BAB 1

LATAR BELAKANG

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni, 2015). World Health Organization (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2004 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 dan peningkatan sebesar 2-3 kali lipat pada tahun 2035. International Diabetes Federation (IDF) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM tipe 2 di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035 (Perkeni, 2015). Peningkatan prevalensi DM tipe 2 saat ini menyebabkan peningkatan kebutuhan pemeriksaan hemoglobin terglikasi (HbA1c) untuk kontrol glikemik pada praktek klinik terutama pelayanan primer. American Diabetes Association (ADA), WHO dan IDF menyatakan bahwa penanda untuk memantau dan diagnosis DM adalah dengan pemeriksaan HbA1c (Perkeni, 2015; ADA, 2017).

Hemoglobin terglikasi adalah hemoglobin A yang terglikosilasi secara *irreversible* pada satu atau dua terminal-N valin rantai β hemoglobin (Hb) (Kilpatrick, 2000; Syed,2011; NGSP, 2016). Glikasi merupakan reaksi *non-enzymatic* molekul glukosa mengikat terminal-N valin rantai β hemoglobin. Hemoglobin terglikasi akan tetap berada dalam eritrosit selama masa hidup eritrosit (± 120 hari) sehingga dapat menggambarkan rerata kadar glukosa 2-3 bulan sebelumnya (Gupta *et al.*, 2017). Hemoglobin terglikasi memberikan

ukuran yang sangat baik untuk kontrol glikemik pada pasien diabetes, namun HbA1c tidak reliabel pada keadaan yang memengaruhi masa hidup eritrosit (anemia hemolitik), perdarahan dan hemoglobin varian, sehingga keadaan tersebut harus dipertimbangkan dalam menilai HbA1c terutama jika hasil pengukuran tidak relevan dengan kadar glukosa darah sehari-hari (ADA, 2017).

Konsep utama pengukuran HbA1c terdiri dari dua yaitu berdasarkan pemisahan fraksi HbA1c dengan fraksi hemoglobin tidak terglikasi dan berdasarkan pada reaksi kimia. Konsep pertama, fraksi HbA1c dan Hb tidak terglikasi memiliki sifat (muatan listrik dan struktur kimia) yang berbeda sehingga dapat dipisahkan dan diukur jumlahnya. Prinsip ini diaplikasikan pada metode *ion exchange-high performance liquid chromathography* (*ion exchange*-HPLC), elektroforesis kapiler dan *borronate affinity*. Konsep kedua, kadar HbA1c diukur berdasarkan reaksi kimia terhadap terminal-N valin rantai β yang terglikasi. Prinsip ini diaplikasikan pada metode *immunoassay* dan enzimatik (Weykamp, 2013). *Ion-exchange* HPLC merupakan metode referensi untuk pemeriksaan HbA1c (Little *et al*., 2009; Karami & Baradaran, 2014).

Metode *ion exchange*-HPLC memisahkan fraksi hemoglobin terglikasi dan tidak terglikasi berdasarkan perbedaan muatan, sedangkan metode *boronate affinity* memisahkan fraksi hemoglobin berdasarkan pada perbedaan struktur antara HbA1c dengan hemoglobin tidak terglikasi menggunakan asam *m-aminophenylboronic* yang berinteraksi spesifik dengan aduksi glukosa pada HbA1c (NHS, 2016). Keuntungan metode *ion exchange*-HPLC adalah tidak dipengaruhi oleh *Schiff base* atau hemoglobin karbamilasi dan dapat mendeteksi hemoglobin varian. Metode *boronate affinity* memiliki keuntungan sedikit dipengaruhi oleh hemoglobin varian serta memberikan presisi dan akurasi yang

sangat baik (Genc *et al*., 2014). Metode *boronate affinity* merupakan metode yang telah distandarisasi oleh National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Metode ini juga termasuk dalam daftar pemeriksaan HbA1c yang diterima oleh Food and Drug Administration (FDA) (Rhea and Molinaro, 2014). Sensitivitas dan spesifisitas metode *boronate affinity* untuk *cutoff* HbA1c 6,5% adalah 82,9% dan 100% (Razi *et al*., 2015).

Berbagai cara yang digunakan untuk mengukur HbA1c tersedia dalam bentuk instrumen laboratorium dan *point of care test* (POCT). Kinerja instrumen laboratorium lebih baik dibandingkan POCT, tetapi POCT memiliki beberapa keuntungan seperti hasil dapat diperoleh segera bersamaan pada saat pasien mengunjungi dokter sehingga lebih efisien dari segi waktu, tenaga dan biaya (Gupta *et al*., 2017). Keuntungan lain penggunaan POCT HbA1c adalah dapat menggunakan darah kapiler sehingga membutuhkan sampel sedikit, menggunakan teknologi yang mudah dan sederhana sehingga dapat digunakan oleh tenaga tidak terlatih. National Academy of Clinical Laboratory Practice Guidelines merekomendasikan penggunaan POCT HbA1c untuk kontrol glikemik pasien DM tapi tidak untuk diagnosis DM (Pramudianti, 2016). American Diabetes Association merekomendasikan bahwa POCT HbA1c harus terstandarisasi dan disertifikasi oleh NGSP (Bode *et al*., 2007).

Penggunaan POCT HbA1c menjadi tren pada saat ini (Gupta *et al*., 2017). Selama beberapa dekade terakhir ketersediaan dan penggunaan POCT terus meningkat diseluruh dunia (Larsson *et al*., 2015). Tantangan utama adalah menemukan POCT dengan sensitivitas dan spesifisitas yang baik serta memberikan hasil yang relevan dengan keadaan klinis pasien (Gupta *et al*., 2017).

Point of care test yang digunakan harus memiliki kinerja yang sebanding dengan instrumen laboratorium, sehingga sebelum menggunakan POCT, praktisi sebaiknya meninjau kelayakan dan melakukan perbandingan akurasi hasil POCT dengan instrumen laboratorium (Schwartz, 2009; Grant, 2017). Ketidaktepatan (*imprecision*) antar metode yang diterima oleh International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) adalah sebesar 2,8% dan <2,0% oleh NGSP (Genc *et al*., 2014).

Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan untuk membandingkan antara kadar HbA1c metode *ion exchange*-HPLC dengan kadar HbA1c metode *boronate affinity* POCT. Penelitian Grant *et al*., tahun 2017 tentang perbandingan antara metode *boronate affinity* POCT dengan metode *ion exchange*-HPLC menyimpulkan bahwa kinerja POCT sebanding dengan kinerja instrumen laboratorium dalam mengukur konsentrasi HbA1c. Penelitian Sanchez-Mora *et al*., di tahun 2010 tentang evaluasi dua metode POCT HbA1c (metode *boronate affinity* dan *immunoassay*) terhadap *ion exchange*-HPLC mendapatkan koefisien variasi sebesar 1,95% (HbA1c tinggi) dan 2,66% (HbA1c rendah) untuk metode *boronate affinity* POCT, dan koefisien variasi sebesar 3,1% (HbA1c tinggi) dan 2,97% (HbA1c rendah) untuk metode *immunoassay* POCT. Kedua metode POCT tersebut memiliki korelasi yang baik dengan *ion exchange*-HPLC (r=0,991 untuk metode *boronate affinity* dan r=0,973 untuk metode *immunoassay*).

Penelitian tentang perbandingan kadar HbA1c metode *borronate affinity* POCT dengan metode *ion exchange*-HPLC belum pernah dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Berdasarkan latar belakang diatas peneliti tertarik untuk mengetahui perbandingan kadar HbA1c menggunakan metode *borronate affinity* POCT dengan metode *ion exchange*-HPLC pada pasien DM tipe 2.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan antara kadar HbA1c metode *boronate affinity* POCT dengan metode *ion exchange*–HPLC pada DM tipe 2 dengan kadar hemoglobin normal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kadar HbA1c metode *boronate affinity* POCT dengan metode *ion exchange*–HPLC pada DM tipe 2 dengan kadar hemoglobin normal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar HbA1c yang diukur dengan metode *boronate affinity* POCT
2. Mengetahui kadar HbA1c yang diukur dengan metode *ion exchange*-HPLC
3. Menganalisis perbedaan antara kadar HbA1c metode *boronate affinity* POCT dengan metode *ion exchange*-HPLC pada pasien DM tipe 2 dengan kadar hemoglobin normal.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Meningkatkan pengetahuan mengenai pemeriksaan HbA1c menggunakan metode *boronate affinity* POCT dan *ion exchange*-HPLC.
2. Apabila penelitian ini mendapatkan hasil tidak ada perbedaan kadar HbA1c antara metode *boronate affinity* POCT dengan metode *ion exchange*-HPLC, maka metode *boronate affinity* POCT dapat dipergunakan oleh klinisi terutama di layanan primer.