

Hubungan Nilai HbA1c dengan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung

Asep Sukohar¹, Airlangga Damara², Risti Graharti³

¹Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Mahasiswa, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelainan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. *World Health Organization* memperkirakan prevalensi global penderita DM akan meningkat menjadi 366 juta orang pada tahun 2030. Keadaan hiperglikemia berkepanjangan pada DM berkaitan dengan risiko komplikasi ke ginjal. Salah satu faktor yang berperan adalah penurunan nilai laju filtrasi glomerulus (LFG). Laju filtrasi glomerulus dapat diukur menggunakan kadar kreatinin serum dengan menggunakan persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai HbA1c dengan LFG pada pasien DM tipe 2. Desain penelitian ini adalah analitik korelatif *cross-sectional* terhadap 32 sampel rekam medik pasien DM tipe 2 dengan nilai HbA1c dan kreatinin serum diperiksa. Data yang diambil berupa data sekunder yaitu nilai HbA1c dan kreatinin serum pada rekam medik pasien. Variabel penelitian ini yaitu penderita DM serta nilai HbA1c dan nilai LFG. Rerata nilai HbA1c pada seluruh sampel yaitu 7,76% dan rerata nilai LFG adalah 32,19 ml/min/1,73m². Hasil uji korelasi *Pearson* nilai HbA1c dan LFG yaitu 0,000 ($p < 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara nilai HbA1c dan LFG pada pasien DM tipe 2 yang diteliti.

Kata kunci: Diabetes melitus, HbA1c, kreatinin serum, laju filtrasi glomerulus.

Correlation Between HbA1c Value And Glomerular Filtration Rate (GFR) in Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disorders that share the phenotype of hyperglycemia due to defects in insulin secretion or action or both. The World Health Organization estimates that global prevalence of DM patients is increasing to 366 million people in 2030. Prolonged hyperglycemia in DM is associated with increased renal complications. One of the factors contributing is decrease in glomerular filtration rate. Glomerular filtration rate (GFR) can be measured by using serum creatinine value using *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). The aim of this study is to examine the correlation between HbA1c value and Glomerular Filtration Rate in Type 2 DM patients. The design of the study is correlative analytic with cross sectional approach to 32 medical record samples with HbA1c value and serum creatinine examined. The data taken is secondary data in the form of HbA1c value and serum creatinine value in medical record. The variables of this study are DM patients, HbA1c value and glomerular filtration rate (GFR). The mean HbA1c value from all samples is 7,76% and the mean GFR value is 32,19 ml/min/1,73m². The result of Pearson correlation study between HbA1c value and GFR is 0,000 ($p < 0,05$). There is a significant correlation between HbA1c value and GFR value in studied samples of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes mellitus, glomerular filtration rate, HbA1c, serum creatinine.

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kelainan metabolik yang dikarakteristikan dengan hiperglikemia kronis serta kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang diakibatkan oleh kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya.¹ Jumlah penderita DM tipe 2 secara global terus meningkat.² *World Health Organization* (WHO) memperkirakan prevalensi global penderita DM tipe 2 akan meningkat dari 171 juta orang pada tahun 2000 menjadi 366 juta tahun 2030.

Prevalensi DM tipe 2 di Indonesia berkisar antara 1,5-2,1%, sementara di provinsi Lampung prevalensi DM berada di kisaran angka 0,7-0,8%.³

Diabetes melitus dapat didiagnosis berdasarkan beberapa kriteria, antara lain: konsentrasi glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, konsentrasi glukosa darah 2 jam pasca tes toleransi glukosa oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL, serta persentase hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$. Keadaan dengan konsentrasi gula darah yang tidak memenuhi kriteria diagnosis

tersebut, namun nilainya di atas normal disebut sebagai keadaan prediabetes. Keadaan ini dapat dikategorikan menjadi toleransi glukosa terganggu (TGT), maupun gula darah puasa terganggu.⁴⁻⁵

Hiperglikemia berkepanjangan pada DM berhubungan erat dengan peningkatan risiko terjadinya berbagai komplikasi ke organ lain seperti ginjal.⁶ Komplikasi ini terjadi melalui beberapa mekanisme seperti perubahan hemodinamik ginjal dan penumpukan zat yang disebut sebagai *advanced glycation end products* (AGEs), yang dapat memicu kerusakan struktural ginjal. Salah satu manifestasi dalam kerusakan struktural ginjal adalah penurunan LFG.⁷

Hemoglobin A1c (HbA1c) merupakan komponen kecil hemoglobin (Hb) yang stabil dan terbentuk secara perlahan melalui reaksi non enzimatis Hb dengan glukosa terus menerus sepanjang hidup eritrosit selama $\pm$ 120 hari. Pemeriksaan HbA1c efektif untuk memantau glukosa darah jangka panjang bagi penderita diabetes melitus. Nilai HbA1c yang tinggi dipakai sebagai ukuran perkembangan komplikasi diabetes⁸. Seseorang dapat didiagnosis menderita diabetes melitus bila didapatkan keluhan klinis DM dan nilai HbA1c diatas 6,5% pada pemeriksaan dengan metode yang terstandarisasi dari *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP). Pemeriksaan nilai HbA1c merupakan pemeriksaan baku standar emas untuk DM tipe 2.⁹

Laju filtrasi glomerulus (LFG) adalah volume plasma yang dapat dibersihkan secara sempurna terhadap senyawa tertentu oleh ginjal dalam satu unit waktu. LFG dapat diperkirakan dengan mengukur kadar kreatinin serum dari pasien yang terduga dan atau memiliki faktor risiko gangguan fungsi ginjal dengan menggunakan persamaan *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Perkiraan laju filtrasi glomerulus (*Estimated glomerular filtration rate* (eGFR)) yang akurat penting untuk mendeteksi dan menentukan tingkat keparahan gangguan fungsi ginjal, menentukan dosis obat dan menentukan tingkat risiko.¹⁰ Kelebihan formula MDRD adalah formula ini tidak membedakan subjek berdasarkan berat badan, namun satuan baku luas rata-rata tubuh manusia ($1,73m^2$), serta lebih akurat dibanding pengukuran dengan metode lainnya, seperti metode *Cockcroft-Gault*, karena tidak

membedakan subjek berdasarkan berat badan dan rumus ini telah divalidasi untuk mengukur LFG pada pasien dengan nefropati diabetika.¹¹⁻¹²

Penelitian oleh Alfarisi dkk, pada tahun 2012 melaporkan adanya hubungan peningkatan nilai HbA1c dengan kenaikan kadar kreatinin serum pada pasien DM tipe 2 yang diteliti. Terdapat 13,9% pasien DM tipe 2 memiliki kadar kreatinin serum diatas normal yang mengisyaratkan gangguan fungsi ginjal, hal ini menunjukkan bahwa DM tipe 2 merupakan faktor risiko gangguan fungsi ginjal atau nefropati.¹³

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan antara nilai HbA1c dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Metode

Penelitian ini merupakan studi analitik *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan antara nilai HbA1c dengan LFG pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam dan Ruang Rekam Medik Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Penelitian ini dilaksanakan selama bulan November hingga Desember 2017.

Sampel pada penelitian ini adalah rekam medis pasien DM tipe 2 dengan riwayat pemeriksaan HbA1c dan kreatinin serum. Berdasarkan perhitungan sampel didapatkan jumlah sampel yang harus diteliti sebanyak 32 sampel. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien DM tipe 2 dengan nilai HbA1c dan kreatinin serum yang diperiksa pada rekam medik, usia 25-50 tahun dan menderita DM selama kurun waktu 5 tahun. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah rekam medis pasien penderita DM selain DM tipe 2 dan gangguan fungsi ginjal diluar kriteria nefropati diabetika.

Hasil

Telah dilakukan pemeriksaan nilai HbA1c dan LFG pada 32 sampel rekam medis di Ruang Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah H. Abdul Moeloek. Karakteristik sampel ditampilkan pada tabel 1 sebagai berikut.

Tabel 1. Karakteristik responden penelitian

Variabel	Jumlah	Persentase
Laki-Laki	21	65,6 %
Perempuan	11	34,3 %

Uji normalitas *Shapiro-Wilk* menunjukkan nilai p pada data sebesar 0,016 ($p < 0,05$), yang menunjukkan data terdistribusi normal dengan rerata nilai dan standar deviasi seperti pada tabel 2.

Tabel 2. Parameter hubungan nilai HbA1c dan LFG

Para-meter	Jumlah(n)	Min	Max	Mean	SD
HbA1c	32	6,5	11,0	7,76	1,107
LFG	32	12,6	68,9	32,19	16,944

Rerata nilai HbA1c pada sampel yang diteliti adalah $7,76 \pm 1,107\%$ dan LFG sebesar $32,19 \pm 16,944 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

Tabel 3. Hasil uji korelasi *Pearson* antara HbA1c dengan LFG

Parameter	Nilai kekuatan korelasi (r)	Nilai kemaknaan (p)
HbA1c	-0,784	0,000
LFG	-0,784	0,000

Hasil uji *Pearson* pada tabel 3 menunjukkan nilai kemaknaan (p) sebesar 0,000 ($p < 0,05$) dimana hasil tersebut menunjukkan adanya korelasi yang bermakna antara nilai HbA1c dengan nilai laju filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2. Selain itu, nilai kekuatan korelasi (r), kedua parameter menunjukkan nilai sebesar -0,784, menunjukkan bahwa secara statistik terdapat korelasi yang kuat antara kedua parameter, dengan arah korelasi negatif, dimana peningkatan nilai HbA1c, akan berhubungan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2.¹⁴⁻¹⁵

Pembahasan

Hasil uji korelasi *Pearson* nilai HbA1c dengan laju filtrasi glomerulus menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kedua variabel. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang melaporkan adanya korelasi bermakna antara nilai HbA1c dengan laju filtrasi glomerulus.¹⁶⁻¹⁸ Kumar dkk, pada tahun 2014, yang menyatakan adanya korelasi yang bermakna antara nilai HbA1c dengan laju filtrasi glomerulus yang diukur menggunakan nilai kreatinin serum dengan persamaan MDRD.¹⁶ Rigalleau dkk, pada tahun 2006 melaporkan adanya hubungan yang signifikan antara nilai HbA1c dan nilai laju filtrasi

glomerulus pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini juga melaporkan bahwa formula MDRD memiliki akurasi yang lebih baik dibanding formula lain, seperti formula *Cockcroft-Gault* dalam mengukur estimasi laju filtrasi glomerulus.¹⁷ Selain itu, penelitian Takenouchi dkk, pada tahun 2015 melaporkan adanya hubungan antara peningkatan nilai HbA1c dengan penurunan laju filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2. Penelitian ini juga melaporkan bahwa penurunan laju filtrasi glomerulus terjadi lebih besar pada pasien DM tipe 2 dengan pola makan tidak terkontrol, dan dengan keadaan mikroalbuminuria.¹⁸

Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah penyusun (komponen) kecil Hb yang stabil dan terbentuk secara melalui reaksi non enzimatis Hb dengan glukosa terus-menerus sepanjang masa hidup eritrosit selama 120 hari. HbA1c dibentuk dari proses penggabungan, yang dimulai dari pembentukan basa *schiff* yang mengalami penyusunan amadori menjadi ikatan ketoamin yang bersifat stabil. Penentuan kadar glikosilasi Hb (HbA1c) merupakan pemantau peningkatan kadar glukosa darah rata-rata selama 1-3 bulan sebelumnya.⁹ Pemeriksaan HbA1c, efektif untuk memantau glukosa darah jangka panjang bagi penderita diabetes mellitus. Nilai HbA1c dapat tetap dipantau meskipun hasil pemeriksaannya diatas 8% karena bebas dari fluktuasi harian glukosa dan tidak dipengaruhi oleh olahraga maupun konsumsi makanan sesaat. Nilai HbA1c yang tinggi dipakai sebagai ukuran perkembangan komplikasi diabetes.⁸

Laju filtrasi glomerulus merupakan parameter terbaik dalam menilai dan harus diukur atau diperkirakan pada pasien DM tipe 2. Pada pasien DM tipe 2 diperkirakan terjadi rata-rata penurunan laju filtrasi glomerulus sebesar 0,5 ml/menit/bulan. Adanya risiko penyakit kardiovaskular, dan neurologis yang tinggi sebagai komplikasi dari nefropati diabetika, memerlukan pemeriksaan lebih lanjut dan intervensi farmakologis maupun non-farmakologis pada pasien DM tipe 2.¹⁹

Nefropati diabetika adalah suatu sindrom klinis yang ditandai dengan mikroalbuminuria (30-300mg/24 jam) dalam kurun waktu 3-6 bulan, perubahan laju filtrasi glomerulus dan hipertensi arteri renal. Nefropati diabetika merupakan penyebab utama penyakit ginjal dan diperkirakan terjadi

40% pada penderita diabetes melitus di seluruh dunia.⁷

Berbagai mekanisme berperan dalam terjadinya nefropati diabetika pada pasien DM tipe 2. Keadaan hiperglikemia menyebabkan terjadinya interaksi faktor-faktor metabolik dan hemodinamik. Abnormalitas pada faktor metabolik menyebabkan terjadinya abnormalitas dari metabolisme glukosa, seperti peningkatan jalur poliol, proses glikasi protein dan aktivasi enzim protein kinase C (PKC). Sementara itu, abnormalitas pada aspek hemodinamik disebabkan oleh hormon vasoaktif seperti Angiotensin II (AT II). Interaksi antara kedua aspek tersebut, menyebabkan kaskade aktivasi sitokin-sitokin intraselular seperti *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β), dan berakhir pada peningkatan permeabilitas vaskular. Aktivasi TGF- β selanjutnya akan merangsang ekspresi protein dan menyebabkan terjadinya ekspansi mesangium glomerular serta membangkitkan *Reactive Oxygen Species* (ROS), yang akan memicu aktivasi PKC dan jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Faktor-faktor ini, akan memicu aktivasi dari sitokin prosklerotik yaitu *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF), yang akan menyebabkan rangsangan pembentukan kolagen dan fibronectin, dan menyebabkan kenaikan permeabilitas vaskular, kenaikan tekanan intrarenal, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan proteinuria, manifestasi dari nefropati diabetika.¹⁹⁻²⁰

Adapun keterbatasan dari penelitian ini adalah jumlah sampel yang relatif kecil dan hanya dilakukan di satu lokasi. Selain itu penelitian ini tidak mempertimbangkan terapi insulin ataupun penggunaan obat antihiperglikemik (OAH) dan juga kontrol glikemik dari sampel yang diteliti. Berbagai penelitian melaporkan bahwa pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang baik dapat menurunkan kadar kreatinin serum yang meningkatkan laju filtrasi glomerulus.²¹⁻²²

Simpulan

Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara nilai HbA1c dengan laju filtrasi glomerulus pada pasien DM tipe 2. Kontrol glikemik perlu dilakukan pada penderita DM tipe 2 untuk mencegah komplikasi dari DM tipe 2.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. New York: American Diabetes Association; 2010.
2. Sukohar A, Nurdin SU, Mayasari D, Suryawinata A. α -Glucosidase Inhibitor and Antioxidant Activity Assays of Guava Leaf, Cashew Leaf and the Combinations As Antidiabetic Agent. *Int J Res Ayurveda Pharm.* 2017; 8(1):86–90.
3. WHO. Global Report on Diabetes. Jenewa: World Health Organization; 2016.
4. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia tahun 2015. Jakarta: PB PERKENI; 2015
5. Kaaku K. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ.* 2010; 138(1):41–6.
6. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI; 2013.
7. Lubis HR. Penyakit ginjal diabetik. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hlm. 2102–5.
8. Indrayanti L. Profil Asam Laktat Penderita Diabetes Mellitus Terkendali Dan Tidak Terkendali. *Indonesian Journal of Clinical Pathology* 2008; 14(3):1–4.
9. Paputungan SR, Harsinen S. Peranan Pemeriksaan Hemoglobin A1c pada Pengelolaan Diabetes Melitus. *Cermin Dunia Kesehatan.* 2014; 41(9):650-5
10. Dewi YP. Performa Formula Cockcroft-Gault, MDRD dan CKD-EPI. 2015; 13(3):1-17
11. Verdiansah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kesehatan.* 2016; 43(2):148–54.
12. Lydia A, Nugroho P. Tes Fungsi Ginjal. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hlm. 250–4.
13. Alfarisi S, Basuki W, Susantiningsih T. Perbedaan Kadar Kreatinin Serum Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Yang Terkontrol Dengan Yang Tidak Terkontrol Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Majority.* 2012; 2(5):129–36.
14. Dahlan MS. Statistik Untuk Kedokteran

- dan Kesehatan. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2014.
15. Notoadmodjo S. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta; 2010.
 16. Kumar S, Aneja GK, Trivedi A, Atam V, Shankhwar SN, Panwar A. Correlation of Diabetic Nephropathy and HbA1C in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients of Western UP. IJSRP. 2014; 4(12):3–6.
 17. Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, Chauveau P, dkk. Glucose control influences glomerular filtration rate and its prediction in diabetic subjects. Diabetes Care. 2006; 29(7):1491–5.
 18. Takenouchi A, Tsuboi A, Terazawa-Watanabe M, Kurata M, Fukuo K, Kazumi T. Direct association of visit-to-visit HbA1c variation with annual decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Metab Disord. 2015; 14(1):1–7.
 19. Hendromartono. Nefropati Diabetika. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hlm. 2386–94.
 20. Vaujičić B, Turk T, Crnčević-Orlić Ž, Đorđević G, Rački S. Diabetic Nephropathy. InTech. 2012; 12(4):71–96.
 21. Meeme A, Kasozi H. Effect of Glycaemic Control on Glomerular Filtration Rate in Diabetes Mellitus Patients. Afr Health Sci. 2009; 9(1):S23-6.
 22. Berns JS, Glickman JD. Management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and pre-dialysis chronic kidney disease or end-stage renal disease. Wolters Kluwer. 2017; 15(7):1–6.