orang yang berbeda. Dibandingkan dengan *cut point* glukosa darah puasa dan HbA1c, nilai glukosa darah 2 jam setelah TTGO dapat mendiagnosis lebih banyak orang dengan prediabetes dan diabetes (ADA, 2024).

## 1.5 Tatalaksana

### 1. Agen Farmakologi

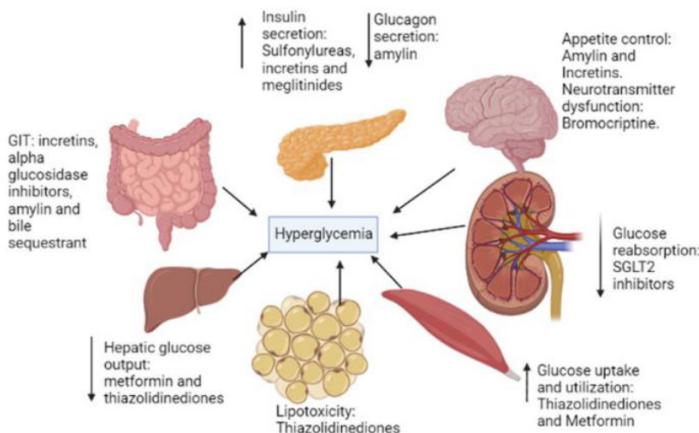
Perubahan gaya hidup dapat membantu meningkatkan kontrol glikemik, namun pengobatan akan diperlukan dalam jangka panjang untuk mengelola penyakit secara efektif. Inhibitor adalah golongan agen farmakologis oral yang digunakan untuk mengobati diabetes tipe 2 dan contohnya termasuk sequestran asam empedu, agonis dopamin, sulfonilurea, meglitinida, metformin (biguanida), tiazolidindion, inhibitor *sodium-glucose transport protein 2* (SGLT2), *glucagon like peptide 1* (GLP-1) oral, inhibitor alfa-glukosidase, dan inhibitor *dipeptidyl peptidase IV* (DPP-IV) (Ojo et al, 2023).

## 2. Pengobatan Farmakologis DM Tipe 1

Dasar pengobatan DM tipe 1 adalah terapi insulin. Namun, pengobatan suplemen non-insulin saat ini digunakan di laboratorium dan uji klinis untuk menemukan pilihan pengobatan baru untuk DM. Metformin, suatu biguanida, adalah obat yang paling umum digunakan untuk tatalaksana DM. Terkadang obat ini dilengkapi dengan *amylin analogues*, reseptor GLP-1, dan inhibitor SGLT2. Obat-obatan ini memberikan hasil dan manajemen yang baik pada pasien DM tipe 1 (Ojo *et al*, 2023).

## 3. Pengobatan Farmakologis DM Tipe 2

Berbagai obat yang diberikan untuk tatalaksana pasien DM tipe 2 memiliki mekanisme yang berbeda untuk membalikkan efek hiperglikemia dengan mengurangi kadar glukosa darah, di antaranya *sulfonylureas*, *meglitinides*, metformin (*glucophage*), inhibitor SGLT2, reseptor GLP-1, *pramlintide (symlin)*, *bromocriptine-QR* dan *thiazolidinediones (TZDS)* (Ojo *et al*, 2023).



**Gambar 2.** Sites of action agen farmakologi (Ojo *et al*, 2023)

## DAFTAR PUSTAKA

- ADA. 2024. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2024. *American Diabetes Association Professional Practice Committee*, 47(supplement 1):S20-S42.
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., and Nissar, S. 2020. Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4):174-188.
- Deshmukh, C. D., and Jain, A. 2015. Diabetes mellitus: A review. *International Journal of Pure and Applied Bioscience*, 3(3):224-230.
- Kharroubi, A. T., and Darwish, H. M. 2015. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6):850-867.
- Ojo, O. A., Ibrahim, H. S., Rotimi, D. E., Ogunlakin, A. D., and Ojo, A. B. 2023. Diabetes mellitus: From molecular mechanism to pathophysiology and pharmacology. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 9:100247.
- Soelistijo, S. A., Suastika, K., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K. W., et al. 2021. Pedoman pengelolaan dan pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 dewasa di Indonesia. Jakarta: PB. Perkeni. p. 1-119.
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., et al. 2022. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110945. PMID: 34879977; PMCID: PMC11057359.
- WHO. 2019. Classification of diabetes mellitus. *World Health Organization*. p. 1-40.

## **BAB II**

### **HbA1c**

Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan yang paling banyak digunakan dan diterima untuk memantau kontrol glikemik pada pasien DM. Jika molekul hemoglobin sudah terglikasi maka akan terus berada di dalam sel darah merah selama rentang hidupnya (120 hari). HbA1c atau fraksi hemoglobin terglikasi meningkat dengan cara yang dapat diprediksi menurut tingkat rata-rata glukosa plasma. Oleh karena itu dapat memberikan perkiraan tingkat glukosa darah di masa tiga bulan terakhir, dengan kadar glukosa terakhir memiliki pengaruh terbesar pada nilai HbA1c. Berbagai penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa rata-rata glukosa darah 1 bulan sebelumnya, 2 bulan dan 3 bulan memberikan kontribusi 50%, 40% dan 10% masing-masing ke hasil akhir. Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan oleh WHO untuk mengevaluasi kontrol glikemik pada DM. *World Health Organization (WHO) dan American Diabetes Association (ADA)* merekomendasikan penggunaan nilai HbA1c untuk diagnosis DM. (Shaivya *et al.*, 2017; Campbell *et al.*, 2018).

#### **2.1. Pengertian HbA1c**

Hemoglobin yang terglikasi (HbA1c) awalnya diidentifikasi sebagai hemoglobin “tidak biasa” pada pasien dengan DM lebih dari 40 tahun yang lalu. HbA1c diperkenalkan ke penggunaan klinis pada 1980-an dan kemudian menjadi landasan praktik klinis (WHO, 2009).

Hemoglobin terglikasi (glycohemoglobin, HbA1c) adalah bentuk hemoglobin (Hb) yang secara kimiawi terkait dengan

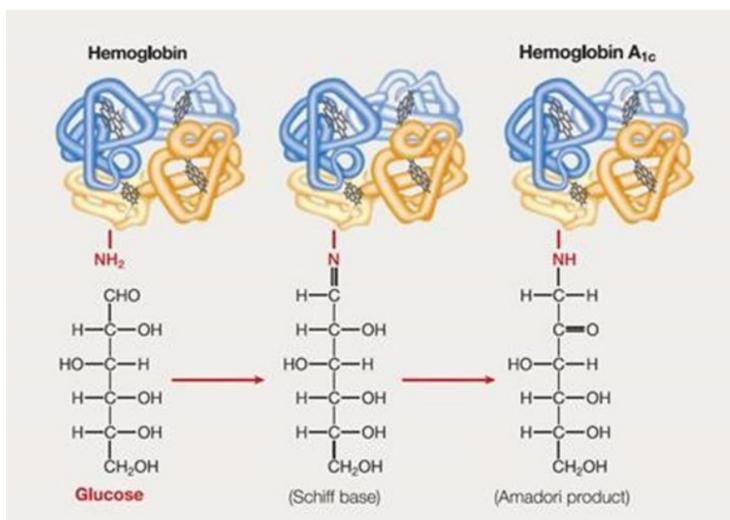
glukosa. Kebanyakan monosakarida, termasuk glukosa, galaktosa dan fruktosa, secara spontan (yaitu secara non-enzimatis) terikat dengan hemoglobin saat berada dalam aliran darah. (Shaivya *et al.*, 2017).

Hemoglobin A1 memiliki berbagai jenis, seperti HbA1a, HbA1b, dan HbA1c dan diklasifikasikan berdasarkan berbagai jenis gula yang melekat pada protein (Yazdanpanah *et al.*, 2017).

## 2.2. Pembentukan HbA1c

HbA1C dibentuk dari reaksi glikasi non-enzimatik dari rantai beta hemoglobin A oleh plasma glukosa. HbA1c, *glycohemoglobin* dibentuk dalam dua langkah oleh glikasi non enzimatis HbA. Langkah pertama adalah pembentukan *aldimine* yang tidak stabil (labil A1c, atau pra-A1c), reaksi reversibel antara gugus karbonil glukosa dan valin terminal N dari rantai β hemoglobin. Formasi A1c labil secara langsung sebanding dengan konsentrasi glukosa darah. Langkah kedua beberapa A1c labil dikonversi (penataan ulang Amadori) untuk membentuk ketoamine yang stabil yaitu HbA1c. (Shaivya *et al.*, 2017).

Komponen yang diukur dari HbA1c adalah fruktosil beta-N1-deoksi dari hemoglobin. HbA1c didefinisikan sebagai hemoglobin yang terglikasi secara ireversibel pada satu atau kedua ujung N-terminal dari rantai beta (Shaivya *et al.*, 2017).



Gambar 3. Pembentukan HbA1c (Shaivya *et al.*, 2017)

Pemeriksaan laboratorium HbA1c digunakan untuk memeriksa kontrol gula darah pada pasien DM. Kromatografi hemoglobin A1 dan hemoglobin A1c pada orang dewasa normal terbagi menjadi dua bagian: HbA (HbA0) 92-94% dan HbA1 (6-8%). HbA1 terdiri dari tiga glikasi yang berbeda, salah satunya HbA1c, biasanya diukur dengan metode isoelektrik atau elektroforesis. Glikasi hemoglobin terjadi dari waktu ke waktu, selama umur sel darah merah (RBC), yaitu 120 hari. Proporsi HbA1c tergantung pada tingkat glukosa rata-rata selama 120 hari sebelumnya. Kisaran nilai normal HbA1 atau HbA1c berbeda tergantung pada metode pengukuran yang digunakan (Shaivya *et al.*, 2017).

Beberapa tempat glikasi dari molekul HbA yaitu; Residu valin terminal-N dari rantai-b adalah tempat glikasi utama, terhitung 60% dari ikatan glukosa. Dari tiga jenis HbA1 yaitu, HbA1a, HbA1b, dan HbA1c, maka HbA1c mewakili spesies terglikasi yang paling umum (Shaivya *et al.*, 2017).

Kurangnya standarisasi mengakibatkan variabilitas hasil (4,0% hingga 8,1%) pada sampel yang sama. Hal ini membuat sulit untuk membandingkan hasil pasien di antara laboratorium. Perbedaan ini selalu menjadi sumber kecemasan di kalangan penyedia layanan kesehatan. Oleh karena itu, sangat penting memiliki metode dan satuan yang sama dalam mengukur HbA1c. Untuk menghilangkan kebingungan dari perbedaan ini, dilakukan pertemuan tentang standardisasi di seluruh dunia untuk pengukuran hemoglobin A1c yang diadopsi pada Mei 2007 oleh *American Diabetes Association (ADA)*, *European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, *International Diabetes Federation (IDF)* dan *International Federation of Clinical Chemistry (IFCC)*. Pertemuan ini menyatakan bahwa referensi IFCC adalah satu-satunya standar yang valid untuk menerapkan standardisasi pengukuran HbA1c. Hasil HbA1c dilaporkan di seluruh dunia dalam unit IFCC (mmol glikasi Hb / mol total Hb) dan unit *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)* (%), menggunakan persamaan IFCC-NGSP (Shaivya *et al.*, 2017).

Konversi hasil dari mmol/mol (IFCC) menjadi % (NGSP) dapat menggunakan persamaan:

$$\text{NGSP} = (0.09148 \times \text{IFCC}) + 2.152$$

Perkiraan hubungan antara nilai HbA1c dan pengukuran eAG (perkiraan glukosa rata-rata) dapat menggunakan persamaan berikut (Gautam, 2016):

$$\text{eAG (mg / dl)} = 28,7 \times \text{A1C} - 46,7$$

$$\text{eAG (mmol / l)} = 1,59 \times \text{A1C} - 2,59$$

**Tabel 3. Perkiraan hubungan antara nilai HbA1c dan pengukuran eAG (*estimated average glucose*) (Gautam, 2016)**

HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)	eAG (mmol/L)	eAG (mg/dL)
5	31	5,4 (4,2-6,7)	97(76-120)
6	42	7,0 (5,5-8,5)	126 (100-152)
7	53	8,6 (6,8-10,3)	154 (123-185)
8	64	10,2 (8,1-12,1)	183(147-217)
9	75	11,8 (9,4-13,9)	212(170-249)
10	86	13,4 (10,7-15,7)	240(193-282)
11	97	14,9 (12,0-17,5)	269 (217-314)
12	108	16,5 (13,3-19,3)	298 (240-347)
13	119	18,1 (15-21)	326 (260-380)
14	130	19,7 (16-23)	355 (290-410)

### 2.3. Manfaat klinis pemeriksaan HbA1c

Manfaat klinis pemeriksaan HbA1c adalah untuk membantu menegakkan diagnosis dan memantau kontrol glikemik pada pasien DM. HbA1c sebesar 6,5% direkomendasikan sebagai *cut off point* untuk mendiagnosis DM. Nilai kurang dari 6,5% tidak mengeksklusi diagnosis DM sehingga perlu menggunakan pemeriksaan glukosa darah. Nilai HbA1c 5,7–6,4% (39–47 mmol/mol) disebutkan sebagai kondisi prediabetes (Riddle MC *et al*, 2019).

Nilai HbA1c yang direkomendasikan oleh *IDF (International Diabetes Federation)* pada pasien DM adalah di bawah 6,5 % dan di bawah 7,0 % oleh *American College of Endocrinology (ACE)*. WHO dan ADA mendefinisikan nilai HbA1c diatas 6,5% sebagai

diagnosis DM dan 5,7 % Sampai 6,4 % sebagai pra-diabetes (Gautam R *et al*, 2016).

HbA1c mencerminkan glukosa plasma rata-rata selama delapan sampai 12 minggu sebelumnya. Pemeriksaan ini dapat dilakukan setiap saat sepanjang hari dan tidak memerlukan persiapan khusus seperti puasa. Sifat-sifat ini telah menjadikannya tes pilihan untuk menilai kontrol glikemik pada penderita DM (WHO,2009). HbA1c diperiksa setiap 3 bulan untuk melihat hasil terapi dan rencana perubahan terapi. Pada pasien yang telah mencapai sasaran terapi disertai kendali glikemik yang stabil HbA1c diperiksa paling sedikit 2 kali dalam 1 tahun (PERKENI, 2021).

## 2.4. Keterbatasan Pemeriksaan HbA1C

HbA1c, sebagai penanda klinis kontrol glikemik, memiliki keterbatasan dan kekurangan tertentu. Karena umur eritrosit yang panjang sekitar 120 hari, modifikasi glikasi terakumulasi selama periode waktu yang lama. Oleh karena itu, perubahan cepat dalam status glikemik, misalnya sebagai respons terhadap pengobatan, tidak tercermin dengan baik dalam pengukuran HbA1c (Vetter, 2015). Kontrol glikemik yang berubah dengan cepat sedangkan HbA1c berubah secara bertahap sehingga HbA1c untuk mengevaluasi respons terhadap pengobatan pasien DM mungkin berguna setelah dua belas minggu. Pada pasien dengan DM tipe 1 fulminan di mana hiperglikemia terjadi dengan cepat, HbA1c mungkin bukan indikator yang dapat diandalkan karena kadarnya yang normal atau hanya sedikit meningkat (Lee, 2015). Selain itu, HbA1c dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor genetik, hematologi, dan penyakit yang ditampilkan dalam tabel 2. Kondisi paling umum di seluruh dunia yang mempengaruhi kadar HbA1c adalah hemoglobinopati (tergantung pada pengujian yang digunakan), anemia tertentu, dan

gangguan yang terkait dengan pergantian sel darah merah yang cepat seperti malaria (WHO,2009). HbA1c tidak dapat digunakan sebagai penanda glikemik pada DM neonatus. Selama periode perinatal, HbF adalah komponen utama hemoglobin dan kurang dari 10% adalah hemoglobin A. Nilai HbA1c biasanya rendah dalam kaitannya dengan hiperglikemia pada diabetes neonatus. HbA1c tidak secara tepat mencerminkan kontrol glikemik pada neonatus (WHO, 2009).

**Tabel 4. Faktor yang mempengaruhi HbA1c dan pengukurannya (WHO, 2009)**

---

1.	Eritropoiesis
	Peningkatan HbA1c: Defisiensi besi, vitamin B12, penurunan eritropoiesis
	Penurunan HbA1c: penggunaan eritropoietin, besi, vitamin B 12, retikulositosis, penyakit kronik hati
2.	Perubahan Hemoglobin
	Perubahan genetik atau kimiawi pada hemoglobin: hemoglobinopati, HbF, methemoglobin, dapat meningkatkan atau menurunkan HbA1c
3.	Glikasi
	Peningkatan HbA1c: <i>alcoholism</i> , gagal ginjal kronik, penurunan pH intraeritosit
4.	Destruksi eritrosit
	Peningkatan HbA1c: peningkatan masa hidup eritrosit: splenektomi
	Penurunan A1c: penurunan masa hidup eritrosit: hemoglobinopati, splenomegali, arthritis rheumatoid atau obat seperti antiretroviral, ribavirin dan dapson
5.	Pemeriksaan
	Peningkatan HbA1c: hiperbilirubinemia, hemoglobin terkarbamilasi, <i>alcoholism</i> , penggunaan dosis besar aspirin, penggunaan kronik opiate, hemoglobinopati
	Penurunan HbA1c: hipertrigliseridemia

---

## 2.5. Metode Pemeriksaan

Terdapat tiga metode yang umum untuk pemeriksaan HbA1c pada laboratorium klinis, yaitu :

1. *Ion exchange High Performance Liquid Chromatography (HPLC)*
2. Turbidimetri *Immunoassay* berbasis antibodi
3. Enzimatik berbasis enzim

### 2.5.1. Metode *Ion exchange High Performance Liquid Chromatography(HPLC)*

#### 2.5.1.1. Pre Analitik

Pre Analitik untuk pemeriksaan HbA1c dengan metode HPLC yaitu :

1. Pemeriksaan HbA1c tidak perlu puasa dan dapat diperiksa kapan saja.
2. Menggunakan sampel darah vena (*whole blood*), diambil menggunakan tabung yang mengandung EDTA.
3. Biarkan sampel mencapai suhu kamar (15–30°C) sebelum dilakukan pemeriksaan.
4. Tabung sampel diletakkan pada rak sampel yang sesuai.
5. Pastikan *barcode* sampel menghadap ke bagian belakang instrumen.
6. Gunakan rak khusus untuk tabung dengan ukuran diamter 12 mm, 13 mm, dan 14 mm.
7. Tinggi tabung yang dapat digunakan yaitu dari ukuran 75 mm sampai 100 mm
8. Jika menggunakan jenis tabung/ukuran yang berbeda, atau

- jika sampel kurang dari 2.0 mL di dalam tabung, maka sampel harus diencerkan. Sebelum proses pipetting, homogenkan sampel secara menyeluruh dengan membalikkan tabung secara perlahan. Untuk pengenceran, campurkan 1,5 mL larutan pengencer dengan 5  $\mu$ L sampel darah.
9. Sampel *whole blood* dapat disimpan selama 3 hari pada suhu ruang (15–30°C), sampai 7 hari pada suhu 2–8°C, selama 6 bulan pada suhu (-15)–(-25)°C (Biorad, 2010).

### 2.5.1.2. Analitik

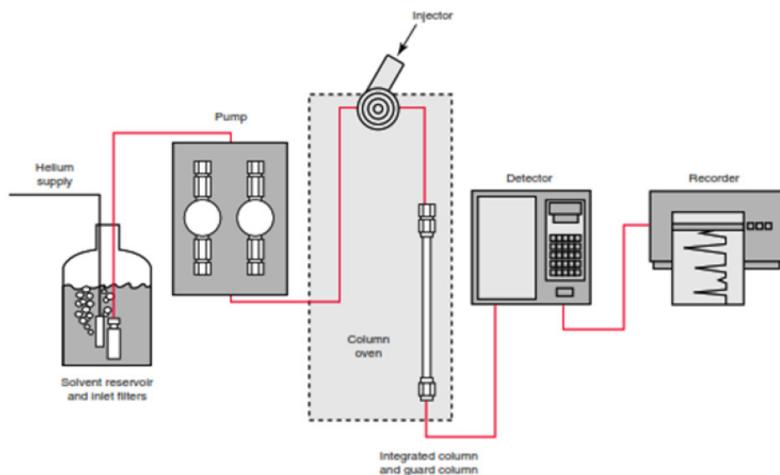
Kromatografi adalah proses fisik dimana komponen (zat terlarut / analit) dari campuran sampel dipisahkan sebagai hasil dari distribusi diferensial antara fase diam dan fase gerak. Selama proses ini, fase gerak membawa sampel melewati kolom yang berisi fase diam. Saat fase gerak mengalir melewati fase diam, zat terlarut dapat hanya berada dalam fase diam (tidak ada migrasi), bisa juga hanya berada dalam fase gerak (migrasi dengan fase gerak), atau berdistribusi antara dua fase (migrasi diferensial). Zat terlarut dengan afinitas yang lebih kuat untuk fase diam berada dalam fase diam dan bermigrasi lebih lambat dibandingkan dengan afinitas yang lebih lemah. Zat terlarut yang kurang memiliki afinitas sebagian besar berada dalam fase gerak dan bermigrasi lebih cepat. Jadi, zat terlarut afinitas lemah terpisah dari zat terlarut yang memiliki afinitas lebih kuat untuk fase diam. Zat terlarut yang terikat kuat kemudian dipindahkan dari fase diam dengan mengubah sifat fisik atau kimia dari fase gerak. (Curtis *et al*, 2015; Azim, 2013)

Pemisahan oleh *Liquid Chromatography (LC)* didasarkan pada distribusi diferensial dari zat terlarut antara fase gerak cair dan fase diam. Seperti dibahas sebelumnya, ketika partikel dengan

diameter kecil digunakan sebagai pendukung fase diam, teknik ini dirujuk sebagai HPLC. Karena tekanan yang relatif tinggi diperlukan untuk memompa cairan kolom HPLC, teknik ini juga disebut sebagai kromatografi cair bertekanan tinggi. Di laboratorium klinis, HPLC adalah bentuk LC yang paling banyak digunakan (Curtis *et al*, 2015).

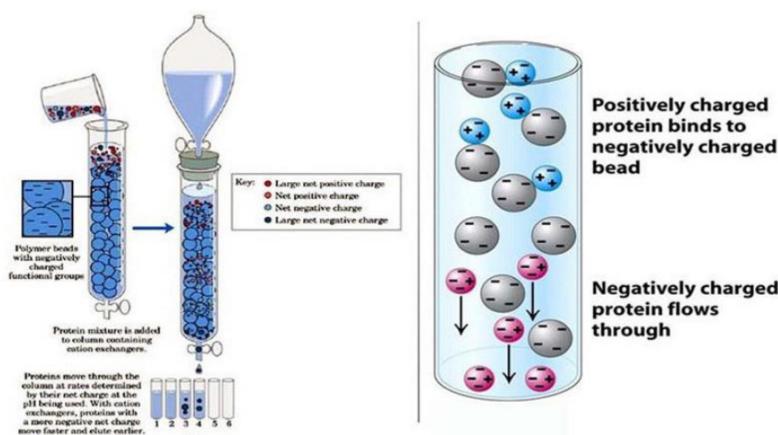
*Liquid Chromatography* terdiri dari elemen berikut :

1. Reservoir pelarut untuk menahan fase gerak.
2. Pompa untuk mendorong fase gerak cair melalui sistem.
3. Injector untuk memasukkan sampel ke dalam kolom.
4. Kolom kromatografi untuk memisahkan zat terlarut.
5. Oven kolom untuk menjaga suhu kolom konstan.
6. Detektor untuk mendeteksi analit saat terelusi dari kolom.
7. Komputer untuk mengontrol sistem dan memproses data (Curtis *et al*, 2015).



**Gambar 4.** Diagram skema *liquid chromatography* (Curtis *et al*, 2015).

Kromatografi pertukaran ion didasarkan pada pertukaran ion antara fase diam dengan muatan berlawanan dalam fase gerak. Pertukaran kation partikel mengandung gugus fungsi bermuatan negatif seperti karboksil, fosfat, atau ion sulfonat. Kelompok-kelompok ini mengikat komponen bermuatan positif (kation) pada fase gerak. Interaksi ionik merupakan interaksi yang kuat, dan perpindahan ion yang terikat ke fase diam bergantung pada persaingan oleh ion lain dalam fase gerak. Retensi komponen dengan fase diam disesuaikan dengan perubahan kekuatan ion atau pH fase gerak. Retensi akan menurun dengan kekuatan ion yang lebih tinggi (konsentrasi garam tinggi) atau dengan menyesuaikan pH untuk mengurangi muatan analit atau fase diam. Kromatografi pertukaran ion memiliki beberapa aplikasi klinis, termasuk pemisahan (1) amino asam, (2) hemoglobin terglikasi, (3) varian hemoglobin, dan (4) oligonukleotida (Curtis C.A *et al*, 2015).



**Gambar 5.** Prinsip *ion-exchange chromatography* (Microbenotes, 2018).

### 2.5.1.3. Paska Analitik

Rentang hasil pemeriksaan HbA1c yang dapat dilaporkan.

	Reportable Range
NGSP % HbA <sub>1c</sub>	3.8–18.5
IFCC mmol/mol HbA <sub>1c</sub>	18–179

Setiap sampel dengan hasil pemeriksaan > 15% atau > 140 mmol / mol HbA1c harus dicurigai memiliki hemoglobin varian. (Biorad, 2010)

### 2.5.1.4. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan

1. Ikterus, dengan konsentrasi bilirubin hingga 20 mg / dL, tidak mengganggu pemeriksaan.
2. Lipemia, dengan konsentrasi trigliserida hingga 5680 mg / dL, tidak mengganggu pemeriksaan.
3. Konsentrasi hemoglobin F hingga 10% tidak mengganggu pemeriksaan.
4. Konsentrasi labil A1c (LA1c / CHb-1) hingga 4% tidak mengganggu pemeriksaan
5. Konsentrasi hemoglobin karbamilasi (LA1c / CHb-2) hingga 3,5% tidak mengganggu pemeriksaan. (Biorad, 2010)

## 2.5.2. Metode *Enzimatik Assay*

### 2.5.2.1. Pre Analitik :

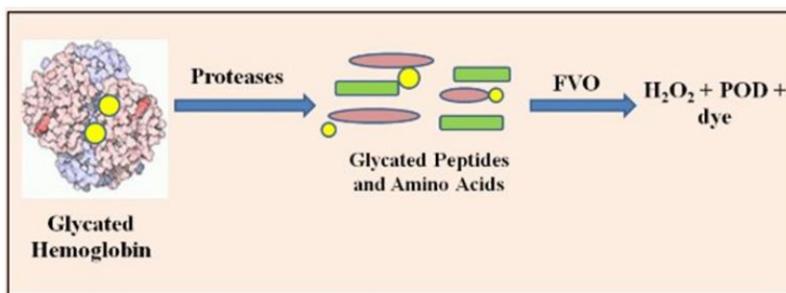
Pre Analitik untuk pemeriksaan HbA1c dengan Metode *enzymatic assay*

yaitu :

1. Darah vena segar dikumpulkan dengan menggunakan tabung EDTA
2. Pasien tidak memerlukan persiapan khusus.
3. Persiapan *hemolysate*: Keluarkan 250  $\mu\text{L}$  *Lysing Buffer* ke dalam sampel cup. Tambahkan 20  $\mu\text{L}$  spesimen yang telah dicampur dengan baik. Aduk rata kemudian diamkan selama 10 menit pada suhu kamar sampai terlihat jelas lisis sempurna.
4. Jika pemeriksaan tidak dapat dilakukan pada hari yang sama, hemolisat dapat disimpan hingga 7 hari pada suhu 2-8°C. Untuk penyimpanan lebih lama, bekukan spesimen pada suhu -70°C untuk penyimpanan maksimal 30 hari (Diazyme,2008).

#### **2.5.2.2. Analitik**

Inovasi terbaru pada *Direct Enzymatic HbA1c Assay* adalah menggunakan satu saluran pemeriksaan dan pelaporan nilai % HbA1c secara langsung. Prinsip pemeriksaan dimana agen pengoksidasi dalam lisis buffer bereaksi dengan sampel darah untuk memisahkan molekul berat rendah dan molekul berat tinggi yang mengganggu. Setelah lisis, sampel darah mengalami proses proteolitik. Proses ini melepaskan asam amino, termasuk valin terglikasi dari rantai beta hemoglobin. Valine terglikasi berfungsi sebagai substrat untuk fruktosil valin rekombinan tertentu enzim oksidase (FVO). FVO rekombinan secara khusus memecah katup N-terminal dan kemudian menghasilkan hidrogen peroksida. Proses tersebut diukur menggunakan reaksi katalis peroksidase (POD) dan kromagen yang sesuai. Sinyal yang dihasilkan dalam reaksi tersebut digunakan untuk melaporkan secara langsung persentase HbA1c sampel (Shaivya *et al*, 2017).



**Gambar 6.** Prinsip metode *enzymatic immunoassays* (Shaivya *et al.*, 2017)

*Direct Enzymatic HbA1c Assay* memiliki keunggulan dari kedua metode HPLC dan *immunoassays* dalam akurasi dan spesifisitas. *Direct Enzymatic HbA1c Assay* menggunakan dua reagen cair siap pakai. Karena tidak memerlukan pengukuran hemoglobin total yang terpisah dalam sampel, sehingga *Direct Enzymatic HbA1c Assay* hanya membutuhkan saluran tunggal untuk melakukan analisis dibandingkan dengan beberapa *immunoassay* yang membutuhkan pengukuran hemoglobin total dan membutuhkan dua saluran untuk analisis. Prosedur setelah penambahan Reagen R1, sampel dan Reagen R2, hasil% HbA1c akan dilaporkan dalam 2 menit. Selain itu, reagen tidak mengandung partikel lateks dan tidak melapisi kuvet dan garis analisis. Yang paling penting, uji HbA1c enzimatis memiliki spesifisitas tertinggi di antara semuanya pemeriksaan HbA1c (Ezegbogu *et al.*, 2018).

### 2.5.2.3. Paska Analitik

Konsentrasi HbA1c dinyatakan secara langsung sebagai % HbA1c dengan menggunakan kurva kalibrasi yang sesuai

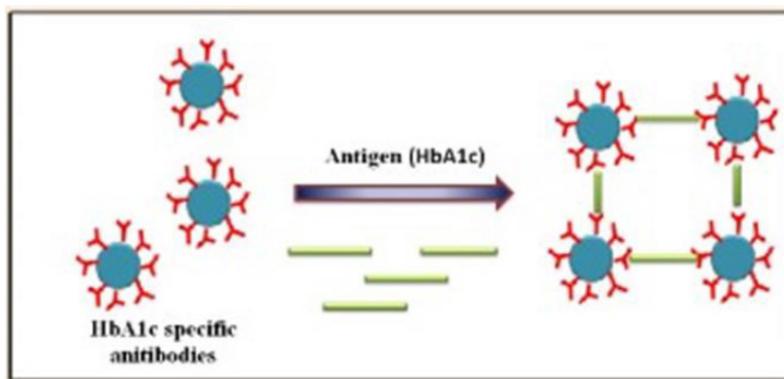
menggunakan nilai% HbA1c dari setiap kalibrator. Nilai yang dilaporkan selaras dengan *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* dan dilaporkan sesuai format NGSP. Rentang hasil pengukuran pada pemeriksaan ini adalah 4,4% hingga 12,0% (Diazyme, 2008).

#### **2.5.2.4. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan**

1. Total hemoglobin dalam sampel harus dalam kisaran: 9-21 g / dL. HbF tinggi ( $> 10\%$ ) dapat menyebabkan nilai HbA1c tidak akurat.
2. Pengujian ini tidak dipengaruhi oleh zat yang mengganggu pada konsentrasi berikut: bilirubin total 15 mg / dL, bilirubin (terkonjugasi) 13 mg / dL, glukosa 4000 mg / dL, trigliserida 4000 mg / dl, asam urat 30 mg / dL, urea 80 mg / dL
3. Reaksi enzimatik yang digunakan dalam pengujian ini (menggunakan glikasi stabil hemoglobin sebagai substrat) tidak terpengaruh oleh asetilasi, karbamilasi dan labil HbA1c. Varian hemoglobin S, C dan E tidak mengganggu secara signifikan pada metode ini (Diazyme, 2008).

#### **2.5.3. Metode *Turbidimetry inhibition immunoassay (TINIA)***

Metode berbasis *immunoassay* untuk pemeriksaan HbA1c didasarkan pada interaksi antara molekul antigen (HbA1c) dengan antibodi spesifik terhadap HbA1c. Hasil reaksi akan mengubah turbiditas atau kekeruhan larutan dan sebanding dengan jumlah antigen dalam sampel (Shaivya *et al*, 2017).



**Gambar 7.** Reaksi antigen-antibodi pada pemeriksaan HbA1c (Shaivya et al, 2017)

#### 2.5.3.1. Pre Analitik

Pre Analitik untuk pemeriksaan HbA1c dengan metode *Turbidimetry inhibition immunoassay (TINIA)* yaitu :

1. Pemeriksaan HbA1c tidak perlu puasa dan dapat diperiksa kapan saja.
2. Menggunakan sampel darah vena (*whole blood*), diambil menggunakan tabung yang mengandung EDTA
3. Homogenkan spesimen dengan seksama sebelum dianalisis. Volume minimum yang diperlukan untuk analisis langsung dari tabung adalah 1 mL *whole blood*.
4. Pada sampel yang terdapat bekuan darah yang nyata, gumpalan tersebut dapat dikeluarkan secara manual atau sampel ditolak.
5. Sampel *whole blood* yang sedikit misalnya 125 µL dapat menggunakan sampel cup (Amy V et al, 2019).

### 2.5.3.2. Analitik

Metode ini menggunakan *tetradecyltrimethylammonium bromide (TTAB)* sebagai pencuci dalam proses hemolisis. Semua varian hemoglobin yang terglikasi pada N-terminal rantai  $\beta$  dan Hb yang memiliki daerah yang dapat dikenali antibodi yang identik dengan HbA1c diukur pada pemeriksaan ini. Sehingga, keadaan metabolisme pasien yang mengalami uremia atau misalnya hemoglobinopati (HbAS, HbAC, HbAE) dapat ditentukan dengan menggunakan pemeriksaan ini (Amy V et al, 2019).

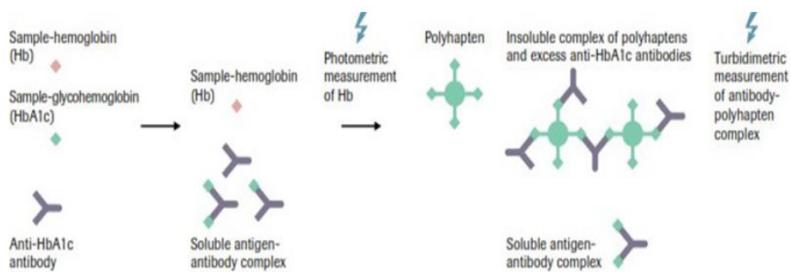
Penentuan HbA1c didasarkan pada (TINIA):

1. Sampel dan penambahan R1 (*buffer / reagen antibodi*): *Glycohemoglobin* (HbA1c) dalam sampel bereaksi dengan antibodi anti-HbA1c untuk membentuk kompleks antigen-antibodi terlarut. Karena antibodi HbA1c spesifik hanya ada satu pada molekul HbA1c, maka tidak terjadi pembentukan kompleks yang tidak terlarut.
2. Penambahan R 3 (*buffer / reagen polihapten*): polihapten bereaksi dengan antibodi anti-HbA1c berlebih untuk membentuk kompleks antibodi-polihapten yang tidak dapat larut yang dapat ditentukan secara turbidimetrik.

Hemoglobin yang dibebaskan dalam sampel yang telah dihemolisis diubah menjadi turunan yang memiliki spektrum absorpsi karakteristik yang diukur secara bikromatis selama prainkubasi (sampel + R1) dari reaksi imunologi di atas. Sehingga tidak perlu reagen Hb yang terpisah.

Hasil akhir dinyatakan sebagai % HbA1c dan dihitung dari rasio HbA1c / Hb sebagai berikut:

% HbA1c menurut DCCT / NGSP: HbA1c (%) =  $(\text{HbA1c} / \text{Hb}) \times 91,5 + 2,15$  (Amy V et al, 2019).



**Gambar. 8.** Prinsip metode *Turbidimetry inhibition immunoassay (TINIA)* (Tina-quant, 2013).

### 2.5.3.3. Paska Analitik

Rentang hasil pengukuran pada pemeriksaan ini adalah 4,3% and 18,8%.

### 2.5.3.4. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan

1. Hemoglobin abnormal dapat mempengaruhi waktu paruh sel darah merah dan mempengaruhi tingkat glikasi.
2. Setiap kondisi yang memperpendek kelangsungan hidup eritrosit akan mengurangi paparan eritrosit terhadap glukosa dengan konsekuensi penurunan nilai HbA1c (%), meskipun rata-rata kadar glukosa darah dapat meningkat. Penyebab masa hidup eritrosit yang lebih pendek misalnya anemia hemolitik atau penyakit hemolitik lainnya, *homozygous sickle cell traits*, kehamilan, kehilangan darah akut atau kronis yang signifikan, dan lain-lain. Pasien dengan kondisi tersebut harus berhati-hati menafsirkan hasil HbA1c.
3. *Glycated HbF* tidak terdeteksi pada pemeriksaan metode ini

karena tidak mengandung rantai beta yang terglikasi. HbF diukur dalam uji Hb Total dan sebagai konsekuensinya, spesimen yang mengandung jumlah HbF yang tinggi ( $> 10\%$ ) dapat menghasilkan HbA1c yang lebih rendah dari yang nilai yang diharapkan.

4. Ikterus: tidak ada gangguan signifikan hingga indeks I 60 (perkiraan konsentrasi bilirubin total: 60 mg / dL).
5. Lipemia: Tidak ada gangguan signifikan hingga indeks L 500. Terdapat korelasi yang buruk antara L indeks (sesuai dengan kekeruhan) dan konsentrasi trigliserida (konsentrasi intralipid 600 mg / dL).

## DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2021) Classification and diagnosis of diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S15–S33
- American Diabetes Association. (2021) Glycemic targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care 2021;44(Suppl. 1):S73–S84
- Amy V. 2019. Hemoglobin A1c-Cobas c501/c502 : Standard Operating Procedure.Gundersen Health System
- Azim M., Mitra M., Bhasin P. 2013 Biorad.2010. D-10 Hemoglobin A1c Program Instruction Manual. Bio-Rad Laboratories. Available at : <https://www.mdkhospital.com/documents/Hemoglobin%20A1c%20D10.pdf>
- Bergman, M. et al. (2020) ‘Review of methods for detecting glycemic disorders’, Diabetes Research and Clinical Practice, 165, p. 108233. doi:10.1016/j.diabres.2020.108233.
- Biorad.2010. D-10 Hemoglobin A1c Program Instruction Manual. Bio-Rad Laboratories. Available at : <https://www.mdkhospital.com/documents/Hemoglobin%20A1c%20D10.pdf>
- Campbell L., Pepper T., Shipman K. 2018. HbA1c: a review of non-glycaemic variables. J Clin Pathol ;72:12–19
- Carlson, A.L. et al. (2020) ‘HbA1c: The Glucose Management Indicator, Time in Range, and Standardization of Continuous Glucose Monitoring Reports in Clinical Practice’, Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 49(1), pp. 95–107. doi:10.1016/j.ecl.2019.10.010.
- Curtis C.A., Bruns D.E. 2015. Tietz Fundamentals O f Clinical Chemistry, Seventh edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc. chapter12 :page 183-199
- Diazyme.2008. Direct Enzymatic HbA1c Assay. Diazyme Laboratories. available at:<https://www.diazyme.com/images/products/pdf/>

data\_sheets/MK059- DirectEnzHbA1c(RevG).pdf

Dungan, K.M. (2008) ‘1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions’, Expert Review of Molecular Diagnostics, 8(1), pp. 9–19. doi:10.1586/14737159.8.1.9.

Ezegbogu, M.O and Abdulsalam K. 2018. Glycated Haemoglobin (HbA1C): An Update On Available Methods. Bayero Journal of Pure and Applied Sciences, 11(1): 8 – 14

Gautam R., Sankalp Y., Raj K , Amrita S.2016. Glycosylated hemoglobin (HbA1C): A brief overview for clinicians. Indian Journal of Immunology and Respiratory Medicine, April-June ;1(2);33-36

Microbenotes.2019. Ion exchange chromatography. Available at : <https://microbenotes.com/ion-exchange-chromatography/>

Haneda, M. et al. (2018) ‘Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016’, Journal of Diabetes Investigation, 9(3), pp. 657–697. doi:10.1111/jdi.12810.

Koga, M. (2014) ‘1,5-Anhydroglucitol and glycated albumin in glycemia’, Advances in Clinical Chemistry, 64, pp. 269–301. doi:10.1016/b978-0-12-800263-6.00007-0.

Kohzuma, T., Tao, X. and Koga, M. (2021) ‘Glycated albumin as biomarker: Evidence and its outcomes’, Journal of Diabetes and Its Complications, 35(11), p. 108040. doi:10.1016/j.jdiacomp.2021.108040.

Krhač, M. and Lovrenčić, M.V. (2019) ‘Update on biomarkers of glycemic control’, World Journal of Diabetes, 10(1), pp. 1–15. doi:10.4239/wjd.v10.i1.1.

Lee, J.-E. (2015) ‘Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol’, Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 20(2), pp. 74–78. doi:10.6065/apem.2015.20.2.74.

- Oh, Y.S. et al. (2018) ‘Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes’, Frontiers in Endocrinology, 9. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00384>
- PERKENI. 2021. Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia. PB PERKENI 1-10
- Riddle MC. 2019. American Diabetes association : Standards of medical care in diabetes. The Journal of Clinical and applied research and education. Volume 42, Supp 1
- Schwartz, S.S. et al. (2016) ‘The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β-Cell-Centric Classification Schema’, Diabetes Care, 39(2), pp. 179–186. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>.
- Shaivya G., Utkarsh J., Nidhi C. 2017. Laboratory Diagnosis of HbAic: A Review.Journal of Nanomedicine Reaserch. Vol 5 issue 4.
- Tina-quant® HbA1c Gen. 3. 2013. Turbidimetric inhibition immunoassay (TINIA) for the in vitro determination of hemoglobin A1c in whole blood or hemolysate. Roche Diagnostics Ltd.
- Vetter, S.W. (2015) ‘Glycated Serum Albumin and AGE Receptors’, Advances in Clinical Chemistry, 72, pp. 205–275. doi:10.1016/bs.acc.2015.07.005.
- Yazdanpanah, S. et al. (2017) ‘Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review’, Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 54(4), pp. 219–232. doi:10.1080/10408363.2017.1299684.
- World Health Organization: Classification of Diabetes Mellitus 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. HPLC Method development and validation :A Review. International Research Journal of Pharmacy. Vol 4(4).

## **BAB III**

### **GLYCATED ALBUMIN**

#### **3.1 Abumin**

Albumin adalah protein plasma utama, mewakili sekitar 60% dari total protein dalam darah, dengan konsentrasi antara 38 dan 48 g/L. Gen albumin serum manusia terletak pada kromosom 4q13.3. Albumin merupakan protein dengan berat molekul tinggi sekitar 66,7 kDa, tersusun dari polipeptida rantai tunggal yang mengandung 585 asam amino. Struktur albumin terdiri dari tiga domain (I, II dan III) dan dua subdomain (A dan B). Albumin memiliki waktu paruh 14 hingga 20 hari. Rata-rata, 9 hingga 12 g albumin disintesis setiap hari oleh hepatosit. Sintesis albumin dapat meningkat kerena aktivitas hormon tertentu seperti insulin atau kortisol. Katabolisme albumin terjadi pada endothelium pembuluh darah dan degradasinya dibantu oleh faktor natriuretik atrium. Albumin memiliki sejumlah fungsi yang sangat penting: menjaga tekanan onkotik, pengaturan pH, antioksidan dan transportasi banyak senyawa endogen seperti asam lemak dan senyawa eksogen sebagai obat-obatan (Zendjabil, 2020).

#### **3.2 Glikasi**

Glikasi merupakan reaksi nonenzimatis antara gula pereduksi atau produk degradasinya dengan gugus amino bebas dari protein. Pembentukan produk glikasi cukup kompleks, tetapi menurut pandangan yang lebih sederhana, proses ini sering digambarkan sebagai proses kimia yang berlangsung melalui tiga tahap utama: awal, menengah, dan akhir (Dozio *et al.*, 2016).

Karena waktu paruhnya yang relatif lama, albumin serum sangat sensitif terhadap modifikasi post translasi, khususnya glikasi albumin memiliki 85 situs glikasi, termasuk 59 lisin dan 24 residu arginin. *Glycated albumin* (GA), seperti protein serum lainnya, dimulai dengan reaksi non-enzimatik dimana “osa” seperti glukosa berikatan pada fungsi amino terminal-N residu atau residu albumin lisin atau arginin. Kemudian terbentuk zat intermediet tidak stabil yang disebut *Schiff base*. Kemudian mengalami penataan ulang intramolekul untuk menghasilkan bentuk yang stabil, produk Amadori, yang pada akhirnya dapat membentuk *advanced glycation end products* (AGE). Glikasi albumin mempunyai efek yang bervariasi terhadap kemampuannya mengikat obat. Jadi, afinitas mengikat obat umumnya menurun pada obat seperti sulfonilurea, salisilat dan ibuprofen. Semetara afinitas albumin tetap kuat untuk obat lain seperti diazepam dan naproxen.

Selain perubahan fungsi fisiologis albumin setelah mengalami glikasi, GA memiliki fenotipe patologis. Faktanya, hal ini menyebabkan kerusakan permanen pada organ dan jaringan yang menjadi sasaran komplikasi DM. Misalnya, GA berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ginjal dengan meningkatkan produksi molekul pro-oksidan oleh sel epitel dan mesangial setelah penyerapan GA oleh sel ini. Untuk penyakit kardiovaskular, reaksi GA terutama melalui aktivasi *advanced glycation end products receptors* (RAGE). Hal ini mempercepat oksidasi dan berperan dalam aktivasi trombosit dan agregasi, serta merangsang ekspresi molekul adhesi yang mendorong pembentukan plak aterosklerotik. *Glycated albumin* juga meningkatkan resistensi insulin dengan memperluas produksi *reactive oxygen species* intraseluler yang menghambat penyerapan glukosa dalam sel otot dan adiposit (Zendjabil, 2020).

### 3.3 Penanda membran glikemik

Persamaan antara GA dan HbA1c adalah: (1) satuan ukuran, (2) tidak terpengaruh oleh asupan makanan, (3) mencerminkan status emban glikemik sebelumnya, (4) berguna dalam pemantauan dan diagnosis diabetes, (5) penanda standar (Kohzuma, 2021).

#### 1. Protein Dasar

*Glycated albumin* adalah residu lisin yang mengandung albumin terikat pada glukosa. *Glycated albumin* memiliki banyak situs glikasi. Karena banyaknya situs glikasi, reaktivitas gugus amino mempengaruhi kecepatan glikasi. Ueda *et al.* melaporkan bahwa kecepatan glikasi sekitar 4,5 kali lebih cepat untuk GA dibandingkan HbA1c. Dilaporkan bahwa terjadi peningkatan 1% pada HbA1c setara dengan peningkatan 2,84% pada GA (Kohzuma, 2021).

#### 2. Lokasi

Albumin terlokalisasi pada seluruh tubuh. Jumlah GA sebanding dengan kadar glukosa di seluruh tubuh dan waktu paruh albumin. Telah dilaporkan bahwa glikasi hemoglobin dipengaruhi oleh gradien glukosa melintasi membran eritrosit, yang memiliki heterogenitas antar individu (Kohzuma, 2021).

### 3.4. Metode Pemeriksaan *Glycated Albumin*

#### 3.4.1 Pre-analitik

Pada pemeriksaan GA tidak perlu puasa. *Glycated albumin* dapat diukur secara akurat baik pada serum atau plasma yang dikumpulkan pada tabung yang mengandung lithium heparin atau EDTA sebagai antikoagulan (Zendjabil, 2020).

*Glycated albumin* stabil setidaknya selama 72 jam pada suhu 4 °C dan konsentrasinya tetap tidak berubah bahkan setelah 10 siklus *freeze-thaw*. Studi tentang stabilitas GA dari waktu ke waktu menunjukkan bahwa sampel sangat stabil pada -70°C setidaknya selama satu tahun. Sedangkan pada suhu -20°C terjadi sedikit peningkatan konsentrasi secara bertahap hingga 6 bulan dan menjadi signifikan setelah 12 bulan. Hal ini mungkin disebabkan oleh proses glikasi yang tetap berlanjut pada suhu -20 ° C dan glikasi mungkin akan terhambat pada suhu yang lebih rendah (-70°C) (Zendjabil, 2020).

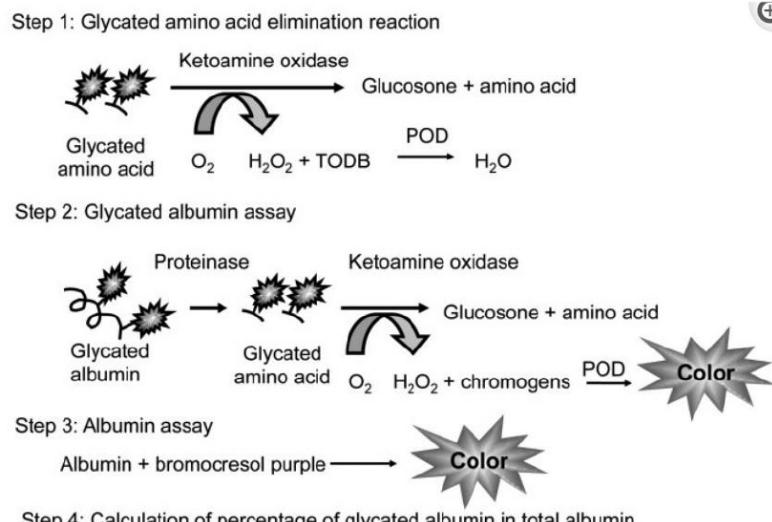
### 3.4.2 Analitik

Beberapa metode yang digunakan untuk memeriksa GA, termasuk *chromatography*, *immunoassays*, *thiobarbituric acid colorimetry* dan *label free impedimetric immunosensor*.

#### 3.4.2.1 Metode Enzimatik

Pada tahun 2002, Kouzuma *et al.* mengajukan uji enzimatik baru untuk memeriksa GA. Metode ini sederhana, cepat dan dapat diadaptasi alat kimia klinis otomatis. Pemeriksaan ini dengan cepat menyebar secara luas di Jepang dan negara-negara Asia lainnya. Baru-baru ini, uji enzimatik ini mulai tersedia di Eropa dan belahan dunia lain setelah komersialisasi kit baru di Italia. Prinsip pemeriksaan ini didasarkan pada reaksi kolorimetri enzimatik. Pertama, asam amino bebas terglikasi dioksidasi oleh ketoamino oksidase dan molekul H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang dihasilkan dihilangkan oleh peroksidase. Kedua, GA dihidrolisis menjadi asam amino terglikasi dengan proteinase spesifik dan asam amino terglikasi yang terlepas dioksidasi oleh keto-amino oksidase dan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> yang terbentuk selanjutnya diukur berdasarkan reaksi Trinder. Albuminemia dapat

diukur dengan kolorimetri menggunakan *bromocresol green* atau *bromocresol purple*. Terakhir, GA dinyatakan sebagai persentase total albumin (Zendjabil, 2020).



**Gambar 9.** Metode Enzimatisik GA (Zendjabil, 2020).

Metode untuk evaluasi GA telah dikembangkan sejak tahun 1980-an menggunakan sampel serum atau plasma. Metode lama memiliki banyak kelemahan karena kompleksitas teknik atau biaya yang tinggi dan/atau kurangnya presisi. Selain itu, tidak terstandardisasinya uji ini memperkuat ketidakpopuleran GA, dan semua perhatian diarahkan pada HbA1c (Freitas *et al.*, 2017).

*Glycated albumin* dapat diukur pada serum dan plasma, yang stabil selama 24 jam pada suhu kamar, atau pada suhu 4°C selama seminggu, atau pada suhu -80 °C selama beberapa bulan. Baru-baru ini, uji imuno elektrokimia yang inovatif dan sangat menjanjikan menggunakan nanozim juga telah dikembangkan,

yang menunjukkan linearitas yang baik dan batas deteksi yang lebih rendah (Giglio *et al.*, 2020). Batas referensi Atas (URL) GA sebesar 14,5% telah ditetapkan pada subjek sehat Kaukasia (Giglio *et al.*, 2020).

Interval referensi yang dijelaskan untuk GA bergantung pada metode yang digunakan karena kadar GA dapat bervariasi menurut lokasi glikasi yang dianalisis oleh uji yang digunakan, dan juga jika metode analisis mempertimbangkan molekul GA untuk pengukuran dan bukan asam amino terglikasinya. Misalnya, teknik uji imuno, metode kolorimetri dengan asam tiobarbiturat, dan metode enzimatis mempertimbangkan asam amino terglikasi sebagai referensi untuk kadar GA. Di sisi lain, teknik HPLC dan metode kromatografi lainnya mempertimbangkan molekul GA untuk menentukan kadarnya. Meskipun ada perbedaan ini, semua metode yang tersedia sepakat bahwa proporsi GA pada pasien DM meningkat 2 hingga 5 kali lipat dibandingkan dengan pasien normoglikemik (Freitas *et al.*, 2017).

Metodologi enzimatis dengan waktu operasional yang lebih singkat dan lebih mudah dilakukan baik secara manual maupun otomatis diusulkan untuk mengevaluasi kadar GA guna mengatasi keterbatasan teknik yang ada sebelumnya. Metode ini menyajikan tiga langkah menggunakan proteinase spesifik untuk albumin dan ketamin oksidase, selain reagen bromocresol green untuk penentuan albumin dan kemudian penghitungan persentase GA. Dalam validasi yang dilakukan untuk memperkenalkan uji tersebut di pasaran, kinerja analitiknya sangat baik dan pengujian tersebut tidak dipengaruhi oleh bilirubin dan glukosa, tetapi sedikit gangguan pada kadar GA dengan adanya hemoglobin dan asam askorbat dilaporkan. Penelitian lain menggambarkan hasil yang serupa, menyimpulkan bahwa metodologi enzimatik baru, yang dikenal sebagai “Lucica

GA-L®” (Asahi Kasei Pharma Corporation, Tokyo, Jepang) menunjukkan reproduktifitas, akurasi dan korelasi yang baik dengan HbA1c. Selain itu, produsen lain telah merilis metodologi serupa untuk analisis GA, tetapi alih-alih pengukuran kadarnya secara spesifik, pengujian ini menggunakan persamaan matematika untuk memperoleh persentase GA. Variasi biologis GA yang diukur oleh Lucica GA-L® lebih rendah jika dibandingkan dengan fruktosamin dan HbA1c (masing-masing 1,7%, 2,8% dan 2,4%) (Freitas *et al.*, 2017).

*Glycated albumin* menunjukkan stabilitas yang baik saat dibekukan pada suhu yang sangat rendah. Dalam penelitian oleh Kohzuma dan kolega, sampel beku pada suhu -80°C mempertahankan kadar GA tetap stabil selama 4 tahun. Watano *et al.* menemukan hasil serupa untuk penyimpanan sampel serum pada suhu -70°C. Namun, mereka mengamati peningkatan yang cukup besar pada kadar GA yang dibekukan pada suhu -20°C setelah 6 bulan. Nathan *et al.* mengukur kadar GA dalam sampel peserta penelitian *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT) yang dibekukan pada suhu -70°C 23 tahun lalu dan menyimpulkan bahwa stabilitas analit ini tetap memadai (Freitas *et al.*, 2017).

Berbagai kondisi yang mempengaruhi metabolisme albumin juga dapat memengaruhi nilai GA. Meskipun GA dirancang untuk tidak dipengaruhi oleh kadar albumin serum karena nilainya dikoreksi untuk total albumin, kadar albumin yang rendah biasanya terkait dengan peningkatan laju glikasi. Sebaliknya, metabolisme protein yang meningkat dapat mengakibatkan kadar GA yang lebih rendah. Oleh karena itu, dalam kondisi seperti hipertiroidisme, hipotiroidisme, sirosis hati, sindrom nefrotik dengan proteinuria masif, atau gangguan spesifik lainnya, penggunaan GA mungkin tidak akurat dan harus dihindari. Namun, karena tes ini relatif baru,

penelitian mengenai faktor-faktor yang dapat mengganggu kadar GA masih terbatas (Freitas *et al.*, 2017).

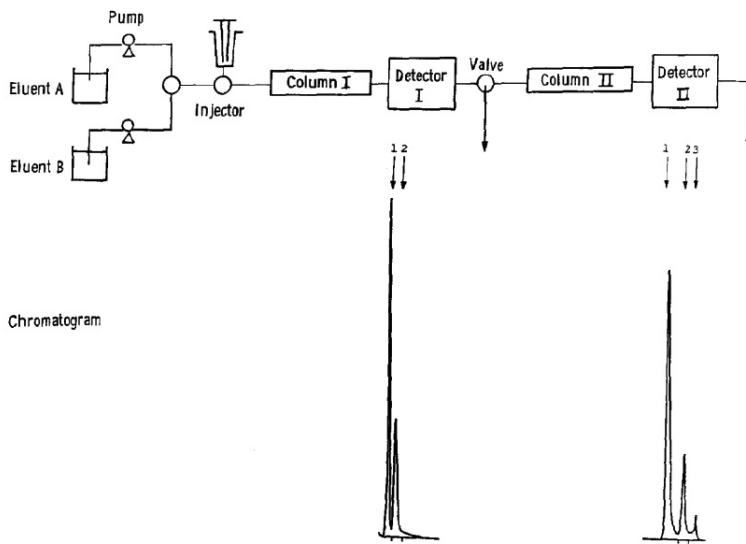
Situasi pengganggu lain pada kadar GA yang telah dijelaskan adalah usia, obesitas, dan kondisi inflamasi (diamati dengan peningkatan protein C-reaktif), merokok, dan hipertrigliseridemia. Ada sedikit bukti mengenai interpretasi GA pada kelompok etnis yang berbeda. Namun, Selvin *et al.*, telah menganalisis 1.376 orang tanpa DM dan 343 orang dengan DM, dan menemukan bahwa GA dan A1C meningkat secara signifikan pada orang kulit hitam dibandingkan dengan orang kulit putih. Oleh karena itu, data yang disajikan di sini menunjukkan perlunya kehati-hatian saat menafsirkan kadar GA dalam beberapa situasi klinis (Freitas *et al.*, 2017).

Namun, terlepas dari semua karakteristik yang disebutkan, uji GA belum tersedia secara rutin dalam praktik laboratorium, tetapi telah banyak digunakan dalam penelitian klinis DM dalam dekade terakhir. Faktor yang bertanggung jawab atas peningkatan jumlah penelitian tentang GA adalah konsolidasi, meskipun tanpa konsensus internasional yang jelas, uji enzimatik Lucica GA-L® untuk penentuan GA.

### **3.4.2.2 Metode *High-performance liquid chromatographic assay (HPLC)***

Metode untuk penentuan serum albumin tergliksasi HPLC melibatkan sistem kromatografi pertukaran anion untuk memisahkan albumin dan kromatografi afinitas boronat konsektif untuk memisahkan albumin tergliksasi dan tidak tergliksasi. Metode ini cepat (20 menit), tepat (koefisien variasi, 0,7-4,9%), hanya memerlukan sampel kecil (5  $\mu$ l), dan dapat diotomatisasi. Pengujian albumin

terglikasi dengan metode ini tidak dipengaruhi oleh konsentrasi protein sampel atau keberadaan glukosa.



**Gambar 10.** Diagram skematik sistem kromatografi dan kromatogram (Shima *et al.*, 1988)

Diagram sistem ditunjukkan pada Gambar 10 Kolom I, kolom pertukaran anion, memisahkan albumin (puncak 2 pada kromatogram pertama) dari komponen serum lainnya. Komponen albumin kemudian dimasukkan ke dalam Kolom II, kolom afinitas boronat, tempat kromatogram kedua diperoleh. Albumin terglikasi (puncak 2 pada kromatogram kedua) dinyatakan sebagai persentase dari total albumin (puncak 1 dan 2 pada kromatogram kedua) (Shima *et al.*, 1988).

Kedua kolom direndam dalam *water bath* (30°C). Program gradien cembung 10 menit dari Eluen A ke 70% Eluen B dimulai 10 menit setelah penyuntikan 5 µl sampel dengan injektor ke dalam

kolom Asahipak ES-502N. Efluen dilewatkan melalui monitor fluoresensi (Detektor I; panjang gelombang eksitasi, 285 nm, panjang gelombang emisi, 340 nm). Setelah fraksi pertama terkuras, fraksi yang mengandung albumin dimasukkan ke dalam kolom Asahipak GS-520-boronat dengan menggunakan katup bertekanan tinggi. Kedua pompa dan katup dikontrol dengan pengontrol sistem. Efluen dari kolom II dilewatkan melalui monitor fluoresensi lain. Output dari kedua monitor diproses dengan integrator. Nilai GA dinyatakan sebagai persentase bentuk terglikasi (puncak 2 pada kromatogram kedua pada Gambar 2) dalam total albumin (puncak 1 dan 2 pada kromatogram kedua pada Gambar 2). Satu kali pengujian memerlukan sekitar 20 menit (Shima *et al.*, 1988).

### 3.4.3 Nilai Rujukan

Batasan acuan GA dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, etnis, dan indeks massa tubuh (IMT). Kadar GA sedikit lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan laki-laki dan peningkatan yang signifikan terlihat seiring bertambahnya usia, terutama pada laki-laki, dan hal ini mungkin saja terjadi oleh karena ketidakseimbangan homeostasis glukosa pada usia yang lebih tua. Selain itu, GA tampaknya lebih rendah pada bayi dibandingkan orang dewasa dan interval rujukan spesifik untuk populasi anak harus ditetapkan. Apalagi GA bergantung pada IMT. *Glycated albumin* mungkin lebih rendah dibandingkan kadar glukosa plasma pada individu dengan IMT, massa lemak tubuh atau jaringan adiposa visceral tinggi (Zendjabil, 2020).

## BAB IV

### MAKNA KLINIS **GLYCATED ALBUMIN**

Sebenarnya tidak ada rekomendasi atau konsensus dari masyarakat internasional dan asosiasi untuk penggunaan klinis GA. Namun, sejumlah besar bukti baru-baru ini mendukung penggunaan biomarker ini dalam praktik klinis. Oleh karena itu, besar kemungkinan GA akan diakui sebagai *biomarker* baru jangka pendek untuk DM. *Glycated albumin* memiliki beberapa keunggulan dibandingkan hemoglobin terglikasi dan fruktosamin. Namun, penting untuk diingat bahwa GA tidak tepat untuk memantau glikemia pasien DM dengan kelainan metabolisme albumin. Misalnya pada sindrom nefrotik, hipertiroidisme, malnutrisi, anemia sindrom Cushing, terapi zat besi dan terapi glukokortikoid, yang meningkatkan metabolisme albumin dan menurunkan waktu paruhnya, GA akan terdeteksi lebih rendah. Sebaliknya, GA terdeteksi lebih tinggi pada sirosis hati dan hipotiroidisme, yang menurunkan metabolisme albumin dan memperpanjang waktu paruhnya (Zendjabil, 2020).

Seperti fruktosamin, nilai GA sebagai penanda glikemik yang lebih baik daripada HbA1c difokuskan pada suatu kondisi di mana metabolisme hemoglobin berubah atau terganggu. *Glycated albumin* juga dievaluasi dalam kasus diabetes neonatal, karena HbA1c yang tidak memadai untuk menilai glikasi hemoglobin janin (Ribeiro *et al.* 2016).

#### 4.1 Kelebihan *Glycated albumin*

*Glycated albumin* adalah uji laboratorium yang telah mendapatkan perhatian signifikan untuk pemantauan glikemik pada DM dalam beberapa dekade terakhir. Sebagai salah satu bentuk

fruktosamin, GA memiliki keuntungan karena tidak dipengaruhi oleh konsentrasi protein serum lainnya, karena ia spesifik terhadap laju glikasi albumin. Selain itu, GA tidak memerlukan puasa untuk pengukuran dan mencerminkan glikemia jangka pendek, mengingat waktu paruh albumin sekitar 3 minggu. Berbeda dengan HbA1c, GA tidak terpengaruh oleh proses hemolitik atau hemoglobin abnormal. Dalam kondisi seperti anemia, kehamilan, hiperglikemias pasca makan, dan pada pasien DM yang menggunakan insulin, GA tampaknya menjadi penanda glikemik yang lebih baik dibandingkan HbA1c, terutama untuk pasien diabetes yang menjalani hemodialisis (Freitas *et al.*, 2017 and Wu *et al.*, 2023).

**Tabel 5. Daftar kondisi GA lebih dapat diandalkan daripada HbA1c sebagai biomarker kontrol glikemik (Rescali *et al.*, 2022)**

Kondisi	Peran GA
Terapi insulin intensif	Kadar HbA1c berubah terlalu lambat, sedangkan GA melacak secara akurat variasi yang disebabkan oleh terapi.
Diabetes melitus tipe 1 fulminan	HbA1c biasanya normal atau hanya sedikit meningkat dalam kondisi klinis ini, sedangkan rasio GA/HbA1c meningkat secara signifikan karena reaktivitas GA. Dalam kasus ini, GA/HbA1c bahkan merupakan indikator yang lebih baik daripada GA saja.
Anemia	Anemia hemolitik memperpendek umur eritrosit sehingga kadar HbA1c lebih rendah, sedangkan anemia defisiensi besi menghasilkan kadar HbA1c lebih tinggi karena proses glikasi yang ditingkatkan dan daya tahan sel darah merah yang lebih lama. Sebaliknya, albumin tidak terpengaruh oleh patologi ini.

V a r i a n	Varian struktur genetik memengaruhi kemampuan hemoglobin untuk mengalami glikosilasi, sehingga HbA1c tidak mencerminkan status glikemik dengan baik. Sebaliknya, albumin tidak terpengaruh oleh kondisi ini.
Kehamilan	Menjelang akhir kehamilan, kekurangan zat besi memengaruhi kadar HbA1c, sedangkan kadar GA tetap stabil baik pada wanita penderita diabetes maupun non-diabetes.
Penyakit ginjal kronik	Suntikan eritropoietin, transfusi darah, dan hemodialisis sering dilakukan pada pasien dengan kondisi ini. Semuanya mempengaruhi masa hidup sel darah merah dan nilai zat besi, sehingga mengubah kadar HbA1c. Perhatian khusus harus diberikan pada kondisi proteinuria yang mungkin terjadi pada pasien ini karena nilai GA dapat berubah.

---

## 4.2 *Glycated Albumin* dan Diabetes Melitus

Patogenesis DM tipe 2 berkaitan dengan resistensi insulin, yang mengakibatkan penurunan fungsi sel  $\beta$  pankreas secara bertahap. Kedua kondisi patologis ini saling mempengaruhi dan dapat secara sinergis memperburuk DM, yang mengarah pada kegagalan insulin seiring waktu. Selain penggunaan HbA1c untuk diagnosis DM, pemanfaatan protein tergliksasi tambahan untuk diagnosis dan pemantauan komplikasi DM telah direkomendasikan secara luas. Laju glikasi albumin, yang lebih cepat dibandingkan hemoglobin, dapat mencerminkan hiperglikemia pada tahap awal sebelum terdeteksi oleh HbA1c (Giglio *et al.*, 2020).

### 4.3 *Glycated albumin* dan Diagnosis DM

Sebagai indikator status glikemik jangka menengah, GA awalnya dipertimbangkan untuk diagnosis DM pada pasien dengan hemoglobinopati dan kondisi lain di mana pengukuran HbA1c tidak dapat diandalkan. *Glycated albumin* juga telah digunakan dalam program skrining untuk mendeteksi individu dengan pradiabetes. Penting untuk membedakan berbagai kondisi terkait diabetes dan mengevaluasi nilai GA dengan mempertimbangkan adanya komorbiditas. Penilaian model homeostasis fungsi sel  $\beta$  (HOMA- $\beta$ ), yang mengukur indeks fungsi sekresi insulin, menunjukkan korelasi negatif dengan GA, tetapi tidak berkorelasi dengan HbA1c. Fenomena ini disebabkan oleh hubungan antara penurunan sekresi insulin dan peningkatan ekskresi glukosa, termasuk hiperglikemia pasca makan (Giglio *et al.*, 2020).

Koga *et al.*, melaporkan bahwa kadar serum GA secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan HbA1c pada pasien DM yang memiliki sekresi insulin yang terjaga. Wu *et al.*, menyajikan beberapa temuan baru dalam penelitian mereka. Pertama, penelitian ini menunjukkan bahwa GA dapat diukur secara akurat dalam sampel plasma atau serum, serta dalam sampel dari subjek yang tidak berpuasa. Kedua, ditemukan adanya hubungan bermakna antara serum GA, glukosa plasma, dan HbA1c pada subjek dengan dan tanpa diabetes. Ketiga, penelitian ini merupakan yang pertama mengembangkan dua strategi skrining untuk mendiagnosis diabetes berdasarkan nilai serum GA. Kedua strategi tersebut terbukti mengurangi kebutuhan untuk TTGO dan menunjukkan kinerja yang baik dibandingkan dengan kriteria kadar GDP saja. Temuan ini mendukung penggunaan serum GA sebagai alternatif untuk HbA1c dalam kondisi di mana penggunaan HbA1c untuk diagnosis diabetes mungkin tidak memadai (Wu *et al.*, 2016).

Shima *et al.*, menggunakan HbA1c, fruktosamin, dan GA untuk menyaring diabetes pada 302 orang dewasa, dan menemukan bahwa kadar plasma GA dan HbA1c, tetapi bukan fruktosamin, dapat secara efektif mengidentifikasi subjek yang berisiko DM. Dalam studi berbasis komunitas Jepang yang melibatkan 1575 subjek, Furusyo *et al.*, melaporkan bahwa GA berguna untuk menyaring DM pada populasi umum, dengan nilai batas GA  $>15,5\%$  menunjukkan kinerja diagnostik yang memadai untuk mengidentifikasi DM fase awal (*area under the curve [AUC]* 0,91, sensitivitas 0,83, dan spesifisitas 0,83). Li *et al.*, mendapatkan hasil serupa dalam studi penyaringan pada 1480 pasien rawat jalan di Tiongkok, dengan serum GA menunjukkan kinerja diagnostik yang baik (*AUC* 0,88), dan kadar  $\geq 17,1\%$  diidentifikasi sebagai ambang batas paling efisien untuk TTGO konfirmasi. Studi *Atherosclerosis Risk in the Community* (ARIC) yang mencakup 1600 peserta (227 dengan riwayat DM dan 1323 tanpa riwayat) oleh Selvin *et al.*, juga menunjukkan bahwa GA dan fruktosamin sangat terkait dengan risiko DM berikutnya. Khususnya, pasien DM dalam tertil GA tertinggi menunjukkan rasio peluang (OR) sebesar 3,9 dan 9,3 untuk mengembangkan albuminuria dan retinopati dibandingkan dengan mereka yang berada di tertil terendah, sementara pasien DM dalam tertil fruktosamin tertinggi menunjukkan OR sebesar 5,9 dan 6,3 untuk kondisi yang sama. Dalam studi *cross-sectional* populasi berbasis komunitas berikutnya yang melibatkan 1211 subjek, Yang *et al.* mengevaluasi peran GA dalam memprediksi DM yang tidak terdiagnosa, dan menemukan bahwa AUC *biomarker* ini hampir identik dengan kadar glukosa puasa (0,86 *versus* 0,88), dengan nilai batas 15,7% menunjukkan sensitivitas 0,73 dan spesifisitas 0,80. Terakhir, dalam studi *cross-sectional* dan longitudinal yang melibatkan 10.987 subjek, Malmström *et al.*, menunjukkan bahwa fruktosamin efektif dalam membedakan subjek dengan dan tanpa

DM (AUC 0,95), dengan sensitivitas 0,61 dan spesifisitas 0,97 pada tingkat ambang batas 2,5 mmol/L (Danese *et al.*, 2015).

Pada studi yang dilakukan oleh Feng *et al.*, menemukan bahwa kadar GA sebesar 16,5% dan 17,8% berfungsi sebagai titik potong klinis yang setara dengan kadar GDP dan HbA1c, dan dengan demikian dapat digunakan untuk mengidentifikasi individu dengan DM. Kedua ambang batas ini memiliki spesifisitas yang hampir sempurna, namun sensitivitasnya cenderung rendah hingga sedang dalam mendeteksi DM. Peningkatan kadar GA telah terbukti memprediksi timbulnya penyakit mikrovaskular, menunjukkan bahwa ambang batas ini dapat mengidentifikasi individu dengan risiko komplikasi tertinggi. Namun, perlu diwaspadai karena sensitivitas yang lebih rendah dari ambang batas ini dapat menyebabkan beberapa pasien dengan hiperglikemia ringan terlewatkan. Titik potong GA dalam studi ini berbeda dari penelitian sebelumnya yang menggunakan indeks Youden untuk menentukan ambang batas “optimal”. Tujuannya bukanlah untuk secara bersamaan memaksimalkan spesifisitas dan sensitivitas, melainkan untuk memilih ambang batas 16,5% dan 17,8% agar GA dapat setara dengan *biomarker* diagnostik yang ada (Fang *et al.*, 2022).

#### 4.4 **Glycated albumin dan Pemantauan Pengobatan Diabetes**

Evaluasi efektivitas terapi pada pasien diabetes sangat penting untuk menghindari kegagalan glikemik dan komplikasinya. Kadar GA dapat berguna dalam memprediksi respons pasien terhadap terapi hipoglikemik. Lee *et al.*, melakukan penelitian pada pasien Korea dengan DM tipe 2 yang tidak terkontrol dengan baik dan tidak menggunakan insulin. Para subjek diacak berdasarkan obesitas dan dosis glimepiride, dengan rasio 1:1 antara insulin detemir (analog kerja lama) dan insulin bifasik (analog kerja cepat).

Setelah 16 minggu, kadar rata-rata HbA1c, GA, GDP, dan glukosa terstimulasi mengalami penurunan signifikan. Kadar GA menurun lebih cepat dibandingkan HbA1c selama terapi insulin intensif. Oleh karena itu, GA dianggap sebagai *biomarker* yang berguna untuk memantau perubahan jangka pendek dalam kontrol glikemik selama pengobatan pasien DM (Giglio *et al.*, 2020).

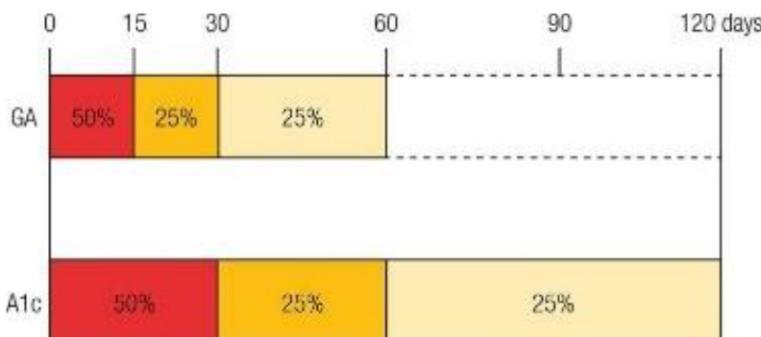
Li *et al.*, melakukan studi *double-blind*, acak, terkontrol untuk mengevaluasi suplementasi serat selama periode integrasi 12 minggu. Semua biomarker metabolisme glukosa, termasuk HOMA-Resistensi Insulin, HbA1C dan GA, membaik setelah 12 minggu (Giglio *et al.*, 2020). Studi lain dari Ciobanu *et al.*, menemukan bahwa GA berkorelasi signifikan dengan HbA1c dan glikemia puasa pada pasien dengan DM tipe 2. Korelasi signifikan yang ditemukan antara GA dan HbA1c ini menegaskan bahwa GA merupakan indikator glikasi protein sebaik HbA1c, dan bahwa GA secara langsung bergantung pada paparan protein terhadap glukosa. *Glycated albumin* dan HbA1c merupakan parameter yang mencerminkan kontrol glukosa darah tetapi dalam periode waktu yang berbeda. Pengukuran HbA1c dianggap sebagai standar emas untuk memantau glikemia rata-rata selama 2–3 bulan terakhir, sementara GA mencerminkan kontrol glikemik selama 3 minggu terakhir. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa GA berkorelasi dengan nilai HbA1c dan glukosa darah, dan bahwa penilaian glikemia jangka pendek mungkin berguna sebagai pelengkap pengukuran HbA1c (Ciobanu *et al.*, 2019).

Lindsey *et al.*, mengevaluasi fruktosamin dan HbA1c dalam uji coba prospektif, acak, multisenter, terkontrol yang melibatkan 72 pasien DM. Penelitian ini menunjukkan bahwa kombinasi pengujian fruktosamin mingguan dan pemantauan glukosa darah harian tidak memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan pemantauan

glukosa harian saja. Penelitian selanjutnya mengungkapkan manfaat penggunaan fruktosamin dan GA pada pasien DM yang memerlukan kontrol lebih ketat, atau pada kondisi di mana pengujian HbA1c tidak dapat diandalkan, seperti diabetes gestasional, hiperglikemia pasca makan, atau setelah reseksi lambung. Pu *et al.*, juga mempelajari 320 pasien DM tipe 2 secara berturut-turut dan menemukan bahwa kadar GA merupakan prediktor signifikan penyakit arteri koroner, dengan kinerja diagnostik yang melebihi HbA1c (AUC 0,62 vs 0,53) (Danese *et al.*, 2015).

#### **4.5 Glycated albumin dan adanya perubahan hemoglobin**

*Glycated albumin* dapat digunakan sebagai alternatif HbA1c dalam situasi di mana perubahan hematologi mempengaruhi waktu paruh sel darah merah dan/atau struktur atau karakteristik kimia hemoglobin. Anemia hemolitik dan episode perdarahan dapat menurunkan nilai HbA1c, sementara anemia defisiensi besi, talasemia, dan hemoglobinopati dapat meningkatkan hasil HbA1c. Selama masa fetal, hemoglobin utama dalam sel darah merah adalah hemoglobin fetus (HbF), yang secara bertahap digantikan oleh hemoglobin A (HbA) setelah kelahiran. Karena HbA1c merupakan produk glikasi dari HbA, neonatus cenderung memiliki kadar HbA1c yang tampak berkurang secara tidak akurat. Namun, gangguan dalam pengukuran HbA1c tergantung pada metode yang digunakan. Beberapa metodologi analitis mungkin tidak terpengaruh oleh gangguan umum seperti varian hemoglobin. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) menyediakan informasi mendetail mengenai gangguan yang mempengaruhi pengujian HbA1c oleh produsen (Freitas *et al.*, 2017).



Gambar 11. Laju glikasi GA dan A1C (Freitas *et al.*, 2017).

Pada gambar 11 menerangkan GA diproduksi selama rentang hidup albumin sekitar 8 minggu, namun, 2 minggu pertama menghasilkan setengah dari produksinya. Sebaliknya, karena rentang hidup eritrosit, yaitu sekitar 120 hari, HbA1c membutuhkan waktu sekitar 4 bulan untuk diproduksi sepenuhnya, dan bulan pertama menghasilkan setengah dari glikasinya (Freitas *et al.*, 2017).

#### 4.6 Glycated albumin dan Kehamilan

Selama kehamilan, wanita dengan DM dan mereka yang mengalami diabetes gestasional dianjurkan untuk memantau kadar glukosa darah dan HbA1c. Namun, telah diketahui bahwa pada bulan-bulan terakhir kehamilan terjadi peningkatan kebutuhan zat besi, yang dapat mempengaruhi kadar HbA1c. Hashimoto *et al.* menemukan bahwa pada wanita hamil Jepang dengan DM, terdapat peningkatan HbA1c yang signifikan menjelang akhir kehamilan, yang berbanding terbalik dengan kadar feritin dan saturasi transferin. Sebaliknya, GA tetap stabil selama periode ini karena tidak terpengaruh oleh perubahan fisiologis yang terjadi selama kehamilan (Freitas *et al.*, 2017).

#### 4.7. *Glycated albumin dan Chronic Kidney Disease (CKD)*

Penyakit ginjal kronis sering kali dikaitkan dengan resistensi insulin dan pada stadium lanjut terjadi penurunan degradasi insulin sehingga pemantauan homeostasis glikemik pada pasien CKD menjadi sangat penting. Hemoglobin A1c tetap menjadi standar emas dalam pemantauan glikemik pada pasien CKD. Namun, beberapa penulis telah mengevaluasi peran GA dalam konteks pasien CKD (Giglio *et al.*, 2020). Pada pasien dengan DM dan CKD, HbA1c mungkin tidak selalu menjadi penanda kontrol glikemik yang dapat diandalkan. Pasien CKD umumnya mengalami defisiensi eritropoietin, yang mengakibatkan anemia. Untuk mengatasi sintesis eritropoietin yang berkurang oleh ginjal, pasien sering memerlukan pemberian eritropoietin eksogen dan zat besi, yang dapat mengubah kadar HbA1c secara keliru. Selain itu, pasien CKD mungkin memerlukan transfusi darah secara rutin, dan saat menjalani hemodialisis, mereka menunjukkan masa hidup eritrosit yang berkurang 20-50%, yang juga dapat mempengaruhi nilai HbA1c secara tidak akurat. Peningkatan uremia pada CKD juga menyebabkan produksi hemoglobin karbamilasi, yang dapat mengganggu beberapa metodologi analitik untuk HbA1c (Freitas *et al.*, 2017).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa GA memberikan gambaran kontrol glikemik yang lebih akurat pada pasien dengan CKD stadium lanjut. Namun, pada kondisi dengan proteinuria masif dan penurunan kadar albumin serum, kadar GA juga dapat mengalami perubahan yang tidak akurat. Oleh karena itu, penting untuk melakukan evaluasi kritis dan memilih penanda glikemik yang paling sesuai dalam situasi ini (Freitas *et al.*, 2017).

Dalam konteks penyakit ginjal diabetik (DKD), beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar rata-rata GA lebih erat

kaitannya dengan perkembangan DKD dibandingkan kadar rata-rata HbA1c. Huh *et al.* menunjukkan bahwa GA dapat menjadi penanda yang lebih andal daripada HbA1c atau GDP dalam mendeteksi kerusakan tubulus ginjal dini pada pasien DM tipe 2 tanpa DKD nyata (Huh *et al.*, 2018).

#### **4.8 Glycated albumin dan Diagnosis Chronic Kidney Disease**

*Glycated albumin* dikaitkan dengan pergantian albumin, dan masih belum sepenuhnya jelas bagaimana proteinuria mempengaruhi nilai GA pada pasien diabetes dengan CKD. Pasien dengan nefropati diabetik lanjut dan pasien diabetes dengan penyakit ginjal non-diabetik sering menunjukkan proteinuria yang signifikan. Meskipun demikian, GA tampaknya lebih akurat dalam mengevaluasi kontrol glikemik dibandingkan HbA1c pada pasien dengan CKD lanjut (Giglio *et al.*, 2020).

Pada pasien dengan sindrom nefrotik, terjadi peningkatan sintesis albumin dan laju katabolik fraksional, yang menyebabkan pergantian albumin yang cepat. Meskipun fungsi ginjal mungkin tidak secara langsung memengaruhi nilai GA, kadar GA yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas semua penyebab dan kardiovaskular pada pasien DM yang menjalani hemodialisis (Giglio *et al.*, 2020).

Penafsiran GA mungkin terbatas dalam CKD karena faktor-faktor seperti proteinuria dan gangguan homeostasis serta waktu paruh protein. Hubungan antara HbA1c dan GA dengan GDP menunjukkan korelasi yang lebih lemah pada pasien dialisis dibandingkan dengan mereka yang tidak menjalani dialisis, sehingga rekomendasi lebih mengarah pada penggunaan GA daripada HbA1c untuk memantau kontrol glikemik pada pasien dialisis. Sebuah

studi pada pasien diabetes dengan CKD menunjukkan korelasi signifikan antara GA dan urin protein ekskresi (UPE). Dalam studi *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC), hubungan antara HbA1c dan GA dengan GDP pada berbagai kategori CKD mengungkapkan korelasi signifikan antara keduanya, dengan kadar yang lebih rendah pada pasien dengan gagal ginjal kronis berat dan CKD sangat berat (Giglio *et al.*, 2020).

Ditemukan hubungan yang kuat antara GA dengan retinopati, serta risiko CKD dan kejadian diabetes, menunjukkan bahwa prediksi CKD oleh GA hampir sama kuatnya dengan HbA1c. Menariknya, analisis hubungan antara GA dan kekakuan arteri pada pasien CKD menunjukkan bahwa pasien dengan kekakuan arteri, meskipun tidak mengalami gagal ginjal kronis, memiliki kadar GA yang lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak mengalami kekakuan arteri. Selain itu, GA menunjukkan korelasi signifikan dengan kekakuan arteri dan GDP sementara model penilaian resistensi insulin homeostatik (HOMA-IR) tidak menunjukkan korelasi signifikan dengan kekakuan arteri (Giglio *et al.*, 2020).

Hubungan antara GA dan perkembangan nefropati diabetik (DN) menunjukkan bahwa kadar rata-rata GA lebih erat kaitannya dengan perkembangan DN dibandingkan hemoglobin A1c (HbA1c) pada pasien DM tipe 2. Kesimpulannya, serum GA merupakan indeks glikemik yang berpotensi berguna pada pasien DM dengan gagal ginjal kronis, karena tidak terpengaruh oleh anemia dan perawatan terkait (Giglio *et al.*, 2020).

#### **4.9 Glycated albumin dan Dislipidemia**

Dislipidemia merupakan kondisi klinis yang sering ditemukan pada pasien DM. Kondisi ini ditandai dengan perubahan metabolisme

lipid. Secara spesifik, diabetes dikaitkan dengan hipertrigliseridemia akibat peningkatan *very low density lipoprotein levels* (VLDL), yang diperkaya oleh Apo-CIII (apolipoprotein c-III). Pasien dengan DM tipe 1 dan DM tipe 2 memang memiliki peningkatan kadar ApoC-III. Penghambatan ApoC-III dapat memperbaiki dislipidemia pada pasien DM. Mekanisme yang mendasarinya bisa jadi adalah peningkatan aktivitas lipoprotein lipase (LPL) dan peningkatan penyerapan hepatis *triglyceride-rich lipoprotein* (TRL). Hubungan yang kuat antara peningkatan sensitivitas insulin dan supresi ApoC-III telah dijelaskan. Penelitian menemukan bahwa pasien dengan GA > 17,0% menunjukkan korelasi langsung dan signifikan dengan GDP, TC (kolesterol total), TG (trigliserida), dan LDL-C (*low density lipoprotein -cholesterol*), dibandingkan dengan pasien dengan GA ≤ 17,0%, temuan ini menunjukkan bahwa GA dapat digunakan sebagai alat untuk menyaring pasien DM berisiko tinggi untuk diagnosis dini dislipidemia (Giglio *et al.*, 2020).

#### 4.10 *Glycated albumin* dan Pemantauan Pengobatan Dislipidemia

Meskipun banyak efek menguntungkan dari statin, terutama atorvastatin dan rosuvastatin, pada kadar *low density lipoprotein* (LDL), beberapa efek kolateral yang secara kolektif dikenal sebagai sindrom intoleransi statin (SI) telah dilaporkan. Secara khusus, sindrom SI ditandai dengan peningkatan *creatine phosphokinase* (CPK) dan *biomarker* bio humoral lainnya (seperti lipase dan amilase) serta perubahan homeostasis glukosa, yang dapat menyebabkan perkembangan DM. *Glycated albumin* dapat mewakili *biomarker* yang berguna untuk memantau efek pengobatan hipokolesterolemia pada homeostasis glukosa, seperti yang ditunjukkan oleh beberapa penulis. Sebuah studi acak, *double-blind*, terkontrol plasebo dilakukan pada pasien dewasa dengan

DM tipe 2 dan hipertrigliceridemia yang diobati dengan metformin dan volanesorsen. Volanesorsen meningkatkan sensitivitas insulin, yang dikaitkan dengan penurunan kadar GA dan HbA1c. Data ini menunjukkan bahwa GA dapat digunakan untuk memantau kemanjuran terapi penurun lipid (Giglio *et al.*, 2020).

#### 4.11 *Glycated albumin* dan Obesitas

*World Health Organization* (WHO) mendefinisikan obesitas sebagai “akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang menimbulkan risiko bagi kesehatan”. Indeks massa tubuh  $> 29,9 \text{ kg/m}^2$  mengidentifikasi pasien obesitas. Penelitian mendalam menunjukkan bahwa HbA1c berhubungan positif dengan indeks massa tubuh (IMT), sementara GA menunjukkan hubungan negatif dengan IMT. Penelitian terbaru yang mengeksplorasi hubungan *waist circumference* dengan GA mengungkapkan bahwa kadar GA dan rasio GA/HbA1c lebih menurun pada individu dengan obesitas sentral dibandingkan yang tanpa obesitas sentral, menunjukkan bahwa *waist circumference* adalah penentu negatif signifikan terhadap GA. *Glycated albumin* tidak terbukti sebagai *biomarker* homeostasis glukosa yang andal pada subjek obesitas. Sumner *et al.*, menemukan bahwa pada subjek obesitas, HbA1c merupakan tes diagnostik yang jauh lebih baik dibandingkan GA, dan kombinasi kedua tes tidak meningkatkan sensitivitas diagnostik. Penelitian lain menunjukkan bahwa pada subjek dengan toleransi glukosa normal dan rendah, (IMT) berhubungan negatif dengan GA dan rasio GA/HbA1c. Menariknya, status inflamasi menunjukkan hubungan positif dengan BMI dan negatif dengan GA, yang mengonfirmasi data sebelumnya (Giglio *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian telah mengevaluasi hubungan negatif antara IMT dan GA pada penderita DM, mengungkapkan bahwa

IMT yang lebih tinggi cenderung berkorelasi negatif dengan kadar GA. Meskipun ada laporan mengenai korelasi antara BMI dan rasio GA/HbA1c, hasil penelitian menunjukkan variasi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa penurunan BMI berhubungan dengan rasio GA/HbA1c yang tinggi, sementara studi lainnya menunjukkan hubungan terbalik antara BMI dan rasio GA/HbA1c pada subjek dengan berbagai kondisi toleransi glukosa (Giglio *et al.*, 2020).

Hubungan antara IMT dan kadar GA pada pasien DM dan non-diabetes telah dievaluasi yang menunjukkan bahwa tren penurunan kadar GA dan rasio GA/HbA1c dikaitkan dengan tren peningkatan IMT, yang menunjukkan bahwa IMT memiliki efek negatif pada rasio GA/HbA1c. Dalam sebuah penelitian luas, hubungan antara serum GA dan variabel antropometri menunjukkan bahwa pasien dengan IMT  $> 25,0 \text{ kg/m}^2$  memiliki parameter HbA1C dan lemak tubuh yang secara signifikan lebih tinggi, tetapi kadar GA secara signifikan lebih rendah (Giglio *et al.*, 2020).

Secara keseluruhan, bukti mendukung hubungan negatif antara IMT dan GA, terlepas dari adanya DM. Hubungan negatif antara GA dan IMT dapat disebabkan oleh korelasi terbalik antara IMT dan total albumin. Subjek dengan obesitas menunjukkan peradangan kronis, ditandai dengan peningkatan pelepasan sitokin dari jaringan adiposa (adipositokin), yang mendorong sintesis CRP di hati dengan mengurangi laju sintesis dan meningkatkan laju katabolik albumin. Fakta bahwa GA adalah ketamin yang terbentuk melalui reaksi glikasi non-enzimatik dari serum albumin sebagian menjelaskan konsentrasi GA yang relatif rendah pada pasien obesitas (Giglio *et al.*, 2020).

#### 4.12 *Glycated Albumin* dan Penyakit Serebro-Kardiovaskular

Penyakit serebrovaskular dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk aterosklerosis, yaitu kondisi patologis yang ditandai oleh peradangan arteri dan penumpukan kolesterol yang menyebabkan pembentukan plak tebal. Berbagai penelitian menunjukkan adanya korelasi yang kuat antara GA dan plak ateromatosa (Giglio *et al.*, 2020).

#### 4.13 *Glycated Albumin* dan Diagnosis Penyakit Serebro-Kardiovaskular

Telah dilaporkan adanya hubungan antara biomarker molekuler (GA, HbA1c, dan CRP) dan vaskular (*Carotid Intima Media Thickness* (CIMT)). Peningkatan kadar GA dikaitkan dengan peningkatan kadar CRP dan aterosklerosis karotis, terutama jika mempertimbangkan pasien DM dengan penyakit kardiovaskular yang terbukti. Karena kadar GA telah terbukti menjadi prediktor independen adanya Penyakit Jantung Koroner (PJK), GA secara umum dapat digunakan untuk pengambilan keputusan setelah memulai atau memodifikasi terapi (Giglio *et al.*, 2020).

*Glycated albumin* telah terbukti menjadi prediktor yang lebih efektif untuk mikroangiopati dibandingkan dengan HbA1c. Hal ini mungkin disebabkan oleh kenyataan bahwa GA lebih sensitif terhadap fluktuasi dan ekskursi glikemik daripada HbA1c, terutama pada pasien DM dengan kontrol glikemik yang buruk. Hiperglikemia pasca makan diketahui berkontribusi lebih signifikan terhadap kejadian kardiovaskular dan risiko kematian dibandingkan dengan hiperglikemia puasa. Selain itu, GA dianggap sebagai indikator status glikemik yang lebih andal pada subjek usia lanjut dibandingkan dengan HbA1c (Giglio *et al.*, 2020).

Baru-baru ini, GA diketahui berperan dalam peningkatan kekakuan arteri yang diamati pada pasien diabetes, karena aktivasi *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- $\kappa$ B) pada sel endotel dan proliferasi sel otot polos vaskular yang juga mengatur *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase* (NADPH) oxidase dan menginduksi produksi ROS (spesies oksigen reaktif) yang berkelanjutan pada sel endotel manusia. Dalam konteks ini, GA menstimulasi *Transforming Growth Factor beta* (TGF- $\beta$ ) dan meningkatkan stres oksidatif, yang menginduksi vaskulopati pada model eksperimental (Giglio *et al.*, 2020).

*Glycated albumin* telah dikaitkan dengan CIMT pada pasien dengan DM tipe 2 tanpa CAD dan *Peripheral Artery Disease* (PAD), serta pada populasi umum. Meskipun diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengklarifikasi mekanisme yang terlibat dalam hubungan antara GA dan aterosklerosis, nilai batas GA yang mungkin untuk prediksi CAD pada pasien DM ditetapkan sebesar 17,9% (sensitivitas 0,639 dan spesifisitas 0,639) (Giglio *et al.*, 2020).

Baru-baru ini, penelitian menunjukkan bahwa variabilitas glukosa yang diperkirakan oleh GA secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko keparahan stroke awal dan volume infark yang lebih besar pada pasien dengan stroke iskemik akut yang juga menderita DM. Hal ini mengindikasikan bahwa GA dapat menjadi alat yang berguna untuk membedakan dan mengidentifikasi penyakit serebrovaskular pada tahap awal (Giglio *et al.*, 2020).

Pada pasien yang menjalani Angiografi Tomografi Terkomputasi arteri koroner (CCTA), kelompok dengan Penyakit Arteri Koroner (CAD) menunjukkan kadar GA dan HbA1c yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa CAD ( $p < 0,05$ ). Meskipun terdapat korelasi positif antara GA dan

HbA1c, GA terbukti sebagai satu-satunya prediktor adanya CAD pada kelompok diabetes melitus (Giglio *et al.*, 2020).

#### 4.14 Kelemahan *glycated albumin*

Kadar GA yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan ireversibel pada berbagai organ yang merupakan target utama komplikasi DM, seperti arteri koroner, sistem kardiovaskular, ginjal, tiroid, otot rangka, mata, dan sistem saraf pusat. Sebagai contoh, di ginjal, GA merangsang sel epitel dan mesangial untuk menghasilkan molekul pro-oksidan dan jaringan ikat, yang berkontribusi pada perkembangan nefropati. Dalam konteks penyakit kardiovaskular, GA menimbulkan efek pro-inflamasi dan pro-oksidan pada kardiomiosit, serta berperan dalam aktivasi dan agregasi trombosit. GA juga mempengaruhi ekspresi molekul adhesi yang terlibat dalam pembentukan plak aterosklerotik, seperti *Intercellular Adhesion Molecule* (ICAM)-1 dan *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM)-1, serta mendorong oksidasi yang merugikan (Giglio, 2020).

Sel otot rangka juga menunjukkan sensitivitas terhadap peningkatan kadar GA, yang dapat memicu ekspresi berlebihan sitokin inflamasi. Selain itu, hubungan signifikan antara hormon tiroid dan GA telah ditemukan pada individu dengan status tiroid normal maupun hipotiroid subklinis. Secara metabolik, peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler yang terkait dengan GA dapat menurunkan sekresi insulin. GA memberikan dampak merugikan melalui aktivasi reseptör untuk *advanced glycation end products* (RAGE), yang merangsang produksi sitokin pro-inflamasi serta menginduksi apoptosis, stres oksidatif, dan agregasi trombosit. Peristiwa-peristiwa ini terkait dengan peningkatan kadar *advanced glycation end-products* (AGE) dan GA (Giglio, 2023).

Kadar GA dipengaruhi tidak hanya oleh kadar glukosa plasma tetapi juga oleh metabolisme albumin. Pada pasien dengan waktu paruh albumin yang lama, seperti pada penderita sirosis hati atau hipotiroidisme yang tidak diobati, kadar GA meningkat. Penurunan kadar GA dapat ditemukan pada pasien dengan hipertiroidisme atau sindrom nefrotik yang tidak diobati. Karena proteinuria dapat mempengaruhi nilai GA, Okada dkk. melaporkan bahwa kisaran proteinuria nefrotik lebih dari 3,5 g/hari menurunkan nilai GA terlepas dari keadaan glikemiknya. Selain itu, kadar GA berbanding terbalik dengan IMT, massa lemak, dan jaringan adiposa visceral (Kohzuma, 2021).

## **BAB V**

### **FRUKTOSAMIN**

Fruktosamin adalah indeks glikemik alternatif yang memiliki waktu paruh lebih pendek daripada HbA1c, dan dengan demikian, mencerminkan status glikemik terkini (yaitu 1–3 minggu). Fruktosamin terutama berasal dari glikasi non-enzimatik albumin (~90%), serta protein lainnya. Fruktosamin adalah istilah generik yang merujuk pada semua protein serum terglikasi, termasuk GA, dalam serum darah. Pengukuran konsentrasi fruktosamin serum secara rutin dikoreksi untuk nilai albumin atau protein total; namun, koreksi ini masih kontroversial. Meskipun fruktosamin tidak diubah oleh gangguan metabolisme hemoglobin, fruktosamin dipengaruhi oleh gangguan pergantian protein, seperti disproteinemia. Selain itu, keberadaan zat dengan berat molekul rendah (yaitu urea dan asam urat) juga dapat memengaruhi konsentrasi fruktosamin. Lamb *et al.* melaporkan bahwa konsentrasi fruktosamin serum meningkat pada pasien hemodialisis (HD). Selain itu, nilai fruktosamin yang dikoreksi dilaporkan lebih dapat diandalkan daripada HbA1c untuk status glikemik pada pasien uremik baik pada HD maupun *peritoneal dialysis* (PD). Kadar fruktosamin yang dikoreksi albumin dilaporkan berkorelasi lebih baik daripada HbA1c pada pasien DM dengan HD. Kadar fruktosamin yang tinggi ditemukan dapat memprediksi mortalitas kardiovaskular pada pasien non-uremik tanpa diabetes, tetapi peran prognostik fruktosamin pada pasien HD tidak diketahui (Zheng *et al.*, 2012).

## BAB VI

### PEMERIKSAAN FRUKTOSAMIN

#### 6.1 Pemeriksaan Fruktosamin

##### 6.1.1 Pre-analitik

Serum atau plasma adalah jenis sampel yang digunakan untuk mengukur fruktosamin dan *glycated albumin*. Sampel puasa tidak diperlukan. Untuk pengambilan spesimen, lakukan *venipuncture* dan pastikan volume minimum spesimen adalah 0,5 mL. Dapat menggunakan serum separator tube (SST), tabung EDTA atau tabung lithium heparin. Hindari spesimen yang mengalami hemolis. Metodologi yang digunakan adalah kolorimetri atau spektrofotometri kuantitatif. Spesimen harus dikirim pada suhu ruang dan dapat dipertahankan stabil pada suhu ruang selama 7 hari, dalam lemari es (2 - 8°C) selama 14 hari, atau beku selama 30 hari.

##### 6.1.2 Metode Pemeriksaan

Uji fruktosamin yang paling umum digunakan adalah uji berbasis kolorimetri, yang memanfaatkan reduksi pewarna nitroblue tetrazolium (NBT) menjadi formazan. Laju pembentukan formazan, yang berbanding lurus dengan konsentrasi fruktosamin, diukur menggunakan spektrofotometri. Uji ini tersedia secara luas, dapat diotomatisasi, dan relatif murah. Rentang referensi fruktosamin untuk individu non-diabetes biasanya berkisar antara 200 hingga 285  $\mu\text{mol/L}$ . Namun, dibandingkan dengan HbA1c, uji fruktosamin mengalami masalah standarisasi yang signifikan antara berbagai metode pengujian. Selain itu, pengujian fruktosamin dapat dipengaruhi oleh perubahan suhu dan oleh zat pereduksi dalam serum, seperti vitamin C dan bilirubin. Kadar fruktosamin juga

dapat dipengaruhi oleh kondisi dengan peningkatan kadar protein total, seperti mieloma multipel (akibat peningkatan imunoglobulin) dan gammopati poliklonal (Gounden *et al.*, 2023). Asam urat serum juga dapat mengganggu pengukuran fruktosamin dengan *nitroblue tetrazolium*, menyebabkan kadar fruktosamin yang tampak lebih tinggi dari yang sebenarnya (Shafi *et al.*, 2013). Terdapat pula beberapa keterbatasan dalam penggunaan pengukuran fruktosamin serum. Variasi fruktosamin dalam subjek yang lebih tinggi daripada variasi HbA1c berarti bahwa pengukuran harus dilakukan secara berkala. Nilai fruktosamin serum harus disesuaikan jika konsentrasi albumin serum tidak normal. Kadar yang rendah secara tidak langsung dalam kaitannya dengan kadar glukosa darah rata-rata akan terjadi dengan pergantian albumin yang cepat, seperti pada sindrom nefrotik, penyakit hati yang parah, atau enteropati yang menyebabkan kehilangan protein. Kadar fruktosamin pada anak kecil lebih rendah daripada pada orang dewasa, yang sebagian juga disebabkan oleh konsentrasi protein serum yang lebih rendah (Lee, 2015).

## 6.2 Kegunaan klinis Fruktosamin

Fruktosamin serum, zat glikosilasi nonenzimatis lain dalam darah, mencerminkan kadar glukosa rata-rata selama dua hingga tiga minggu terakhir. Zat ini dapat diperoleh dengan sangat cepat dan murah untuk dilakukan. Baker dkk. melaporkan bahwa estimasi konsentrasi fruktosamin dapat memberikan cara sederhana untuk skrining DM. Berbagai penelitian lain mendukung signifikansi klinis pengukuran fruktosamin pada DM sebagai penanda variabilitas glikemik atau kontrol glukosa pada pasien dengan hemoglobinopati atau gagal ginjal (Kang *et al.*, 2015). Fruktosamin merupakan ukuran glikasi non-enzimatik dari protein yang bersirkulasi termasuk

albumin, globulin, dan lipoprotein, tampaknya menjadi alternatif yang masuk akal untuk pengukuran HbA1c dalam situasi di mana HbA1c tidak dapat diandalkan (John *et al.*, 2013). Kegunaan klinis fruktosamin meliputi pemantauan DM, diagnosis pradiabetes, dan prediksi komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Frutoksamin dapat digunakan sebagai penanda jangka pendek untuk kontrol glukosa. Fruktosamin sebagian besar telah digunakan sebagai alternatif untuk penggunaan pemantauan HbA1c dengan adanya kondisi tertentu yang menghalangi penggunaan HbA1c, seperti varian hemoglobin dan perubahan dalam rentang hidup eritrosit. Selain itu, fruktosamin memiliki manfaat klinis dalam kondisi di mana informasi mengenai kontrol glukosa jangka pendek penting dalam manajemen pasien seperti pada kehamilan, atau penyesuaian pengobatan baru-baru ini (Gounzen, *et al.*, 2023). Jumlah fruktosamin dalam serum meningkat pada DM karena konsentrasi gula dalam darah yang sangat tinggi. Konsentrasi fruktosamin dalam serum dengan demikian mencerminkan tingkat kontrol glikemik yang dicapai oleh pasien DM selama 2–3 minggu terakhir dan berguna dalam memantau efektivitas terapi pada DM selama beberapa minggu, dengan cara yang sama seperti penentuan hemoglobin tergliksasi (Kalaria *et al.*, 2016).

Pengukuran fruktosamin cepat, secara teknis sederhana, murah, tepat, cukup bebas dari gangguan, tidak terpengaruh oleh penyakit darah merah dan mudah diotomatisasi untuk digunakan dengan volume sampel mikro. Oleh karena itu, fruktosamin telah diusulkan sebagai parameter yang sesuai untuk menyaring diabetes selama kehamilan di negara-negara berpenghasilan rendah dan di daerah-daerah di mana prevalensi penyakit sel sabit yang tinggi (Nansseu *et al.*, 2015).

## **BAB VI**

## **KESIMPULAN**

Penanda kontrol glikemik penting untuk diagnosis dan pengobatan DM. HbA<sub>1c</sub> merupakan penanda penting yang wajib dilakukan dalam pemeriksaan medis rutin. Namun, diketahui bahwa penanda ini memiliki beberapa keterbatasan. Dalam beberapa tahun terakhir, penanda kontrol glikemik yang relatif baru seperti GA telah menarik banyak perhatian. GA tidak terpengaruh oleh asupan makanan atau umur eritrosit. GA mencerminkan status kontrol glikemik hingga 2–3 minggu sehingga GA menjadi penanda yang baik untuk memantau glukosa. Selain GA, fruktosamin telah digunakan dalam praktik klinis ketika evaluasi glikemia jangka pendek diperlukan. Namun, uji ini memiliki akurasi yang rendah karena dipengaruhi oleh semua protein plasma dan juga oleh molekul lain yang terdapat dalam darah, seperti bilirubin, asam urat, dan zat dengan berat molekul rendah.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- Ciobanu, D.M., Bogdan, F., Pătruț, C.I. & Roman, G., 2019. Glycated albumin is correlated with glycated hemoglobin in type 2 diabetes. *Medical and Pharmaceutical Reports*, 92(2), pp.134–138.
- Danese, E., Montagnana, M., Nouvenne, A. & Lippi, G., 2015. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 9(2), pp.169–176.
- Fang, M., Daya, N., Coresh, J., Christenson, R.H. & Selvin, E., 2022. Glycated albumin for the diagnosis of diabetes in US adults. *Clinical Chemistry*, 68(3), pp.413–421.
- Dozio, E., Di Gaetano, N., Findeisen, P. & Romanelli, M.M.C., 2016. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. *Endocrine*, 55(3), pp.682–690. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1091-6> [Accessed 5 August 2024].
- Freitas, P.A.C., Ehlert, L.R. & Camargo, J.L., 2017. Glycated albumin: A potential biomarker in diabetes. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61(3), pp.296–304.
- Giglio, R.V., Sasso, B.L., Agnello, L., Bivona, G., Maniscalco, R., Ligi, D. et al., 2020. Recent updates and advances in the use of glycated albumin for the diagnosis and monitoring of diabetes and renal, cerebro- and cardio-metabolic diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), pp.1–17.
- Gounden, V., Ngu, M., Anastasopoulou, C. & Jialal, I., 2023. Fructosamine. *StatPearls*. Available at: <https://www.statpearls.com> [Accessed 5 August 2024].
- Huh, J.H., Lee, M., Park, S.Y., Kim, J.H. & Lee, B.W., 2018. Glycated albumin is a more useful glycation index than HbA1c for reflecting renal tubulopathy in subjects with early diabetic

- kidney disease. *Diabetes & Metabolism Journal*, 42(3), pp.215–223.
- John, J., Sakarde, A., Chafle, J., Amle, D., Jose, J., Sakhare, V. et al., 2023. An assessment of the utility of serum fructosamine in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. *Cureus*, 15(Cvd), pp.1–13.
- Kalaria, T.R., Sirajwala, H.B. & Gohel, M.G., 2016. Serum fructosamine, serum glycated albumin and serum glycated  $\beta$ -lipoprotein in type 2 diabetes mellitus patients with and without microvascular complications. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 15(1), pp.1–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s40200-016-0276-0> [Accessed 5 August 2024].
- Kang, D.S., Park, J., Kim, J.K. & Yu, J., 2015. Clinical usefulness of the measurement of serum fructosamine in childhood diabetes mellitus. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 20(1), pp.21–25.
- Kohzuma, T., Tao, X. & Koga, M., 2021. Glycated albumin as biomarker: Evidence and its outcomes. *Journal of Diabetes Complications*, 35(11), p.108040. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108040> [Accessed 5 August 2024].
- Lee, J.-E., 2015. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 20(2), pp.74–81.
- Nansseu, J.R.N., Fokom-Domgue, J., Noubiap, J.J.N., Balti, E.V., Sobngwi, E. & Kengne, A.P., 2015. Fructosamine measurement for diabetes mellitus diagnosis and monitoring: A systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*, 5(5).
- Rescalli, A., Varoni, E.M., Cellesi, F. & Cerveri, P., 2022. Analytical challenges in diabetes management: Towards glycated albumin point-of-care detection. *Biosensors*, 12(9), pp.1–22.

- Shafi, T., Sozio, S.M., Plantinga, L.C., Jaar, B.G., Kim, E.T., Parekh, R.S. et al., 2013. Serum fructosamine and glycated albumin and risk of mortality and clinical outcomes in hemodialysis patients. *Diabetes Care*, 36(6), pp.1522–1533.
- Shima, K., Ito, N., Abe, F., Hirota, M., Yano, M., Yamamoto, Y. & Noguchi, K., 1988. High-performance liquid chromatographic assay of serum glycated albumin. *Diabetologia*, 31(8), pp.627–631. Available at: <https://doi.org/10.1007/bf00264772> [Accessed 5 August 2024].
- Wu, W.C., Ma, W.Y., Wei, J.N., Yu, T.Y., Lin, M.S., Shih, S.R. et al., 2016. Serum glycated albumin to guide the diagnosis of diabetes mellitus. *PLoS One*, 11(1), pp.1–14.
- Xiong, J.Y., Wang, J.M., Zhao, X.L., Yang, C., Jiang, X.S., Chen, Y.M. et al., 2021. Glycated albumin as a biomarker for diagnosis of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, 9(31), pp.9520–9534.
- Zendjabil, M., 2020. Glycated albumin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 502, pp.240–244. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.007> [Accessed 5 August 2024].

**B**uku Biomarker Laboratorium untuk Monitoring Diabetes Melitus membahas berbagai aspek klinis dan laboratorium dalam pemantauan dan diagnosis diabetes melitus (DM). Buku ini dirancang untuk menjadi referensi praktis bagi tenaga kesehatan, khususnya yang bekerja di bidang laboratorium klinik.

Bab pertama memberikan pengantar tentang diabetes melitus, termasuk epidemiologi, klasifikasi, patofisiologi, diagnosis, dan tatalaksana. Disoroti pentingnya identifikasi DM secara dini melalui biomarker laboratorium yang valid.

Bab kedua mengupas detail tentang HbA1c sebagai biomarker utama dalam pemantauan DM. Pembahasannya mencakup mekanisme pembentukan, manfaat klinis, serta berbagai metode pemeriksaan HbA1c, seperti HPLC, enzimatik, dan turbidimetri. Kelebihan dan keterbatasan masing-masing metode juga dibahas untuk membantu praktisi memilih teknik yang sesuai.

Bab ketiga hingga keenam membahas biomarker lain, seperti Glycated Albumin (GA) dan Fruktosamin, yang dapat melengkapi HbA1c dalam kasus tertentu. Buku ini menjelaskan peran biomarker tersebut dalam kondisi klinis seperti kehamilan, penyakit ginjal kronis, dislipidemia, dan obesitas. Selain itu, metode analitik dan aplikasi klinisnya dijelaskan secara rinci.

Keunggulan buku ini terletak pada pendekatan sistematis yang memadukan teori dan aplikasi klinis. Buku ini juga dilengkapi dengan panduan teknis untuk tahap preanalitik, analitik, dan pasca-analitik, yang memastikan mutu hasil pemeriksaan terhadap diabetes mellitus. Adapun grafik, tabel, dan studi kasus pada buku ini dirancang untuk membantu pembaca memahami konsep pemeriksaan laboratorium untuk monitoring diabetes mellitus dengan lebih jelas.

#### Penerbit



ISBN