

❖ Dapat digunakan pada pasien diabetes gestasional dan pasien DM dengan kadar glukosa darah tidak efektif (pada HbA1c tidak efektif).

2. Saat nilai HbA1c tidak akurat  
Terdapat beberapa penyebab yang dapat memengaruhi nilai HbA1c, antara lain:  
Dialisis, anemia, kehamilan dan kelainan pada hemoglobin.
3. *Postprandial hyperglycemia*  
Studi DECODE dan Funugata menunjukkan bahwa meskipun glukosa plasma puasa yang didapatkan normal, ada risiko tinggi penyakit kardiovaskular pada orang-orang dengan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan yang tinggi. Pengobatan  $\alpha$ -GI (*glucose inhibitor acarbose*) pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa atau diabetes berhubungan dengan penurunan risiko kardiovaskular. Penggunaan parameter GA sebagai tolok ukur pengamatan kadar glukosa saat pengobatan menunjukkan bahwa GA dapat menjadi parameter yang lebih baik dari pada HbA1c.

4. Kehamilan  
Kehamilan dapat memengaruhi nilai HbA1c dan fruktosamin, namun tidak untuk GA. Hashimoto et al (2008) menyebutkan bahwa terjadi peningkatan kadar HbA1c pada trimester ke 2 – 3 pada kehamilan. Hal tersebut disebabkan karena terjadinya defisiensi zat besi pada wanita hamil.

#### Apo B (apolipoprotein B)

Apo B merupakan protein yang terdapat pada partikel lipoprotein yang bersifat aterogenik, yaitu VLDL, IDL dan LDL. Setiap satu partikel aterogenik, memiliki 1 molekul apo B. Hal tersebut menyebabkan apo B menjadi parameter yang sangat baik bagi aterosklerosis. Selain itu, apo B sangat berhubungan erat dengan diabetes melitus karena penyakit kardiovaskular (PKV), penyakit jantung koroner maupun stroke merupakan salah satu komplikasi penyakit yang sangat berbahaya bagi penderita diabetes melitus. Menurut hasil penelitian Fanani & Alam (2010), terjadi kenaikan kadar apo B dengan kadar K-HDL normal pada pasien

diabetes melitus tipe 2. Apo B dapat mengidentifikasi pasien dengan risiko PKV yang tinggi, yang tidak dapat terdeteksi oleh parameter konvensional lipid lainnya.<sup>8</sup> Wagner et al (2003) memperlihatkan jika K-non-HDL dan apo B menunjukkan bentuk kenaikan yang serupa pada pasien diabetes dengan hipertriglisideremia, namun apo B dapat mengidentifikasi pasien risiko tinggi yang memiliki kadar triglisiderida normal. Tingginya kadar apo B juga ditemukan pada hampir setengah dari pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kecenderungan kadar kolesterol yang normal.<sup>8-9</sup>

Beberapa keuntungan pengukuran apo B

1. Apo B merupakan protein utama dalam partikel lipoprotein aterogenik dan terutama terdapat dalam partikel LDL. Tiap partikel LDL mengandung satu molekul apo B, dengan demikian kadar apo B mencerminkan jumlah partikel aterogenik di dalam tubuh.
2. Studi dari *American Diabetes Association dan American College of Cardiology* menyatakan bahwa kadar apo B merupakan marker yang baik untuk pemantauan pengobatan dislipidemia dengan menggunakan golongan statin.

#### Cystatin C

Cystatin C adalah protein non-glikasi dengan berat molekul 13,4 kDa dan titik isoelektrik pada pH = 9.3. Cystatin C termasuk ke dalam keluarga *cysteine proteinase inhibitor* dan identik dengan *post-gamma-globulin*. Protein ini disintesis pada kecepatan konstan oleh semua sel yang mengandung inti, secara bebas disaring melalui membran glomerulus; dimetabolisme sepenuhnya dalam ginjal, dan tidak disekresi oleh tubulus ginjal proksimal.<sup>10</sup>

Kadar cystatin C tidak dipengaruhi oleh massa otot, karena itu cystatin C dapat digunakan untuk menilai fungsi ginjal pada pasien dengan kelainan yang memengaruhi kadar kreatinin, seperti anoreksia, penyakit hati, dan penyakit neuromuskuler.<sup>10</sup>

Kriteria diagnostik utama penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease/CKD*) adalah laju filtrasi glomerulus (*Glomerular Filtration Rate/GFR*). Saat ini, kadar cystatin C diakui sebagai penanda GFR endogen yang paling akurat (melampaui kreatinin). Pengukuran

tunggal konsentrasi dalam darah memungkinkan untuk menghitung GFR lebih akurat.<sup>10</sup>

#### Formula eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate*) menggunakan Cystatin C (Norudia® Cystatin C):

Pria:  $eGFR (mL/menit/1.73m^2) = (104 \times Cys-C^{-1.019} \times 0.996^{96}) - 8$

Wanita:  $eGFR (mL/menit/1.73m^2) = (104 \times Cys-C^{-1.019} \times 0.929^{96}) - 8$

#### Kesimpulan

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kompleks yang sangat berbahaya. Prevalensinya yang semakin meningkat menunjukkan masih kurangnya perhatian masyarakat terhadap penyakit tersebut. Selain karena gaya hidup yang tidak sehat, kurangnya kontrol terhadap glukosa tubuh menjadi salah satu penyebab semakin tingginya prevalensi tersebut. Beberapa pemeriksaan laboratorium telah tersedia bagi para pasien DM maupun pre-diabetes, antara lain: glukosa darah (glukosa puasa, 2-h postprandial, OGTT, dan acak), HbA1c, GA yang digunakan untuk kontrol glikemik, serta apo B untuk melihat risiko terjadinya PKV dan Cystatin C yang digunakan untuk melihat risiko terjadinya penyakit ginjal kronik.

#### Daftar Pustaka

1. Holt, R. I. G. & Hanley, N. A. *Essential Endocrinology and diabetes*, 6th ed. Chichester: Wiley-Blackwell Publishing. 2007: 235-245.
2. Komplikasi diabetes melitus. <http://diabetesmelitus.org/komplikasi-diabetes-melitus/> 29-1-2014.
3. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2012*. *Diabetes Care*. 2012; 35(1): 11-63.
4. Ronald Goldenberg, R. & Punthakee, Z. *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome*. *Can J Diabetes*. 2013; 37: 8-11.
5. Blood glucose. <http://www.webmd.com/diabetes/blood-glucose/> 11-4-2014.
6. Soewondo, P. *Current Practice in the Management of Type 2 Diabetes in Indonesia: Results from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS)*. *J Indon Med Assoc*. 2011; 61: 474-81.
7. Koga, M. & Kasayama, S. *Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker*. *Endocrine J*. 2010; 57 (9): 751 – 762.
8. Fanani, FH. & Alam, J. M. *Apolipoprotein B in type 2 diabetics – a cross sectional study in a tertiary care set-up*. *J Pak Med Assoc*. 2010; 60 (8): 653 – 656.
9. Wagner A. M., Perez A., Zapico E., Ordonez-Llanos J. *Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B in the dyslipidemic classification of type 2 diabetic patients*. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2048 – 2051.
10. Yarkova, N. A., Borovkov, N. N., Zanozina, O. V. & Nosov, V. P. *Cystatin C in the diagnosis of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Clinical medicine*. 2013; 5 (4): 89 – 92.

#### EDITORIAL

#### Pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis dan pemantauan pengobatan diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik endokrin yang perlu mendapatkan penatalaksanaan yang baik karena prevalensinya tinggi secara global termasuk di Indonesia. Kelainan ini juga banyak menimbulkan penyulit (komplikasi) baik makrovaskular (stroke, penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer) maupun mikrovaskular (retinopati, penyakit ginjal kronis). Kebanyakan penderita adalah penderita diabetes melitus tipe 2 dengan sebagian kecil diabetes melitus tipe 1, diabetes gestasional dan diabetes karena sebab lain. Istilah "diabetes tergantung insulin" dan "diabetes tidak tergantung insulin" tidak dipakai lagi sebab dapat menyesatkan; diabetes tidak tergantung insulin pada stadium lanjut akan tergantung pada insulin juga. Menurut penelitian pada saat seorang pasien didiagnosis diabetes melitus maka sebenarnya proses sudah mulai kira-kira 9-11 tahun sebelumnya. Selain itu pada saat itu kebanyakan pasien menunjukkan jumlah sel  $\beta$  pankreas yang menghasilkan insulin sudah tinggal 50%. Oleh karena itu penting untuk dapat mendeteksi dini adanya diabetes melitus atau stadium yang lebih ringan yaitu pra diabetes.

Pemeriksaan laboratorium untuk

Editor: Prof. Dr. Marzuki Suryaatmadja, SpPK (K)

#### Parameter pemeriksaan diabetes melitus dan komplikasinya

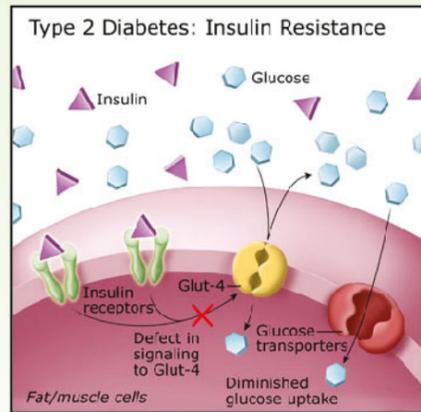
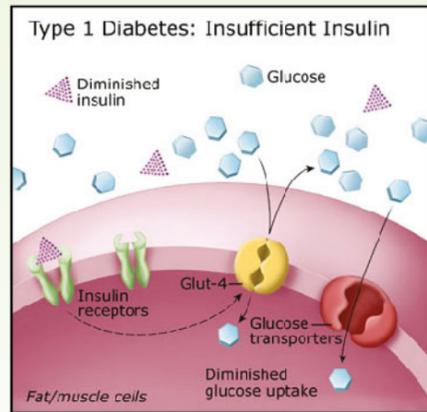
Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik yang kompleks dan ditandai dengan kadar glukosa tinggi yang menetap, yang disebabkan oleh kerusakan dari sekresi insulin dan/atau aktivitas insulin itu sendiri. Kedua proses tersebut menyebabkan metabolisme glukosa dalam tubuh menjadi terganggu yang akhirnya akan menyebabkan penumpukan glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Sel-sel dalam tubuh manusia membutuhkan glukosa agar

diagnosis dan pemantauan pengobatan diabetes melitus adalah kadar glukosa darah, HbA1c (hemoglobin glikat) dan yang terbaru albumin glikat. Untuk pemeriksaan penyaring (*screening*) terhadap diabetes melitus dapat dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa, 2 jam postprandial (setelah makan) atau sewaktu, atau kadar HbA1c. Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan yang sama dimana apabila sudah ada gejala dan tanda klinis maka cukup 1x kelainan tetapi apabila tiada tanda klinis maka perlu sedikitnya 2 x kelainan pada hari yang berbeda. Apabila hasilnya masih meragukan maka dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah 2 jam setelah pembebanan dengan minum larutan 75 gram glukosa. HbA1c yang merupakan komponen utama dan terbanyak dari hemoglobin glikat menggambarkan kadar glukosa selama masa 2-3 bulan sebelumnya sesuai masa paruh eritrosit, dianjurkan untuk diperiksa setiap 3 bulan sekali pada diabetes melitus yang stabil. Pemeriksaan HbA1c telah dibakukan (standardisasi) dan diharmonisasi. Oleh karena itu selain untuk memantau pengobatan diabetes melitus, sekarang juga diajukan untuk penyaring dan diagnosis diabetes melitus. Akan tetapi hasil pemeriksaan kadar HbA1c dipengaruhi oleh perubahan eritrosit, dan Hb serta varian Hb sehingga pada keadaan-keadaan tersebut hasilnya

dapat salah. Parameter terbaru adalah albumin glikat (AG) yang menggambarkan kadar glukosa sesuai masa paruh albumin yang jauh lebih pendek daripada eritrosit. Dengan demikian dokter dapat memantau pengobatan dengan lebih cepat. Selain itu parameter AG juga menunjukkan beberapa kelebihan dibandingkan HbA1c, misalnya lebih tepat mencerminkan kontrol glikemik, juga retinopati pada pasien diabetes melitus tipe 2, dan perubahan glukosa postprandial serta penyebab semua mortalitas pada pasien hemodialisis. Akan tetapi parameter ini juga dipengaruhi oleh perubahan kadar albumin sehingga harus dipertimbangkan bila ada perubahan kadar albumin yang nyata.

#### Daftar pustaka

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome*. *Can J Diabetes* 2013; 37:58-511.
2. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes care* 2012; 35, Supplement 1:564-571.1
3. Consensus Committee. *Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation*. *Diabetes Care* 2007; 30: 2399-400.
4. Saisho Y. *Glycated Albumin: A More Sensitive Predictor of Cardiovascular Disease than Glycated Hemoglobin?* *Int J Diabetol & Vasc Dis Res* 2013, 1 (6): 1-3
5. Morita et al. *Glycated Albumin, Rather than HbA1c, Reflects Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. *J Diabetes Metab* 2013; 4:6



**Gambar 1.** Gambaran yang terjadi pada diabetes melitus (DM) tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 1 disebabkan karena kekurangan insulin (gambar kiri), sedangkan DM tipe 2 disebabkan karena resistensi insulin (gambar kanan).

seluruh dunia, dan menjangkit sekitar 382 juta jiwa di seluruh dunia di tahun 2013. Diabetes tipe 2 terjadi karena beberapa hal, seperti banyak makan makanan yang mengandung gula atau kolesterol, kurang berolah raga, faktor keturunan atau obesitas.<sup>1</sup>

Selain kedua tipe diabetes tersebut, terdapat pula tipe diabetes lainnya seperti diabetes gestasional dan diabetes sekunder:

Diabetes gestasional merupakan diabetes yang terjadi pada masa kehamilan, dan terjadi antara 3-10% dari kehamilan. Diabetes gestasional diperkirakan terjadi karena peningkatan kadar hormon yang dihasilkan selama kehamilan, yang menyebabkan peningkatan resistensi terhadap aktivitas insulin.

### Klasifikasi diabetes berdasarkan WHO (World Health Organization) 1999<sup>1</sup>

1. Diabetes tipe 1 (kerusakan sel  $\beta$ )
  - ❖ Kekebalan (imunitas)
  - ❖ Idiopatik
2. Diabetes tipe 2: resistensi insulin dengan kekurangan sekresi insulin.
3. Diabetes gestasional.
4. Diabetes sekunder.
  - ❖ Diabetes sekunder karena penyakit pankreas: pankreatitis kronik, hemokromatosis, trauma atau operasi pankreas, dan kistik fibrosis.
  - ❖ Diabetes sekunder pada penyakit endokrin: akromegali, sindrom Cushing, feokromositoma.
  - ❖ Diabetes sekunder karena obat atau kimiawi: glukokortikoid,

diuretik, antipsikotik,  $\beta$ -blockers

- ❖ Diabetes sekunder pada kelainan genetik:
  - o Cacat genetik pada fungsi sel  $\beta$ : MODY (*maturity-onset diabetes of the young*): mutasi glukokinase, mutasi *hepatic nuclear factor*, dan mutasi *insulin promoter factor 1*, serta mutasi GATA6 (diabetes neonatal) dan mutasi DNA 3243 mitokondria.
  - o Cacat genetik pada fungsi insulin: leprekaunisme, resisten insulin tipe A, sindrom *Rabson-Mendenhall*, dan diabetes lipoatrofi.
  - o Sindrom genetik lainnya: sindrom *Down*, sindrom *Prader-Willi*, dan sindrom *DIDMOAD (Wolfram)*.

Sebagai penyakit degeneratif menahun, diabetes melitus merupakan penyakit yang sangat sulit untuk disembuhkan. Apabila para penderita diabetes melitus tidak mengontrol penyakitnya, keadaan hiperglikemik akan dapat menyebabkan kerusakan serius pada sistem tubuh pasien, yang nantinya akan menimbulkan komplikasi penyakit yang sangat berbahaya. Oleh sebab itu, sangatlah penting bagi para penderita diabetes melitus untuk mengontrol kadar glukosa darah secara rutin.

Komplikasi diabetes dapat berupa komplikasi akut dan kronik. Contoh komplikasi akut yang paling dikenal ialah hipoglikemia, yaitu keadaan dimana kadar glukosa pasien sangat rendah (< 60 mg/dL). Selain hipoglikemia, terdapat juga keadaan ketoasidosis diabetikum (kekurangan insulin yang parah) yang

sering terjadi pada penderita DM tipe 1. Penderita diabetes melitus yang tidak mengontrol kadar glukosanya dalam waktu yang lama akan mengalami komplikasi penyakit secara kronik berupa kerusakan pada pembuluh darah dan saraf. Kerusakan pembuluh darah terbagi menjadi dua jenis, antara lain pembuluh darah besar (makrovaskular) dan kecil (mikrovaskular).<sup>2</sup>

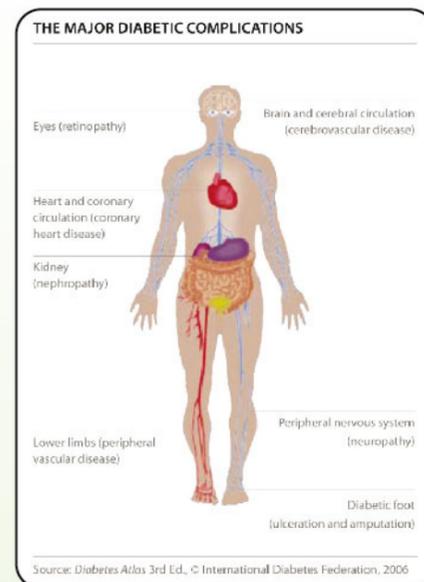
Contoh komplikasi makrovaskular antara lain:<sup>2</sup>

- ❖ Pembuluh darah jantung, yang akan menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner (PJK).
- ❖ Pembuluh darah otak, yang akan menyebabkan terjadinya serangan stroke.
- ❖ Pembuluh darah tepi, yang akan menyebabkan gangguan iskemik pada kaki.

Contoh komplikasi mikrovaskular antara lain:<sup>2</sup>

- ❖ Pembuluh darah retina, yang akan menyebabkan kebutaan.
- ❖ Pembuluh darah ginjal, yang akan menyebabkan nefropati kronik.

Kerusakan pada saraf yang paling umum terjadi yaitu pada saraf perifer. Hal tersebut menyebabkan ujung kaki tidak dapat merasakan sentuhan, sehingga apabila terjadi luka maka pasien tidak mengetahui atau menyadari bahwa dia terluka, dan menyebabkan risiko yang jauh lebih parah lagi, yaitu terjadinya ulkus pada kaki, yang nantinya akan berujung pada amputasi.<sup>2</sup>



**Gambar 2.** Komplikasi penyakit yang dapat menyertai penyakit diabetes melitus

Cara yang paling baik untuk menghindari komplikasi dari diabetes adalah dengan melakukan pemeriksaan laboratorium dan mengontrol kadar glukosa darah secara rutin.

Ada beberapa parameter pemeriksaan yang dapat dilakukan pada diabetes melitus, antara lain:

### Pemeriksaan Glukosa

Glukosa merupakan parameter konvensional yang sering dan biasa digunakan di laboratorium untuk memeriksa kadar glukosa darah pasien. Glukosa darah diperiksa melalui beberapa cara, antara lain:<sup>3</sup>

- ❖ Glukosa darah puasa (*fasting blood glucose [FBG]*), merupakan pemeriksaan glukosa darah dengan cara berpuasa (tidak makan) sekurang-kurangnya selama 8 jam. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang biasanya pertama kali dilakukan untuk memeriksa pradiabetes dan diabetes.
- ❖ Glukosa darah 2-jam postprandial (*2-hours postprandial blood glucose*), merupakan pemeriksaan glukosa darah 2 jam tepat setelah makan.
- ❖ Glukosa darah sewaktu/acak (*random blood glucose*), merupakan pengukuran glukosa darah tanpa memerhatikan saat terakhir pasien makan. Beberapa pengukuran acak dapat diambil selama sepanjang hari penuh.
- ❖ Tes glukosa oral (*oral glucose tolerance test [OGTT]*), merupakan diagnosis yang digunakan untuk pemeriksaan pradiabetes dan diabetes. Pengukuran OGTT dilakukan dengan cara memeriksa glukosa darah pasien 2 jam (dan ada juga yang menyertakan 1 jam) setelah meminum air yang mengandung 75 gram glukosa. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang biasa dilakukan saat adanya persangkaan diabetes gestasional dan diagnosis pada pasien tanpa kehamilan bila pemeriksaan kadar glukosa puasa dan sewaktu masih meragukan.

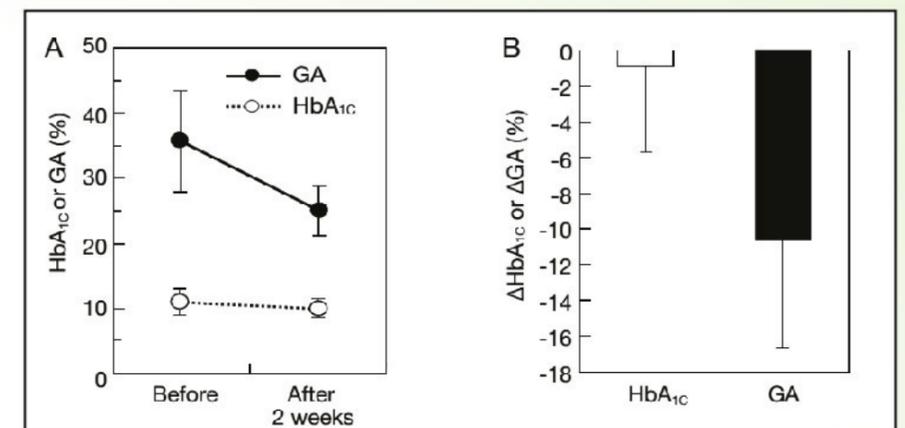
Kriteria diagnosis diabetes menurut ADA (*American Diabetes Association*) pada tahun 2012 dan *Canadian Diabetes* pada tahun 2013:<sup>4,5</sup>

- ❖ Glukosa darah puasa (FBG):  $\geq 126$  mg/dL
- ❖ Glukosa darah 2-jam postprandial:  $\geq 200$  mg/dL
- ❖ Glukosa darah sewaktu/acak:  $\geq 200$  mg/dL

### Pemeriksaan HbA1c (hemoglobin glikat / *glycated hemoglobin*)

*Glycated hemoglobin* (HbA1c) merupakan standar baku pemeriksaan glukosa darah yang telah disarankan oleh WHO. HbA1c merupakan bentuk ikatan antara hemoglobin dan glukosa melalui reaksi non-enzimatik antara glukosa dengan N-terminal valin pada rantai  $\beta$  hemoglobin A. Glukosa membentuk ikatan aldamin dengan N-H2- dari valin yang semula labil. Bila hiperglikemia terus berlanjut akan terjadi ikatan ketoamin yang stabil. Hal tersebut menyebabkan glukosa akan berikatan dan terurai secara bertahap sesuai dengan umur eritrosit (3 - 4 bulan).<sup>1,6</sup>

WHO, ADA, serta Perkeni (Perhimpunan Endokrinologi Indonesia) telah merekomendasikan pemeriksaan HbA1c tiap 3 bulan atau minimal 2 kali dalam setahun sebagai pemantauan (*monitoring*) pada pasien diabetes melitus. Hasil HbA1c > 8% menunjukkan kontrol yang tidak baik pada diabetes melitus dan akan berdampak pada munculnya komplikasi dari diabetes yang sangat berbahaya. Berdasarkan kriteria ADA dan *Canadian Diabetes*, kriteria diabetes HbA1c tidak menggantikan parameter glukosa darah sewaktu dan puasa, namun semua parameter tersebut akan saling melengkapi untuk kontrol dan pencegahan DM.<sup>6</sup>



**Gambar 3.** Perbandingan antara penurunan kadar GA dan HbA1c pada terapi intensif insulin. Terapi intensif insulin dilakukan pada pasien dengan kontrol glikemik yang buruk selama 2 minggu (A), dan besarnya perubahan nilai kadar HbA1c dan GA sebelum dan setelah terapi (B).<sup>7</sup>

Manfaat pemeriksaan HbA1c:

1. Mencerminkan kadar rata-rata glukosa 3 bulan terakhir.
2. Melihat kepatuhan pengobatan penderita DM.
3. Memantau risiko kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tingginya kadar glukosa darah.

### Pemeriksaan albumin glikat (AG)/ *glycated albumin (GA)*

Albumin glikat (AG)/*Glycated albumin (GA)*, parameter terbaru yang dapat digunakan untuk mengukur kadar glukosa darah untuk pasien diabetes melitus. Sama halnya seperti HbA1c, konsep penghitungan kadar glukosa darah dengan GA ialah menghitung perbandingan kadar glukosa yang berikatan dengan albumin, dan dibandingkan dengan total albumin darah.<sup>7</sup>

GA dapat digunakan sebagai pengganti HbA1c pada kondisi tertentu pada saat HbA1c tidak dapat digunakan secara baik. GA juga dapat digunakan pada saat pasien dalam masa pengobatan. Masa hidup GA yang relatif lebih pendek (2-4 minggu) memudahkan klinisi untuk dapat melihat hasil pengobatan dengan baik.<sup>7</sup>

Manfaat pemeriksaan GA:<sup>7</sup>

1. Pemantauan pengobatan pasien diabetes melitus
  - ❖ Memberikan informasi dari hasil pengobatan, pola makan dan aktivitas olah raga secara nyata.
  - ❖ Dapat memberikan informasi tepat waktu pada dosis pengobatan.
  - ❖ Dapat memotivasi pasien pada saat pengobatan.