

Hubungan Antara Kadar HbA1c Pada Pasien Diabetes Melitus Dengan Kejadian Preeklamsia

Kevin Raffelino Sugianto¹, Stefanus Djoni Husodo², Ketut Edy Sudiarta³,
Indri Ngesti Rahayu⁴

Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah

Kota Surabaya, Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi kevin.raffelino@gmail.com Telp/ HP 081259707900

Naskah Masuk 23 Januari 2023 Revisi 26 Januari 2023 Layak Terbit 31 Januari 2023

Abstrak

Latar belakang: Diabetes melitus adalah kondisi yang ditandai dengan hiperglikemia sebagai akibat dari kerusakan sel β pankreas, resistensi insulin atau kombinasi. Diabetes melitus harus dikendalikan dengan kontrol glikemik yang dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) sehingga dengan meningkatnya kadar HbA1c $\geq 6,5$ dapat menjadi parameter dan mendiagnosis bahwa pasien tersebut menderita diabetes melitus. Diabetes melitus dapat menyebabkan kerusakan mikrovaskular maupun makrovaskular. Salah satu resiko utama dari kerusakan mikrovaskular adalah penyakit preeklamsia pada ibu hamil.

Tujuan: Penelitian ini dibuat untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus dengan kejadian preeklamsia.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain studi literatur (*literature review*). Artikel yang digunakan merupakan artikel yang terindeks SJR (*Scimago Journal Rank*), SINTA (*Science and Technology Index*), dan Scopus yang dipublikasikan dengan rentang tahun 2017-2022.

Hasil: Dari penelitian jurnal *literature review* terdapat 10 laporan penelitian yang dapat digunakan untuk menjawab rumusan masalah penelitian ini. Didapatkan sebanyak 10 laporan penelitian yang menyatakan bahwa meningkatnya kadar HbA1c pada pasien diabetes dapat menjadi parameter kontrol glikemik (HbA1c $\geq 6,5$; HbA1c $< 6,5$). Jika kadar HbA1c $\geq 6,5$, maka pasien akan di diagnosis menderita diabetes melitus dan meningkatkan resiko terkena penyakit preeklamsia akibat kerusakan dari mikrovaskular yang disebabkan oleh diabetes melitus.

Kesimpulan: kejadian preeklamsia akan meningkat karena adanya peningkatan kadar HbA1c $\geq 6,5$ pada ibu hamil yang menderita diabetes melitus.

Kata kunci : HbA1c; diabetes melitus; preeklamsia

Abstract

Background: Diabetes mellitus is a condition characterized by hyperglycemia as a result of pancreatic cell damage, insulin resistance or a combination. Diabetes mellitus must be controlled with glycemic control which can be identified by examining glycosylated hemoglobin (HbA1c). So an increase in HbA1c levels $\geq 6,5$ can be a parameter and diagnose that the patient has diabetes mellitus. Diabetes mellitus can cause microvascular and macrovascular damage. One of the main risks of microvascular damage is preeclampsia in pregnant women

Objective: This study was made to determine the relationship between HbA1c levels in patients with diabetes mellitus and the incidence of preeclampsia.

Methods: This research is a descriptive study with a literature study design (*literature review*). The articles used are articles indexed by SJR (*Scimago Journal Rank*), SINTA (*Science and Technology Index*), and Scopus published within the 2017-2022 range.

Result: From the literature review journal research, there are 10 research reports that can be used to answer the formulation of the research problem. There were 10 research reports which stated that increasing HbA1c levels in diabetic patients could be a parameter of glycemic control ($HbA1c \geq 6.5$; $HbA1c < 6.5$). So if the HbA1c level in the patient is ≥ 6.5 , the patient will be diagnosed with diabetes mellitus and will increase the risk of getting preeclampsia.

Conclusion the incidence of preeclampsia will increase due to an increase in HbA1c levels ≥ 6.5 in pregnant women who suffer from diabetes mellitus.

Keyword: HbA1c; diabetes mellitus; preeclampsia

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah sebuah kondisi yang biasanya ditunjukkan dengan penyakit hiperglikemia sebagai resiko yang ditimbulkan oleh terjadinya kelainan akibat kerusakan pada sel β (beta) pankreas dan resistensi insulin. Pasien yang di diagnosis diabetes melitus dapat dikelompokkan ke dalam dua kategori utama: DM tipe I (DMT1), yang ditandai dengan berkurangnya sekresi insulin sedangkan DM tipe II (DMT2) dapat menyebabkan resistensi insulin dan kerusakan sel β pankreas (Karalliedde and Gnudi, 2017). Diabetes melitus tipe II (DMT2) merupakan diabetes yang paling sering dialami (90% dari keseluruhan kejadiandiabetes melitus) [1].

Epidemiologi dari penyakit diabetes melitus dan komplikasi DM adalah masalah utama kesehatan dunia. International Diabetes Federation (IDF) memprediksi jika 1 orang dari sebelas orang dewasa usia 20 sampai 78 tahun (414 juta orang dewasa) terkena penyakit DM sampai tahun 2016. Prediksi tersebut masih bisa meningkat sampai dengan 643 juta sampai tahun 2041. Alasan meningkatnya diabetes melitus memiliki beberapa faktor, termasuk peningkatan pada ekonomi, proses urbanisasi, sering mengkonsumsi

makanan yang kurang bergizi dan malas bergerak atau malas melakukan aktivitas [2].

Banyak faktor yang sudah di analisa yang bertujuan mengetahui penyebab terjadinya DM tipe II. Diprediksi jika resiko utama terjadinya DM diakibatkan oleh gaya hidup yang kurang sehat dan kurangnya kepedulian masyarakat mengenai pentingnya deteksi dini dari penyakit DM. DM bisa di monitoring dengan kontrol glikemik sehingga dapat dideteksi dengan melakukan pemeriksaan HbA1c. Jika pada pemeriksaan terjadi meningkat kadar dari HbA1c $\geq 6,5$, maka pasien tersebut dapat di diagnosis menderita diabetes melitus. Karena pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan rata-rata kadar gula darah dalam 3 bulan terakhir. Diabetes melitus dapat mengakibatkan proses hiperkoagulasi dan terjadinya kelainan mikrovaskular dan makrovaskular [3].

Ibu hamil yang menderita diabetes melitus merupakan resiko utama terjadinya preeklamsia pada ibu hamil. Resiko preeklamsia pada ibu penderita diabetes melitus lebih tinggi dibandingkan dengan ibu non diabetes yang hanya 2% sampai 7% kejadian, kejadian preeklamsia di diagnosis 15% sampai 20% pada ibu hamil dengan DM tipe I. Juga 10% sampai 14% pada ibu hamil DM tipe II. Obesitas merupakan faktor resiko

utama terhadap terjadinya preeklamsia dan diabetes melitus; Namun, risiko preeklamsia lebih besar pada wanita dengan DM tipe II daripada Wanita dengan diabetes melitus tipe I walaupun ibu hamil tersebut memiliki indeks massa tubuh yang normal [4].

Hipertensi merupakan penyakit dan faktor risiko utama untuk penyakit lain. Studi populasi menunjukkan peningkatan angka kejadian penyakit kardiovaskular seperti stroke, kolaps jantung, fibrilasi atrium dan jika parah bisa mengakibatkan pasien meninggal. Tekanan darah yang sangat tinggi (>180/110 mmHg) yang tidak diobati atau naik dengan cepat (seperti pada preeklamsia) dapat mengakibatkan kerusakan pada mikrovaskular. Hal ini menyebabkan kerusakan akut pada mikrovaskuler dan mengakibatkan kelainan seperti dari hipertensi atau terjadinya perdarahan serebral, yang menyebabkan kematian pada penderita [5].

Diabetes melitus harus dikendalikan dengan kontrol glikemik yang dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan hemoglobin terglikosilasi (HbA1c). Jika pada pemeriksaan terjadi meningkat kadar dari HbA1c $\geq 6,5$, maka pasien tersebut dapat di diagnosis menderita diabetes melitus. Karena pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan rata-rata kadar gula darah dalam 3 bulan terakhir. Sehingga hal ini dapat mengakibatkan terjadinya proses hiperkoagulasidan gangguan pada mikrovaskularmaupun pada makrovaskular. Kemudian akibat

dari kerusakan mikrovaskular adalah salah satunya mengakibatkan terjadinya preeklamsia pada ibu hamil. Pemeriksaan ini penting menggunakan HbA1c karena dapat menggambarkan rata-rata kadar gula darah dalam 3 bulan terakhir lalu manfaatnya adalah untuk mengontrol kualitas pengendalian kadar gula darah jangka panjang dan menilai efektifitas obat sehingga dapat mendekteksi preeklamsia pada ibu hamil [6].

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif dengan pendekatan studi literatur. Pendekatan kasus kontrol dilakukan dengan mengidentifikasi kelompok yang memiliki masalah kesehatan sebagai kasus dan diteliti secara retrospektif mengenai faktor risiko yang berperan. Penelitian ini menggunakan metode kuantitatif data sekunder dari jurnal internasional yang terindeks oleh scimago atau jurnal nasional yang terindeks sinta pada tahun terbit 2017 – 2022. Lokasi penelitiandilaksanakan di Fakultas Kedokteran Universitas HangTuaH Surabayadilakukan mulai bulan April 2022 – November 2022.

Populasi dalam penelitian ini adalah ibu hamil yang memiliki kadar HbA1c lebih tinggi dari kadar normal terutama yang memiliki kadar HbA1c $\geq 6,5$ yang beresiko menderita diabetes melitus saat kehamilan.

HASIL

Terdapat peningkatan risiko sebesar 71% menderita preeklamsia

dengan peningkatan HbA1c selama kehamilan. (OR 1.38; 95% CI 1.26–1.52) (p : 0.01). Pemeriksaan kadar HbA1c dilakukan 2 kali dalam rentan waktu 24 jam. HbA1c adalah prediktor yang dapat digunakan untuk diagnosis preeklamsia pada wanita hamil penderita diabetes melitus. Preeklamsia adalah sindrom spesifik kehamilan yang ditandai dengan proteinuria dan onset hipertensi akut pada usia kehamilan di atas 20 minggu, dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada ibu hamil [7].

Pada pasien diabetes lebih beresiko 79–85% menderita preeklamsia. (OR 1.21 95% CI 0.56–2.61) (p : 0.02). Preeklamsia akan meningkatkan resiko kematian yaitu sekitar 4%–6% dari semua kehamilan dan merupakan penyebab utama meningkatnya morbiditas dan mortalitas ibu hamil dan neonatus. Preeklamsia menyumbang sekitar sepertiga dari kematian ibu di negara-negara maju, Disana ada peningkatan risiko preeklamsia dengan peningkatan HbA1c selama kehamilan, penyebab hipertensi menempati urutan kedua, terjadi pada 14% kasus, dan menyebabkan 27,1% pada seluruh kematian ibu. Pada pemeriksaan HbA1c menunjukkan bahwa rata-rata HbA1c yang lebih tinggi pada awal kehamilan (pada 12 dan 24 minggu) dikaitkan dengan wanita diabetes melitus yang menderita preeklamsia dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki resiko menderita preeklamsia pada kehamilan [8].

DM meningkatkan resiko

75% menderita preeklamsia pada kehamilan, dan kadar glukosa darah terkait erat dengan terjadinya preeklamsia. (OR 5.9 95% CI 4.0–8.6) (p:0.015). Pencegahan DM dapat mengurangi kejadian preeklamsia. Obat hipoglikemik oral, termasuk metformin dan glibenklamid, tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam terjadinya PE dibandingkan dengan insulin. Pada preeklamsia, terutama setelah diagnosis DM dan DM onset dini, masih kontroversial, dan dengan demikian memerlukan studi prospektif lebih lanjut. Kehamilan kembar dan PCOS secara signifikan meningkatkan terjadinya preeklamsia pada wanita dengan DM [9].

Di antara 150.704 wanita yang dievaluasi, total 24.619 wanita mengalami DM pada kehamilan. (OR 5.9, 95% CI, 4.0–8.6) (p : 0.02). Jika dibandingkan dengan wanita tanpa DM pada kehamilan, wanita yang mengalami DM pada kehamilan lebih cenderung berusia lebih tua, memiliki kehamilan ganda, pernah menjalani operasi caesar sebelumnya, dan memiliki interval waktu yang jauh antara dua kehamilan mereka. Disana ada peningkatan risiko preeklamsia dengan peningkatan HbA1c selama kehamilan [10].

Pengukuran kadar HbA1c dilakukan sebanyak 2 kali dalam rentan waktu 24 jam. Preeklamsia dipertimbangkan ketika hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg) terdeteksi pada interval >6 jam. Proteinuria dianggap ada ketika ekskresi protein urin total selama 24 jam adalah 300 mg/24 jam. Terdapat peningkatan risiko

preeklamsia dengan peningkatan HbA1c selama kehamilan. Kehamilan adalah masa adaptasi pada tubuh ibu, yang melibatkan peningkatan substansial dalam beban kerja berbagai organ yang berbeda. Oleh karena itu, sistem organ yang terkontrol dengan baik dalam keadaan tidak hamil dapat menjadi tidak teratur selama kehamilan, yang dapat menyebabkan penyakit metabolik, termasuk diabetes melitus. Disregulasi sistem organ selama kehamilan dapat menyebabkan kelainan yang signifikan bagi ibu dan/atau janin. Tahap akhir kehamilan bersifat katabolik dan berhubungan dengan peningkatan glukosa darah [11].

Data klinis dikumpulkan pada trimester pertama (<12 minggu), pada pertengahan kehamilan (minggu ke-20-24), dan sebelum persalinan (minggu ke-34-39). (OR 10.8, 95% CI 3.27–35.97 (p : 0.005). Dari hasil penelitian, hipertensi kronis dan diabetes melitus terkait dengan preeklamsia. Kenaikan berat badan gestasional yang lebih tinggi dikaitkan dengan preeklamsia, dan hubungan ini tetap signifikan setelah perubahan untuk indeks massa tubuh pada trimester pertama [16,17].

PEMBAHASAN

Berdasarkan semua hasil penelitian, menjelaskan adanya hubungan meningkatnya kadar HbA1c pada pasien diabetes melitus dengan kejadian preeklamsia. Tinjauan sistematis dan meta-analisis memberikan bukti yang mendukung bahwa peningkatan

HbA1c merupakan prediktor dari preeklamsia pada ibu hamil dengan diabetes melitus. Data tersebut mengkonfirmasi adanya hubungan antara hiperglikemia kronis dan preeklamsia, dan pentingnya kontrol glikemik, karena peningkatannya kadar HbA1c dapat meningkatkan risiko preeklamsia pada wanita hamil dengan diabetes melitus pada trimester pertama sebanyak 37% dan trimester kedua/ketiga sebanyak 63%. Tinjauan sistematis sebelumnya yang ditujukan untuk menilai potensi biomarker untuk preeklamsia pada wanita dengan diabetes mellitus mengidentifikasi HbA1c sebagai biomarker yang akan berguna dalam prediksi preeklamsia. Data tersebut mengkonfirmasi bahwa peningkatan HbA1c dikaitkan dengan risiko preeklamsia selama trimester pertama, dan risiko itu meningkat dua kali lipat pada trimester kedua/ketiga [7,12].

Beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan risiko preeklamsia pada kehamilan dengan komplikasi DM dan DM sering dianggap sebagai faktor risiko untuk meningkatkan risiko preeklamsia. Penelitian telah menunjukkan bahwa DM merupakan faktor risiko utama untuk komplikasi hipertensi dan preeklamsia, dengan meningkatkan risiko preeklamsia yang dijelaskan hampir dua kali lipat untuk DM dibandingkan dengan wanita non diabetes melitus [8].

Dalam Studi HAPO, wanita DM yang menderita hipertensi dan juga menderita preeklamsia memiliki faktor risiko klinis yang paling signifikan untuk preeklamsia adalah obesitas pada kehamilan trimester

pertama, penambahan berat badan kehamilan yang berlebihan, diagnosis DM sebelumnya sampai usia kehamilan 20 minggu, kontrol glikemik yang buruk pada pemeriksaan hemoglobin A1c (HbA1c) pada trimester ketiga, dan tingkat hiperglikemia puasa pada saat pemeriksaan TTGO. Dalam sebuah penelitian terhadap 2.037 wanita dengan DM menunjukkan bahwa kejadian preeklamsia pada kehamilan tertinggi pada wanita gemuk yang mengalami kenaikan berat badan berlebihan sebanyak 41% dari jumlah pasien. Dapat dihipotesiskan bahwa DM dan preeklamsia memiliki beberapa faktor etiologi yang sama yaitu perubahan metabolik, endotel, vaskular, dan preeklamsia mirip dengan sindrom metabolik dan sindrom resistensi insulin, termasuk obesitas, diabetes, dan hipertensi kronis merupakan predisposisi preeklamsia. Telah diketahui dengan baik bahwa resistensi insulin dan dengan penurunan kapasitas dari sel beta, adalah faktor yang paling penting dalam patogenesis DM. DM dan preeklamsia memiliki banyak faktor risiko yang sama, semuanya ditandai dengan penurunan sensitivitas insulin, termasuk usia lanjut pada ibu, obesitas sebelum hamil, sindrom ovarium polikistik, dan sindrom metabolik [9,13].

HAPO adalah studi kohort prospektif internasional yang melibatkan 23.316 wanita hamil pada sembilan negara, dan menilai hubungan antara glukosa darah pada diabetes melitus dan kehamilan. Studi HAPO menemukan bahwa

terjadinya preeklamsia berhubungan positif dengan kadar glukosa darah bahkan setelah disesuaikan dengan usia, BMI, tinggi badan, status merokok, konsumsi alkohol, riwayat keluarga diabetes, usia kehamilan saat TTGO (Oral Glucose Tolerance Test), dan infeksi saluran kemih. Analisis sekunder menunjukkan bahwa wanita non-obesitas dengan diabetes melitus juga dikaitkan dengan preeklamsia setelah disesuaikan dengan faktor risiko di atas, tetapi hubungan tersebut lebih rendah daripada obesitas. Studi kohort retrospektif berbasis populasi di beberapa negara juga menunjukkan diabetes melitus terkait dengan terjadinya preeklamsia. Preeklamsia juga mempengaruhi terjadinya diabetes melitus; sebuah penelitian kohort retrospektif di Korea menunjukkan bahwa riwayat preeklamsia pada kehamilan pertama merupakan faktor risiko perkembangan diabetes melitus pada kehamilan berikutnya. Sebuah penelitian retrospektif di Chili menunjukkan bahwa riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya berhubungan positif dengan terjadinya DM pada kehamilan berikutnya. Preeklamsia yang terkait dengan terjadinya DM harus dikonfirmasi lebih lanjut dalam studi sampel [10,14].

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pembahasan dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara meningkatnya kadar HbA1c pada pasien dengan diabetes melitus dengan meningkatkan risiko menderita preeklamsia saat kehamilan dibanding ibu hamil yang memiliki

kadar HbA1c normal.

SARAN

Diharapkan juga dilakukannya penelitian eksperimental yang dapat dilaksanakan dengan tepat melalui tahapan uji klinis, sehingga pengukuran kadar HbA1c dapat digunakan sebagai pedoman diagnosis dini preeklamsia di Indonesia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada pembimbing dan teman sejawat yang telah banyak membantu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Karalliedde, J. and Gnudi, L. (2018) 'Diabetes mellitus, a complex and heterogeneous disease, and the role of insulin resistance as a determinant of diabetic kidney disease', *NephrologyDialysis Transplantation*. doi: 10.1093/ndt/gfu405
- [2] Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2017). *Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications*. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98. doi:10.1038/nrendo.2017.151
- [3] Sherwani, S. I. (2017) 'Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients', *Biomarker Insights*. doi: 10.4137/Bmi.s38440.
- [4] Weissgerber, T. L., & Mudd, L. M. (2017). Preeclampsia and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, 15(3). doi:10.1007/s11892-015-0579-4
- [5] Gabb G. *What is hypertension? Aust Prescr*.2020;43(4):108-109. doi:10.18773/austprescr.2020.025
- [6] Amaral, L. M., Wallace, K., Owens, M., & LaMarca, B. (2017). *Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia*. *Current Hypertension Reports*, 19(8). doi:10.1007/s11906-017-0757-
- [7] Caverro-Redondo, I., Martínez-Vizcaíno, V., Soriano-Cano, A., Martínez-Hortelano, J. A., Sanabria-Martínez, G., & Álvarez-Bueno, C. (2018). *Glycated haemoglobin A1c as a predictor of preeclampsia in type 1 diabetic pregnant women: A systematic review and meta-analysis*. *Pregnancy Hypertension*, 14, 49–54. doi:10.1016/j.preghy.2018.04.004
- [8] Ottanelli, S., Napoli, A., Festa, C., Clemenza, S., & Mecacci, F. (2019). *Hypertension and Preeclampsia in Pregnancy Complicated by Diabetes*. *Gestational Diabetes*, 171–182. doi:10.1159/000480173
- [9] Yang, Y., & Wu, N. (2022). *Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Correlation and Influencing Factors*. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 831297. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.831297>
- [10] Lucier J, Weinstock RS. *Diabetes Mellitus Type 1*. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 29939535
- [11] Chehregosha, H., Khamseh, M.E., Malek, M.. *A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring*. *Diabetes Ther* 10, 853–863(2019).<https://doi.org/10.1007/s13300-019-0619-1>
- [12] Chatterjee, S., Khunti, K. and Davies, M. J. (2017) 'Type 2 diabetes', *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2.
- [13] Glovaci, D., Fan, W. and Wong, N. D. (2019) 'Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease', *Current Cardiology Reports*. *Current Cardiology Reports*, 21(4), pp. 1–8. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
- [14] International Diabetes Federation (IDF) (2017) 'Eighth edition 2017', *IDF Diabetes Atlas, 8th edition*. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
- [15] Standards of Medical Care in

- Diabetes (2019) ‘*American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes*’., Diabetes Care. doi: 10.2337/dc19-S002.
- [16] Palacios, O. M., Kramer, M., & Maki, K. C. (2018). *Diet and prevention of type 2 diabetes mellitus: beyond weight loss and exercise. Expert Review of Endocrinology&Metabolism*,1–12.doi:10.1080/17446651.2019.1554430
- [17] Gutaj, P., Zawiejska, A., Mantaj, U. et al. *Determinants of preeclampsia in women with type 1 diabetes. Acta Diabetol* 54, 1115–1121 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00592-017-1053-3>