

ARTIKEL PENELITIAN

Korelasi Hemoglobin A1c dengan *Red Blood Cell Distribution Width* pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Putri Satriany¹, Husni², Desiekawati²

1. Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang; 2. Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang

Korespondensi: Husni; husni@med.unand.ac.id; 088742672346

Abstrak

Tujuan: Menganalisis korelasi HbA1c dengan RDW pada pasien DMT2. **Metode:** Penelitian analitik potong lintang pada 60 pasien DMT2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang sejak Mei hingga Juli 2022. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan pemeriksaan HbA1c menggunakan metode *boronate affinity* dan nilai RDW didapatkan secara kalkulasi dari alat hematologi otomatis. Korelasi HbA1c dengan RDW dianalisis menggunakan uji korelasi Pearson ($p < 0,05$). **Hasil:** Subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki (51,7%) dengan rerata usia 58,13 (10,45) tahun. Rerata kadar HbA1c adalah 8,5 (1,72) % dan rerata RDW adalah 13,5 (1,2)%. Hemoglobin A1c berkorelasi sedang dengan RDW ($r = 0,562$; $p < 0,001$). **Diskusi:** Terdapat korelasi positif sedang antara HbA1c dengan RDW pada pasien DMT2. Peningkatan HbA1c, peningkatan osmolaritas eritrosit, stres oksidatif, dan inflamasi akan menyebabkan penurunan deformabilitas, peningkatan agregasi dan penurunan fluiditas membran eritrosit. Perubahan tersebut menimbulkan gangguan mikrosirkulasi dan mengakibatkan komplikasi diabetes. **Kesimpulan:** Terdapat korelasi positif sedang antara HbA1c dengan RDW pada pasien DMT2. Saran dilakukan penelitian kohort untuk menganalisis hubungan perubahan kadar HbA1c dan RDW dengan perkembangan komplikasi vaskular diabetik.

Kata kunci: HbA1c, RDW, komplikasi vaskular, diabetes melitus tipe 2

Abstract

Objective: Analyzing the correlation of HbA1c with RDW in T2DM. **Methods:** An cross-sectional analytic study was conducted on 60 subjects with T2DM in Dr. M. Djamil's Padang Hospital from May to July 2022. Subjects of study based on inclusion and exclusion criteria were examined for HbA1c using boronate affinity method and RDW using calculation method from automated hematology analyzer. Data were analyzed by Pearson correlation test ($p < 0.05$). **Result:** Most of subjects were male (51.7%) with mean age 58.13 (10.45) years. Mean HbA1c was 8.5 (1.72) % and mean RDW was 13.5 (1.2) %. Hemoglobin A1c was moderate correlated with RDW ($r = 0.562$; $p < 0.001$). **Discussion:** There is a moderate positive correlation between HbA1c and RDW in T2DM. Increased HbA1c, hyperosmolarity, oxidative stress, and inflammation will lead to reduced cell deformability, increased cell aggregation, and reduced membrane fluidity. These changes will induce microcirculation disorders and diabetic complications. **Conclusion:** There is a moderate positive correlation between HbA1c and RDW in T2DM.

It is suggested that a cohort study to analyze the relationship between HbA1c and RDW levels alteration with development of diabetic vascular complications.

Keywords: HbA1c; RDW; vascular complication; type 2 diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik kompleks dengan karakteristik hiperglikemia kronik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.¹ International Diabetes Federation (IDF) melaporkan bahwa kasus DMT2 di seluruh dunia terus meningkat. Indonesia menempati urutan kelima populasi dunia dengan kasus diabetes tahun 2021 yaitu 19,5 juta jiwa.²

Prevalensi DMT2 yang tinggi akan meningkatkan komplikasi baik makrovaskular maupun mikrovaskular. Komplikasi tersebut tidak hanya meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas, tetapi juga menurunkan kualitas hidup pasien. Komplikasi DMT2 dapat dicegah atau dihambat dengan kontrol glikemik yang baik, namun di Indonesia target pencapaian kontrol glikemik belum optimal.¹ American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan pemeriksaan hemoglobin A1c (HbA1c) sebagai marker utama kontrol glikemik pasien DMT2.³ Hemoglobin A1c adalah hemoglobin A yang terglukasi pada satu atau kedua valin N-terminal rantai β , termasuk hemoglobin yang terglukasi pada residu lisin.⁴ Hemoglobin A1c menggambarkan kadar glukosa darah selama 8-12 minggu.^{1,4}

Kadar hemoglobin terglukasi yang tinggi pada DMT2 menyebabkan perubahan struktur eritrosit dan karakteristik hemodinamik. Deteksi indikator perubahan eritrosit dapat memberikan gambaran perkembangan kondisi pasien DMT2.⁵ *Red blood cell distribution width* (RDW) adalah pengukuran kuantitatif heterogenitas eritrosit yang menggambarkan variasi ukuran dan volume eritrosit di sirkulasi.

Hasil pemeriksaan hitung darah lengkap menggunakan alat hematologi otomatis menyajikan data RDW. *Red blood cell distribution width* merupakan koefisien variasi volume eritrosit dalam satuan persentase, dihitung dengan membagi standar deviasi volume eritrosit dengan rerata volume eritrosit/ *mean corpuscular volume* (MCV).⁶

Kondisi hiperglikemia kronik pada DMT2 akan merubah sifat struktural dan fungsional eritrosit. Peningkatan pembentukan HbA1c, peningkatan osmolaritas eritrosit, stres oksidatif, dan inflamasi akan menyebabkan penurunan deformabilitas, peningkatan agregasi, dan penurunan fluiditas membran eritrosit. Perubahan kondisi eritrosit tersebut menyebabkan gangguan mikrosirkulasi dan komplikasi diabetes.⁵

Penelitian Suryavanshi et al. (2015) pada 204 pasien DMT2 di India mendapatkan hasil korelasi negatif antara HbA1c dengan RDW pada DMT2,⁸ penelitian Blaslov et al. (2019) pada 247 pasien di Kroasia mendapatkan hasil berbeda yaitu korelasi positif.⁷ Penelitian Tsilingiris et al. (2021) pada 100 individu non-diabetes dan 83 individu diabetes di Yunani didapatkan hasil korelasi positif antara RDW dengan HbA1c pada individu non-diabetes sedangkan korelasi negatif pada individu diabetes.⁹

Hasil beberapa penelitian terkait peningkatan RDW pada DMT2 dianggap memiliki peran untuk menilai komplikasi pasien DMT2. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis korelasi HbA1c dengan RDW pada pasien DMT2.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan potong lintang terhadap pasien yang telah didiagnosis

DMT2 oleh klinisi di Poliklinik Endokrin dan Metabolik RSUP Dr. M. Djamil dan melakukan pemeriksaan laboratorium di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil sejak Mei hingga Juli 2022. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu pasien DMT2 usia lebih dari 18 tahun, melakukan pemeriksaan laboratorium HbA1c dan hematologi rutin. Pasien DMT2 yang disertai anemia, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal kronik, penyakit hepar, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah tiga bulan terakhir, riwayat mendapat terapi zat besi atau steroid, perokok aktif atau sedang hamil dieksklusi dari penelitian ini.

Data yang dikumpulkan dari sampel penelitian yaitu hasil pemeriksaan HbA1c dan RDW. Pemeriksaan HbA1c menggunakan alat analisis HbA1c otomatis metode *boronate affinity*. Nilai RDW didapatkan secara kalkulasi dari alat hematologi otomatis metode *fluorescent*. Data penelitian dianalisis menggunakan program komputer. Distribusi data penelitian ini normal dinilai dengan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov. Data numerik disajikan dalam bentuk tendensi sentral yaitu rerata dan standar deviasi (SD), data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Penelitian ini menggunakan uji korelasi Pearson, bermakna jika nilai $p < 0,05$. Data HbA1c selanjutnya dibagi menjadi empat kelompok berdasarkan rentang kuartil HbA1c subjek penelitian. Uji komparatif antar kelompok data yang terdistribusi normal dilakukan uji One-Way ANOVA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian terhadap 60 pasien yang telah didiagnosis sebagai DMT2 oleh

klinisi di Poliklinik Endokrin dan Metabolik RSUP Dr. M. Djamil Padang didapatkan data laki-laki (51,7%) dan rerata usia 58,13 (10,45) tahun. Rerata kadar HbA1c adalah 8,5 (1,72) % dan rerata RDW adalah 13,5 (1,2) %. (Tabel 1).

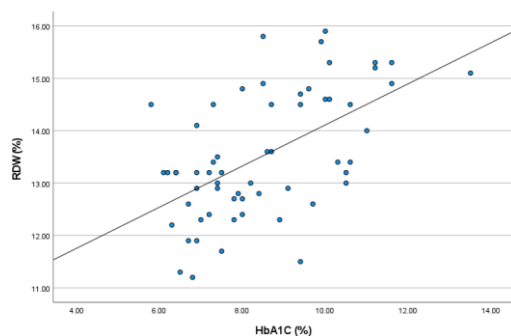
Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian.

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31 (51,7)	
Perempuan	29 (48,3)	
Usia (tahun)		58,13 (10,45)
HbA1c (%)		8,5 (1,72)
RDW (%)		13,5 (1,2)

Hasil uji korelasi Pearson didapatkan korelasi positif sedang antara HbA1c dengan RDW ($r=0,562$; $p < 0,001$), ditampilkan pada tabel 2 dan gambar 1.

Tabel 2. Korelasi Hemoglobin A1c dengan Red Blood Cell Distribution Width

Variabel	r	p
HbA1c RDW	0,562	<0,001



Gambar 1. Diagram Tebar Korelasi Hemoglobin A1c dengan Red Blood Cell Distribution Width

Hasil pemeriksaan HbA1c pada seluruh subjek penelitian dibagi menjadi empat kelompok kuartil. Data RDW disajikan dan dibandingkan berdasarkan kelompok kuartil HbA1c kemudian diuji menggunakan uji One-Way ANOVA. Perbedaan nilai RDW signifikan meningkat

dengan peningkatan kadar HbA1c masing-masing kelompok kuartil (Tabel 3).

Tabel 3. Perbandingan Red Blood Cell Distribution Width terhadap Peningkatan HbA1c

HbA1c % n (nilai rentang)	Kuartil 1 15 (5,8 – 7)	Kuartil 2 15 (7,1 – 8,1)	Kuartil 3 15 (8,2 – 9,9)	Kuartil 4 15 (10 – 13,5)	p
RDW %	12,7 (0,9)	13,0 (0,8)	13,8 (1,3)	14,5 (0,9)	<0,001

Subjek penelitian ini berjumlah 60 subjek yang terdiri dari 31 subjek laki-laki (51,7%) dan 29 subjek perempuan (48,3%). Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Tsilingiris et al. (2021) pada 83 subjek DMT2 di Yunani yaitu 51,8% subjek laki-laki dan 48,2% subjek perempuan.⁹ Penelitian Blaslov et al. (2018) pada 247 pasien DMT2 tanpa retinopati diabetik dan dengan retinopati diabetik di Kroasia didapatkan 54,9% subjek laki-laki dan 45,1% subjek perempuan.⁷ Hasil penelitian ini sesuai dengan data IDF tahun 2021 yang menyebutkan bahwa prevalensi DMT2 hampir sama antara laki-laki dan perempuan.²

Rerata usia subjek penelitian adalah 58,13 (10,45) tahun. Hasil penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian Suryavanshi et al. (2015) pada 204 subjek DMT2 di India mendapatkan rerata usia subjek penelitian 56,25 tahun.⁸ Hasil Riskesdas tahun 2018 mendapatkan prevalensi DMT2 pada kelompok usia 45-54 tahun sebesar 3,9%, usia 55-64 tahun sebesar 6,3%, dan usia 65-74 tahun sebesar 6%.¹⁰

Penelitian ini mendapat rerata kadar HbA1c subjek penelitian 8,5 (1,72) %. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Suryavanshi et al. (2015) mendapatkan rerata kadar HbA1c 8,76%.⁸ Hasil berbeda pada penelitian Tsilingiris et al. (2021) mendapatkan rerata kadar HbA1c 7,04 (1,21) %.⁹ Hemoglobin A1c merupakan salah satu kriteria target

pengendalian DMT2 dengan target yang diharapkan <7% (7,5-8,5% pada usia lanjut). Kadar HbA1c berhubungan dengan perkembangan komplikasi DMT2. Kontrol glikemik yang baik dapat mencegah atau menghambat perkembangan komplikasi vaskular.¹

Hasil penelitian ini mendapatkan rerata RDW 13,5 (1,2) %. Penelitian Tsilingiris et al. (2021) mendapatkan hasil rerata RDW hampir sama dengan penelitian ini yaitu 13,8 (1) %.⁹ *Red blood cell distribution width* adalah koefisien variasi rerata volume eritrosit (MCV). Peningkatan RDW menunjukkan inkonsistensi ukuran eritrosit.⁵ Interval nilai RDW normal adalah 11,5-14,5%.⁶

Penelitian ini mendapatkan korelasi positif sedang antara HbA1c dengan RDW ($r=0,562$; $p<0,001$). Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Blaslov et al. (2018) yang mendapatkan korelasi sedang antara HbA1c dengan RDW ($r=0,521$; $p<0,001$). Arah korelasi yang berbeda didapatkan pada penelitian Suryavanshi et al. (2015) yaitu korelasi negatif antara HbA1c dengan RDW pada DMT2 ($r= -0,235$; $P=0,001$)⁸ dan penelitian Tsilingiris et al. (2021) juga mendapatkan korelasi negatif ($r= -0,275$; $p=0,012$).⁹ Perbedaan korelasi ini dapat disebabkan oleh beberapa hal yaitu perbedaan ras, etnik, distribusi data, kriteria inklusi dan eksklusi, serta desain penelitian.

Kondisi hiperglikemia kronik pada DMT2 akan merubah sifat struktural dan fungsional eritrosit sehingga memengaruhi kondisi mikrosirkulasi. Eritrosit merupakan salah satu sel pengonsumsi glukosa yang penting dalam tubuh. Glukosa masuk ke eritrosit melalui *glucose transporter* (GLUT)-1 yang terdapat di permukaan eritrosit tanpa pengaruh dari insulin. Mekanisme transport glukosa ke eritrosit

berdasarkan perbedaan konsentrasi glukosa darah, yaitu peningkatan glukosa darah di sirkulasi menyebabkan glukosa akan lebih banyak masuk ke eritrosit.^{4,5}

Peningkatan konsentrasi glukosa dalam eritrosit akan meningkatkan metabolisme glukosa, keadaan semakin hipertonik dan peningkatan glikasi protein. Kondisi peningkatan metabolisme glukosa di eritrosit menghasilkan peningkatan *adenosine triphosphate* (ATP). *Adenosine triphosphate* merupakan zat energi esensial berbagai reaksi biokimia eritrosit untuk mempertahankan fungsi normal eritrosit, salah satunya adalah mekanisme ion transmembran yang memengaruhi deformitas eritrosit.⁵

Peningkatan glikasi protein pada DMT2 ditandai oleh kondisi glukosa yang meningkat dalam darah akan mengikat hemoglobin eritrosit. Hemoglobin A1c yang terbentuk sulit terurai karena HbA1c memiliki afinitas tinggi terhadap oksigen. Peningkatan hemoglobin terglykasi tersebut menyebabkan kesulitan dalam melepaskan oksigen ke sel dan mengurangi fungsi pengangkutan oksigen oleh eritrosit.^{4,5}

Hemoglobin A1c dalam waktu lama akan mengalami oksidasi membentuk *advanced glycated end products* (AGEs) dan berikatan dengan *receptor for advanced glycation end products* (RAGE). Ikatan AGEs dengan RAGE merangsang pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan mengaktifkan *nuclear factor kappa B* (NF- κ B). Aktivasi NF- κ B menyebabkan produksi sitokin proinflamasi meningkat, terjadi stres oksidatif sehingga memicu terjadinya kerusakan jaringan.⁶

Peningkatan HbA1c, kondisi hiperosmolaritas, stres oksidatif, dan inflamasi akan menyebabkan penurunan deformabilitas, peningkatan agregasi, dan

penurunan fluiditas membran eritrosit. Deformabilitas adalah kemampuan eritrosit untuk menyesuaikan kondisi membran eritrosit sesuai karakteristik hemodinamik pembuluh darah sehingga mampu mengangkut oksigen ke jaringan dan organ lain melewati mikrosirkulasi secara efektif. Peningkatan glukosa mengakibatkan peningkatan glikosilasi membran eritrosit sehingga eritrosit menjadi lebih kaku.⁵

Agregasi eritrosit menunjukkan kemampuan eritrosit untuk saling melekat. Kondisi hiperglikemia kronik akan menurunkan kadar protein total dan *sialic acid* di membran eritrosit sehingga muatan negatif superfisial eritrosit menurun dan agregasi eritrosit meningkat. Peningkatan agregasi eritrosit memengaruhi fungsi utama eritrosit untuk transport oksigen akibatnya dapat menyumbat mikrovaskular dan menyebabkan iskemia serta hipoksia jaringan.⁵

Fluiditas membran eritrosit memengaruhi kondisi biomembran eritrosit untuk metabolisme seluler dan transduksi sinyal. Fluiditas membran adalah pengukuran kuantitatif lapisan lipid membran eritrosit. Penurunan fluiditas membran eritrosit pada kondisi hiperglikemia disebabkan oleh peningkatan glikosilasi non-enzimatik, ROS dan oksidasi lipid. Perubahan fluiditas eritrosit diabetes mengakibatkan peningkatan agregasi dan penurunan deformabilitas eritrosit. Peningkatan agregasi, penurunan deformabilitas dan fluiditas eritrosit yang disebabkan hiperglikemia kronik mengakibatkan peningkatan viskositas dan koagulasi darah sehingga berperan menyebabkan gangguan mikrosirkulasi pada diabetes.⁵

Hasil pemeriksaan HbA1c pada seluruh subjek penelitian dibagi menjadi empat kelompok kuartil bertujuan untuk

mengetahui perubahan nilai RDW terhadap peningkatan bertahap kadar HbA1c. Hasil penelitian ini mendapatkan nilai RDW meningkat bermakna secara bertahap sesuai dengan peningkatan kadar HbA1C.

Keterbatasan penelitian ini berupa desain penelitian yang digunakan adalah potong lintang sehingga tidak dapat menganalisis hubungan perubahan kadar HbA1c dan RDW dengan perkembangan komplikasi vaskular diabetik.

SIMPULAN

Terdapat korelasi positif sedang HbA1c dengan RDW pada pasien DMT2. Saran dilakukan penelitian kohort untuk

menganalisis hubungan perubahan kadar HbA1c dan RDW dengan perkembangan komplikasi vaskular diabetik.

DUKUNGAN FINANSIAL

Penulis tidak mendapat dana bantuan dalam laporan kasus ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang terlibat dalam laporan kasus ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan pada penulisan artikel penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021*. Jakarta: PB PERKENI. 2021
2. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas 10th edition*. Belgium: International Diabetes Federation. 2021.
3. American Diabetes Association (ADA). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 45 (Suppl.1). 2022, S17-S38 https://diabetesjournals.org/care/article-pdf/45/Supplement_1/S17/637547/dc22s002.pdf
4. Sacks DB. Diabetes Mellitus. Dalam *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 6th Ed. Editor N. Rifai, A. R. Horvath, dan C. T. Wittwer. Missouri: Elsevier. 2018, p: 1160-1200.
5. Wang Y, Yang P, Yan Z, Liu Z, Ma Q, Zhang Z, et al. The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus. In *Journal of Diabetes Research*. Hindawi, . 2020, p: 1-9. <https://downloads.hindawi.com/journals/jdr/2021/6656062.pdf>
6. Vilchez C. Examination of the Peripheral Blood Film and Correlation With the Complete Blood Count in *Rodaks Hematology: Clinical Principles And Application*, 6th ed, Chapter 13. 2020. p: 201-218.
7. Blaslov K, Kruljac I, Mirosevic G, Gacina P, Kolonic SO, and Vrkljan M. The Prognostic Value of Red Blood Cell Characteristics on Diabetic Retinopathy Development and Progression in Type 2 Diabetes Mellitus. In *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 71, no. 4. 2019, pp. 475–481. <https://doi.org/10.3233/CH-180422>
8. Suryavanshi C, Manjula SD, Ragini B, Raghavendra RK. Association of Increased Levels of Glycated Hemoglobin with Variation in Red Blood Cell Parameters in Diabetes Mellitus. In *International Journal of*

- Advanced Research*, Vol 3 Issue 6, 31-37. 2015.
https://www.journalijar.com/uploads/714_IJAR-5330.pdf
9. Tsilingiris D, Makrilakis K, Bampagianni A, Dalamaga M, Tentolouris A, Kosta O, *et al.* The Glycemic status determines the direction of the Relationship Between Red Cell Distribution Width and HbA1c. In *Journal of Diabetes Complications* 35. Elsevier. 2015, p: 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108012>
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). 2020. *InfoDATIN Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta Selatan.