

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hemoglobin Terглиkosisilasi (HbA1c)**

##### **2.1.1 Biokimiawi dan Pendahuluan HbA1c**

Hemoglobin terглиkasi GHb (*Glycated Haemoglobin*, haemoglobin A1c, HbA1c) adalah bentuk hemoglobin yang diukur terutama untuk mengidentifikasi konsentrasi glukosa plasma rata-rata selama periode yang lama. HbA1c dibentuk dalam jalur glikasi non-enzimatik oleh paparan hemoglobin terhadap glukosa plasma.

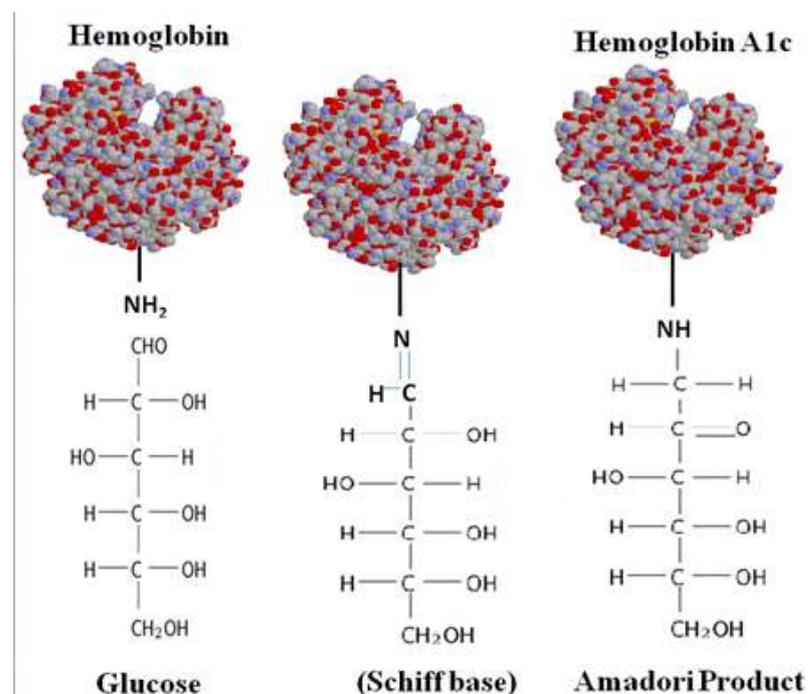
HbA1c merupakan ukuran beta-N-1-deoksi fruktosil dari hemoglobin. HbA1c didefinisikan sebagai hemoglobin yang terглиkasi secara ireversibel pada satu atau kedua N-terminal valin dari rantai beta. HbA1c telah menjadi tes yang paling banyak digunakan dan diterima untuk memantau kontrol glikemik pada individu dengan diabetes. Setelah molekul hemoglobin terглиkasi, akan terus berada dalam sel darah merah selama waktu hidup sel (120 hari).

Tes laboratorium HbA1c digunakan untuk memeriksa kontrol pada diabetes Melitus. Hemoglobin A1 dan hemoglobin A1c Kromatografi darah orang dewasa normal terbagi menjadi dua bagian: HbA (HbA0) 92 - 94%. HbA1 (6 - 8%) dimana rantai B memiliki kelompok glukosa tambahan. HbA1 terdiri dari tiga glikasi yang berbeda, HbA1c biasanya diukur dengan fokus isoelektrik atau elektroforesis. Glikasi hemoglobin terjadi pada variabel (laju non-linear) dari waktu ke waktu, selama umur sel darah merah (RBC), yaitu 120 hari. Proporsi relatif HbA1c tergantung pada tingkat glukosa rata-rata selama 120 hari sebelumnya. Kisaran normal laboratorium berbeda tergantung pada apakah HbA1 atau HbA1c diukur dan pada metode yang digunakan.

HbA1c adalah indikator kontrol diabetes yang dapat diandalkan kecuali dalam situasi berikut: Situasi di mana rata-rata rentang hidup sel darah merah secara signifikan < 120 hari biasanya akan meningkatkan hasil

HbA1c yang rendah karena 50% glikasi terjadi dalam 90 - 120 hari. Penyebab umum termasuk;

1. Peningkatan pergantian sel darah merah: kehilangan darah, hemolisis, hemoglobinopati dan gangguan sel darah merah, penyakit mielodisplastik.
2. Gangguan dengan tes (ini tergantung pada metode yang digunakan: persisten hemoglobin janin dan varian hemoglobin, hemoglobin karbamatilasi (pasien uraemik).
3. Pada pasien yang berfluktuasi antara kadar haemoglobin terglikasi yang sangat tinggi dan sangat rendah, pembacaan dapat menyesatkan (dokter harus membandingkan dengan informasi tambahan yang diperoleh dari tes glukosa darah kapiler).
4. HbA1c dapat berguna dalam mengidentifikasi pasien yang mungkin menyajikan laporan yang baik dari tes glukosa mereka yang tidak realistis.



Gambar 2.1 Reaksi Kimia dalam Glikasi Hemoglobin (Gupta *et al.*, 2017)

### **2.1.2 Perspektif Historis HbA1c**

Pada tahun 1955, para peneliti untuk pertama kalinya menggambarkan, bahwa hemoglobin dewasa mengandung molekul heterogen. Pada pertengahan 1970-an, sifat reaksi kimia telah dijelaskan. Glikasi adalah reaksi spontan non-enzimatik dimana glukosa berikatan kovalen dengan hemoglobin pada ujung amino rantai  $\beta$ -globin. Lebih lanjut dikemukakan bahwa atom karbon kedua dalam molekul glukosa lebih disukai dari pada yang pertama. Jadi dalam sel darah merah, glukosa membentuk ikatan aldimine dengan  $\text{NH}_2$ - valin rantai  $\beta$ , mengalami penataan ulang Amadori yang membentuk hubungan ketoamine yang stabil seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.1. Pada tahun 1976, HbA1c digambarkan sebagai sarana yang berguna untuk pemantauan kontrol glikemik pada pasien diabetes. Pada awal 1980-an, tes HbA1c diterima secara luas dalam praktik klinis.

### **2.1.3 Kegunaan Klinis HbA1c**

Lebih dari 220 juta orang di seluruh dunia telah didiagnosis menderita diabetes, walaupun jumlah sebenarnya penderita diabetes cenderung lebih tinggi karena serangan diabetes tipe 2 yang berbahaya. Banyak orang yang memiliki gangguan toleransi glukosa tetap berada di luar komunitas pasien yang didiagnosis. Peningkatan harapan hidup dikombinasikan dengan munculnya diabetes Melitus tipe 2 pada anak-anak telah mengakibatkan peningkatan fenomenal komplikasi diabetes yang terkait termasuk merokok, peningkatan kadar kolesterol, obesitas, tekanan darah tinggi, dan kurangnya olahraga teratur, telah menjadi salah satu dari penyebab utama kecacatan dan kematian di seluruh dunia. Angka diabetes tipe 2 adalah 90% hingga 95% dari semua kasus diabetes. Penyakit ini meningkatkan risiko penyakit jantung dan stroke, 50% dari penderita diabetes meninggal karena penyakit kardiovaskular.

HbA1c diterima sebagai ukuran terbaik glikemia selama 3 bulan sebelumnya. Ada banyak cara untuk memeriksa glikemia (mis., Riwayat

gejala nyata [poliuria, polydypsia, dll], glukosa urin, glukosa plasma sewaktu puasa). Pemeriksaan glukosa darah laboratorium adalah yang paling sering digunakan dari alat penilaian ini, dan cukup mencerminkan rata-rata glikemia pada diabetes tipe 2 yang stabil, tetapi itu adalah ukuran yang tepat hanya glukosa darah pada saat itu. Tes HbA1c yang paling dapat diandalkan adalah yang dilakukan di laboratorium klinis berkualitas tinggi, yang distandarisasi untuk Program Standardisasi Glycohemoglobin Nasional (NGSP).

Tabel 2.1 Keuntungan dan Kerugian Pemeriksaan Glukosa dan HbA1c (WHO, 2011)

Parameter	Glukosa	HbA1c
Persiapan Pasien Sebelum Pengumpulan Spesimen	Persyaratan persiapan pasien yang ketat dibutuhkan dengan tujuan diagnostik.	Tidak ada.
Pengolahan Darah	Membutuhkan pengolahan darah dengan cepat, pemisahan dan penyimpanan plasma minimal pada suhu 4°C.	Menghindari kondisi lebih dari 12 jam pada temperatur suhu > 23°C. Jika tidak simpan pada suhu 4°C (stabilitas minimal 1 minggu).
Pengukuran	Tersedia luas	Belum tersedia luas
Standarisasi	Standar untuk prosedur metode referensi.	Standar untuk prosedur metode referensi.
Kalibrasi Rutin	Memadai atau <i>Adequate</i> .	Memadai atau <i>Adequate</i> .
Interferensi : Penyakit	Beberapa penyakit dapat meningkatkan konsentrasi glukosa.	Beberapa penyakit dapat memperpendek waktu hidup eritrosit dan memberikan kesan kadar HbA1c yang menurun.
Haemoglobinopati	Sedikit berpengaruh apabila pasien sakit.	Dapat berpengaruh dalam beberapa pengukuran.
Sifat Haemoglobinopati	Tidak berpengaruh.	Sebagian besar tidak berpengaruh.
Biaya (sebagian besar negara berpenghasilan rendah menengah)	Terjangkau	Tidak terjangkau

## 2.2 HbA1c dalam Pemeriksaan Diabetes Melitus

### 2.2.1 Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis Diabetes Melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang Diabetes Melitus. Kecurigaan adanya Diabetes Melitus perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

1. Keluhan klasik Diabetes Melitus: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Kriteria diagnosis Diabetes Melitus berdasarkan konsensus pengelolaan dan pencegahan Diabetes Melitus di Indonesia oleh Perkeni tahun 2015 ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus (Perkeni, 2015)

Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. Atau
Pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200$ mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dL dengan keluhan klasik. Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP).

Saat ini tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standar NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi terhadap hasil pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2 – 3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai alat diagnosis maupun evaluasi.

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria Diabetes Melitus digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT)

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100 - 125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam < 140 mg/dL;
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO antara 140 - 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dL.
3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT.
4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4%.

Tabel 2.3 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (Perkeni, 2015)

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥ 6,5	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Prediabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	< 5,7	< 100	< 140

### 2.2.2 Pemantauan Diabetes Melitus

Pada praktek sehari-hari, hasil pengobatan Diabetes Melitus harus dipantau secara terencana dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan jasmani, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah:

#### 1. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Tujuan pemeriksaan glukosa darah:

- Mengetahui apakah sasaran terapi telah tercapai
- Melakukan penyesuaian dosis obat, bila belum tercapai sasaran terapi

Waktu pelaksanaan pemeriksaan glukosa darah:

- Pemeriksaan kadar glukosa darah puasa
- Glukosa 2 jam setelah makan, atau
- Glukosa darah pada waktu yang lain secara berkala sesuai dengan kebutuhan

#### 2. Pemeriksaan HbA1c

Tes hemoglobin terglukosilasi, yang disebut juga sebagai glikohemoglobin, atau hemoglobin glikosilasi (disingkat sebagai HbA1c), merupakan cara yang digunakan untuk menilai efek perubahan terapi 8 – 12 minggu sebelumnya. Untuk melihat hasil terapi dan rencana perubahan terapi, HbA1c diperiksa setiap 3 bulan, atau tiap bulan pada keadaan HbA1c yang sangat tinggi (> 10%).

Pada pasien yang telah mencapai sasaran terapi disertai kendali glikemik yang stabil HbA1c diperiksa paling sedikit 2 kali dalam 1 tahun. HbA1c tidak dapat dipergunakan sebagai alat untuk evaluasi pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2 – 3 bulan terakhir, keadaan lain yang mempengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal.

### 3. Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM)

Pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan menggunakan darah kapiler. Saat ini banyak didapatkan alat pengukur kadar glukosa darah dengan menggunakan reagen kering yang sederhana dan mudah dipakai. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah memakai alat-alat tersebut dapat dipercaya sejauh kalibrasi dilakukan dengan baik dan cara pemeriksaan dilakukan sesuai dengan cara standar yang dianjurkan.

Hasil pemantauan dengan cara reagen kering perlu dibandingkan dengan cara konvensional secara berkala. Pemantauan glukosa darah mandiri dianjurkan bagi pasien dengan pengobatan suntik insulin beberapa kali sehari atau pada pengguna obat pemacu sekresi insulin. Waktu pemeriksaan pemantauan glukosa darah mandiri bervariasi, tergantung pada tujuan pemeriksaan yang pada umumnya terkait dengan terapi yang diberikan. Waktu yang dianjurkan adalah pada saat sebelum makan, 2 jam setelah makan, menjelang waktu tidur, dan diantara siklus tidur, atau ketika mengalami gejala seperti *hypoglycemic spells*.

#### **2.2.3 Kriteria Pengendalian Diabetes Melitus**

Kriteria pengendalian didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1c, dan profil lipid. Definisi Diabetes Melitus yang terkendali baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan. Kriteria keberhasilan pengendalian Diabetes Melitus dapat dilihat pada Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Sasaran Pengendalian Diabetes Melitus (Perkeni, 2015)

Parameter	Sasaran
IMT ( $\text{Kg/m}^2$ )	18,5 - < 23
Tekanan darah sistolik (mmHg)	< 140
Tekanan darah diastolik (mmHg)	< 90
Glukosa darah pre prandial kapiler (mg/dL)	80 – 130
Glukosa darah 1 – 2 jam post prandial kapiler (mg/dL)	< 180
HbA1c (%)	< 7 (atau individual)
Kolesterol LDL (mg/dL)	< 100 ( < 70 bila risiko Kardiovaskular sangat tinggi)
Kolesterol HDL (mg/dL)	Laki-laki : > 40; Perempuan: > 50
Trigliserida (mg/dL)	< 150

#### 2.2.4 Metode Pemeriksaan Laboratorium

Metode pemeriksaan laboratorium untuk mengukur kadar haemoglobin terglykosilasi (HbA1c) terdapat hampir seratus metode yang berbeda. Teknik laboratorium yang telah digunakan adalah berdasarkan perbedaan muatan seperti, kromatografi pertukaran ion, *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), elektroforesis, *Isoelectric Focusing*. Berdasarkan perbedaan struktur seperti, kromatografi afinitas, *Immunoassay*. Teknik analisis yang sudah usang seperti fotometri dan spektrofotometri (Ezezbogu & Abdulsalam, 2018).

1. Kromatografi Pertukaran Ion
2. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)
3. Elektroforesis
4. *Isoelectric Focusing*
5. Kromatografi Afinitas
6. *Immunoassay*

Tabel 2.5 Perbandingan Metode Pemeriksaan HbA1c (Ezegbogu & Abdulsalam, 2018)

Metode Analisis	Kromatografi Pertukaran Ion	HPLC	<i>Immunoassay</i>	Metode Kimia
Pengukuran	HbA1c	HbA1c	HbA1c	Total GHb
Pre-HbA1c Pengganggu	Ada	Ada (beberapa)	Tidak	Tidak
Obat-obatan Pengganggu	Ada	Ada	Tidak	Tidak
Koefisien Variasi	2 - 10	2	6 - 8	6 - 8

Tabel 2.6 Keuntungan dan Kerugian Metode Pemeriksaan HbA1c (Ezegbogu & Abdulsalam, 2018)

Metode Analisis	Keuntungan	Kerugian
HPLC	Penentuan HbA1c yang sering mengarah pada manajemen glukosa yang agresif sehingga meningkatkan periode hipoglikemik.	<ol style="list-style-type: none"> <li>Mengubah proses glikasi normal dari HbA menjadi A1c</li> <li>Menyebabkan puncak abnormal pada kromatografi, membuat estimasi HbA1c tidak dapat diandalkan.</li> <li>Membuat sel darah merah lebih rentan terhadap hemolisis, sehingga mengurangi waktu untuk glikosilasi terjadi dan menghasilkan A1c yang rendah (<i>false low</i>)</li> </ol>

<i>Immunoassay</i>	Mengurangi bias penyerapan cahaya dan absorbansi (fotometer).	a. Waktu dibutuhkan untuk analisis b. Dibutuhkan keterampilan teknis c. Reagensia dengan harga yang mahal
Enzimatik	a. Uji enzimatik terbukti menjadi metode yang dapat diandalkan untuk pengukuran HbA1c yang rutin dalam laboratorium kimia klinik b. Pengujian ini dirancang untuk melaporkan nilai (%) HbA1c secara langsung tanpa perlu pengukuran terpisah dari total hemoglobin dan tidak terpengaruh oleh gangguan dari varian hemoglobin dalam sampel.	Biaya yang relatif tinggi.

### 2.3 Penyimpanan Spesimen

Whole blood merupakan komponen darah seutuhnya yang mengandung komponen seluler yang telah bercampur dengan antikoagulan. Whole blood yang di simpan di dalam almari pendingin 2 - 6°C masih mempunyai fungsi oksigenasi jaringan sampai dengan masa simpan 3 – 5 minggu tergantung larutan pengawet yang digunakan. Whole blood dari pembuluh darah kapiler maupun pembuluh darah vena dapat diberikan antikoagulan (sitrak, EDTA, heparin atau oksalat). Pada sampel darah EDTA, sebaiknya pemeriksaan dilakukan selambatnya 2 jam pada suhu kamar, namun pada sampel darah dengan antikoagulan tersebut dapat disimpan selama 10 hari pada suhu 2 - 8°C (Sardjito dan Hardjoeno dalam Waluyo, 2017). Kerusakan komponen darah berhubungan dengan masa penyimpanan whole blood dalam suhu 2 - 6°C ditunjukkan dalam tabel dibawah ini.

Tabel 2.7 Penyimpanan *Whole Blood* (Sardjito dalam Waluyo, 2017)

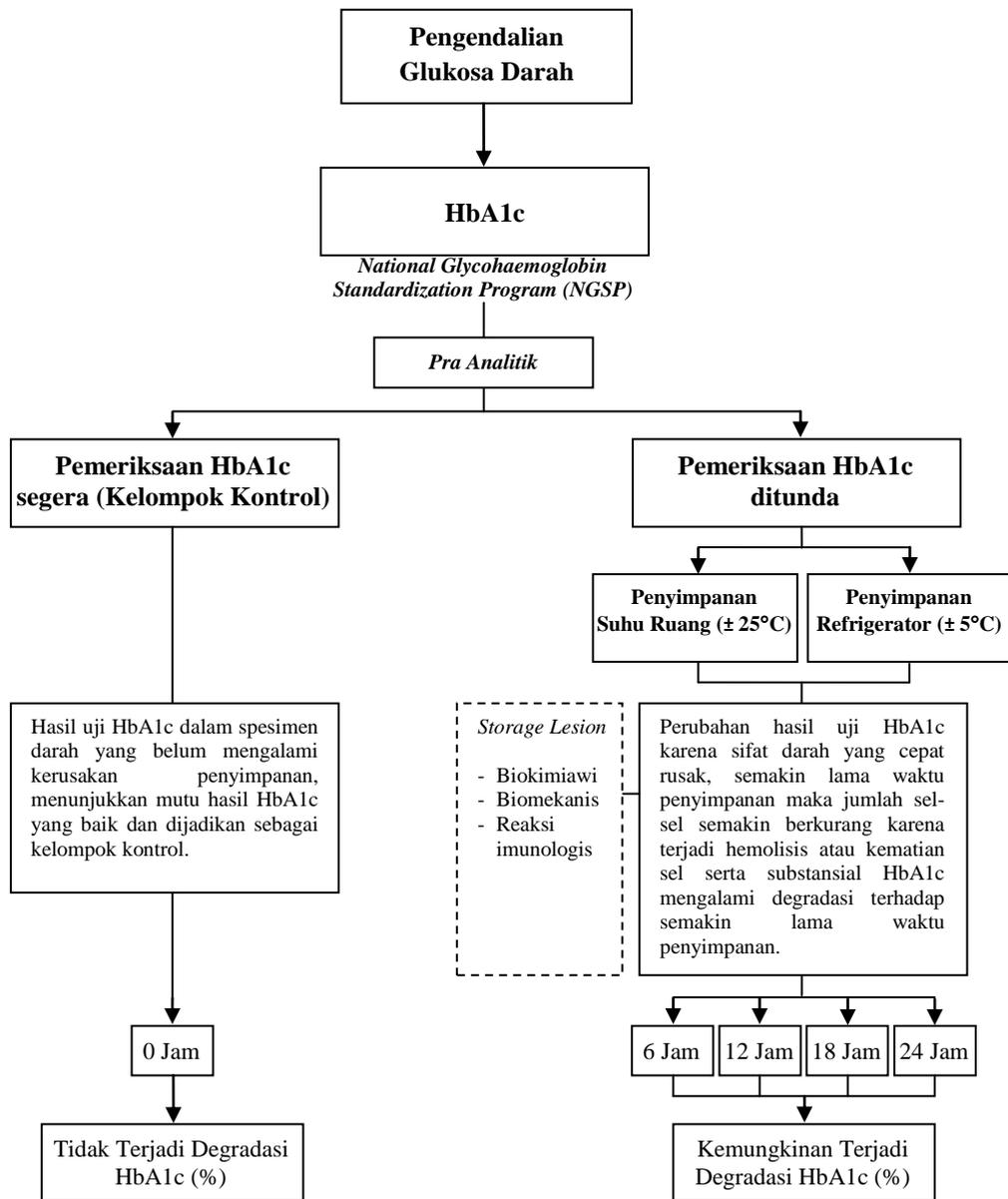
Masa Simpan (hari)	Kerusakan Komponen Darah
1	Terdapat kerusakan eritrosit 1-5% akibat peristiwa pengambilan sampel
3	Granulosit, kehilangan daya fagositosis
4-6	Trombosit
21	Faktor V dan faktor VIII
26	30% eritrosit Plasma protein
21-28	Limfosit

### 2.3.1 Faktor Suhu Penyimpanan dalam Kerusakan *Whole Blood*

Darah dapat mengalami kerusakan karena penyimpanan atau pengolahan yang tidak tepat. Pada suhu yang terlalu panas (*over heating*), darah dapat mengalami kerusakan apabila menghangatkan darah sebelum dilakukan analisa setelah dilakukan penyimpanan pada lemari es atau suhu 2 - 8°C tetapi suhu pemanasan terlalu tinggi misalnya pada suhu 50°C atau lebih selama 10 menit akan mengakibatkan hemolisis. Oleh karena itu dianjurkan pemanasannya dengan suhu yang tidak lebih tinggi dari suhu tubuh. Pada penyimpanan darah yang terlalu dingin (*freezing*), pada suhu -3°C akan menyebabkan eritrosit akan membeku dan proses penghangatan kembali akan terjadi hemolisis dan darah akan tampak ungu.

**BAB 3**  
**KERANGKA KONSEP**

**3.1 Kerangka Konsep**



Keterangan :

: Diteliti

: Tidak Diteliti

### 3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Prevalensi penderita Diabetes Melitus berdasarkan riset kesehatan dasar tahun 2018 mengalami peningkatan. Peningkatan tersebut berdasarkan kriteria diagnosis Diabetes Melitus menurut konsensus Perkeni 2015, salah satunya adalah pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Pemeriksaan HbA1c memiliki beberapa keunggulan dibanding dengan pemeriksaan gula darah puasa dan tes toleransi glukosa oral. Untuk menghindari kesalahan diagnosis, pemeriksaan HbA1c harus dilakukan dengan metode yang terstandarisasi oleh NGSP. Dalam pemeriksaan HbA1c, harus mempertimbangkan kemungkinan gangguan pengujian HbA1c salah satunya yaitu pentingnya faktor pra analitik.

Proses pra analitik pada pemeriksaan HbA1c dimulai dari pengambilan dan penampungan spesimen. Spesimen yang dapat digunakan adalah *Whoole blood* baik dari pembuluh darah kapiler maupun pembuluh darah vena. Spesimen yang umumnya digunakan adalah *Whoole blood* dari pembuluh darah vena dengan penambahan antikoagulan EDTA (tabung penampung bertutup ungu). Pengolahan spesimen selanjutnya harus memenuhi persyaratan untuk pemeriksaan karena kesalahan yang terjadi pada tahap ini adalah yang terbesar, yaitu dapat mencapai 60% - 70%.

Proses pra analitik yang masih kurang diperhatikan oleh beberapa ahli teknologi laboratorium medik di laboratorium yaitu tentang penyimpanan spesimen darah. Penyimpanan spesimen dilakukan jika pemeriksaan ditunda, spesimen akan dikirim ke laboratorium lain atau disimpan apabila ada tambahan pemeriksaan sehingga pasien tidak akan ditindaki ulang untuk pengambilan darah kembali.

Penyimpanan spesimen HbA1c dapat dilakukan pada suhu ruang dan suhu refrigerator dalam jangka waktu tertentu dengan memperhatikan

stabilitas kadar HbA1c. Penundaan pemeriksaan yang tidak memperhatikan stabilitasnya dapat menyebabkan perubahan hasil uji karena sifat darah yang cepat rusak, semakin lama waktu penyimpanan maka jumlah sel-sel semakin berkurang karena terjadi hemolisis atau kematian sel. Selama penyimpanan, sel darah mengalami perubahan biokimiawi, biomekanis, dan reaksi imunologis menyebabkan terjadinya kerusakan struktural/morfologis yang dikenal sebagai *Storage Lesion*. Semakin lama waktu penyimpanan dapat menyebabkan substansial HbA1c mengalami degradasi.

Pemeriksaan ulang dengan spesimen darah yang baru dilakukan apabila terjadi perbedaan hasil sebagai contoh kadar HbA1c yang melebihi ambang batas normal dengan kadar gula darah puasa yang normal. Berdasarkan uraian kerangka konsep, diperlukan analisis terhadap pengaruh suhu dan waktu penyimpanan spesimen untuk pemeriksaan HbA1c untuk menghindari kerancuan dan kesalahan pengujian.

### 3.3 Hipotesis

- $H_0$  : tidak ada pengaruh suhu dan waktu penyimpanan spesimen (*Whole Blood*) terhadap stabilitas kadar HbA1c pada pasien Diabetes Melitus.
- $H_1$  : ada pengaruh suhu dan waktu penyimpanan spesimen (*Whole Blood*) terhadap stabilitas kadar HbA1c pada pasien Diabetes Melitus.