# HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

FADHILAH AR'RUM RIESTI WIJANARKO

NIM: 030002200060

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, 2 JULI 2026

**Bidang Ilmu :** Patologi Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

# HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

FADHILAH AR'RUM RIESTI WIJANARKO

NIM: 030002200060

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, 2 JULI 2026

**PERSETUJUAN**

**Proposal Skripsi**

# HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

FADHILAH AR'RUM RIESTI WIJANARKO

NIM: 030002200060

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

**Tim Penguji Proposal Skripsi**

Fakultas kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Kamis , Tanggal 2 Juli 2026

**Pembimbing**



Dr. dr. Alvina, Sp.PK

NIK:2624/USAKTI

**PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI**

**Judul :**

# HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

FADHILAH AR'RUM RIESTI WIJANARKO

NIM: 030002200060

Telah diuji dan disahkan dihadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Kamis , Tanggal 2 Juli 2026

**Ketua Penguji**
Nama : Dr. dr. Meiyanti, Sp.FK
NIK : 2492/USAKTI
**Anggota Penguji I**
Nama : Dr. dr. Alvina, Sp.PK
NIK : 2624/USAKTI
**Anggota Penguji II**
Nama : dr. Riani Witjaksana, Sp.M
NIK : 3841/USAKTI

Jakarta, 2 Juli 2026

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK
NIK :2613/USAKTI

## HALAMAN UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke-hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan Rahmat, karunia, dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan proposal skripsi ini dengan baik. Proposal ini disusun sebagai salah satu syarat untuk melanjutkan ke tahap penyusunan skripsi pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan doa selama proses penyusunan proposal ini. Ucapan terima kasih secara khusus penulis sampaikan kepada:

1. Dr. dr. Alvina,Sp.PK selaku dosen pembimbing yang dengan penuh kesabaran telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, serta motivasi kepada penulis dalam proses penyusunan proposal skripsi ini.
2. Seluruh dosen dan staf pengajar di lingkungan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, yang telah membagikan ilmu dan pengalaman berharga selama masa studi penulis di bangku perkuliahan.
3. Kedua orang tua tercinta, Bapak Boy Wijanarko Varianto dan Ibu Dewi Kurnilawati yang senantiasa menjadi sumber semangat dan kekuatan, serta tidak henti-hentinya memberikan doa, kasih sayang, dan dukungan moral maupun material dalam setiap langkah penulis.
4. Saudara kandung penulis,Fadiyah Maisun Agita Wijanarko yang sudah memberikan dukungan, semangat, perhatian, dan doa kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa proposal ini masih memiliki banyak kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka terhadap segala bentuk saran dan kritik yang membangun demi penyempurnaan skripsi di tahap selanjutnya. Semoga proposal skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

# PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

| | |
|---|---|
| Nama | : Fadhilah Ar'rum Riesti Wijanarko |
| NIM | : 030002200060 |
| Program Studi | : Pendidikan Dokter |
| Alamat Korespondensi | : Jl.Pramuka No. 005 Kecamatan Bunguran Timur,Kelurahan Batu hitam,Kabupaten Natuna,Kepulauan Riau |
| Telepon / Mobile | : 081346613725 |
| Email | : 030002200060@std.trisakti.ac.id fadhilaharrum@gmail.com |
| Judul skripsi | : Hubungan Kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 |

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah di ajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang sepengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 2 Juli 2026




Fadhilah Ar'rum Riesti Wijanarko
NIM 030002200060

# KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyusun dan menyelesaikan proposal skripsi ini yang berjudul "Hubungan Kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2". Proposal ini disusun sebagai salah satu syarat untuk melanjutkan ke tahap penyusunan skripsi pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Penulis memilih topik hubungan kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 karena diabetes merupakan masalah kesehatan kronis dengan angka kejadian yang terus meningkat dan berperan besar terhadap timbulnya komplikasi vaskular yang serius. HbA1c dikenal sebagai penanda utama kontrol glikemik, sementara MPV adalah parameter hematologi rutin yang sederhana dan berpotensi mencerminkan risiko trombosis pada pasien diabetes. Perbedaan hasil penelitian sebelumnya mengenai hubungan HbA1c dan MPV mendorong penulis untuk meneliti kembali topik ini, dengan harapan dapat memberikan informasi tambahan yang bermanfaat bagi penilaian risiko vaskular pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini masih memiliki keterbatasan, baik dari segi isi maupun penyajiannya. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan pada tahap penelitian selanjutnya. Penyusunan proposal ini tidak terlepas dari bimbingan, arahan, serta dukungan berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Alvina, Sp.PK selaku dosen pembimbing, yang dengan penuh kesabaran telah memberikan bimbingan, masukan, serta motivasi kepada penulis selama proses penyusunan proposal ini.

Akhir kata, penulis berharap proposal skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang kedokteran, serta menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya.

## DAFTAR ISI

**HALAMAN JUDUL** ..... **i**
**HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING** ..... **ii**
**PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI** ..... **iii**
**HALAMAN UCAPAN TERIMA KASIH** ..... **iv**
**PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI** ..... **v**
**KATA PENGANTAR** ..... **vi**
**DAFTAR ISI** ..... **vii**
**DAFTAR TABEL** ..... **ix**
**DAFTAR GAMBAR** ..... **x**
**DAFTAR LAMPIRAN** ..... **xi**
**DAFTAR ARTI SINGKATAN** ..... **xii**
**BAB I PENDAHULUAN** ..... **1**
1.1 Latar Belakang ..... 1
1.2 Perumusan Masalah ..... 2
1.3 Tujuan penelitian ..... 3
1.3.1 Tujuan umum ..... 3
1.3.2 Tujuan khusus ..... 3
1.4 Hipotesis ..... 3
1.5 Manfaat ..... 3
1.5.1 Manfaat Untuk Ilmu Pengetahuan ..... 3
1.5.2 Manfaat Untuk Profesi ..... 3
1.5.3 Manfaat Untuk Masyarakat ..... 4
**BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI** **5**
2.1 Tinjauan Pustaka ..... 5
2.1.1 Diabetes Melitus Tipe 2 ..... 5
2.1.1.1 Definisi ..... 5
2.1.1.2 Tanda dan Gejala Klinis ..... 5
2.1.1.3 Faktor Risiko ..... 5
2.1.1.4 Patofisiologi ..... 6
2.1.1.5 Kriteria Diagnosis Laboratorium ..... 8
2.1.2 Hemoglobin A1c (HbA1c) ..... 8
2.1.2.1 Definisi HbA1c ..... 8
2.1.2.2 Biokimia Pembentukan HbA1c ..... 8
2.1.2.3 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi HbA1c ..... 10
2.1.2.4 Kelebihan dan Keterbatasan HbA1c ..... 10
2.1.2.5 Metode Pemeriksaan HbA1c ..... 11
2.1.3 Mean Platelet Volume (MPV) ..... 13
2.1.3.1 Definisi ..... 13
2.1.3.2 Fungsi Trombosit ..... 13
2.1.3.3 Trombosit pada Diabetes Melitus Tipe 2 ..... 15

2.1.4 Hubungan HbA1c dengan MPV pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 ..... 16
2.2 Ringkasan Pustaka ..... 20
2.3 Kerangka Teori ..... 21
**BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL ..... 22**
3.1 Kerangka Konsep ..... 22
3.2 Variabel penelitian ..... 22
3.2.1 Variabel Bebas ..... 22
3.2.2 Variabel Tergantung ..... 22
3.3 Definisi Operasional ..... 23
**BAB IV METODE PENELITIAN ..... 24**
4.1 Desain Penelitian ..... 24
4.2 Lokasi Dan Waktu Penelitian ..... 24
4.2.1 Lokasi Penelitian ..... 24
4.2.2 Waktu Penelitian ..... 24
4.3 Populasi Dan Subjek ..... 24
4.3.1 Populasi Penelitian ..... 24
4.3.1.1 Populasi Target ..... 24
4.3.1.2 Populasi Terjangkau ..... 24
4.3.1.3 Subjek ..... 24
4.4 Sampel Penelitian ..... 25
4.4.1 Besar sampel ..... 25
4.5 Bahan Dan Instrumen Penelitian ..... 27
4.6 Pengolahan Dan Analisis Data ..... 27
4.6.1 Pengolahan data ..... 27
4.6.2 Analisis data ..... 28
4.6.2.1 Analisis Univariat ..... 28
4.6.2.2 Analisis Bivariat ..... 28
4.7 Alur Penelitian ..... 29
4.8 Etika Penelitian ..... 29
4.9 Penjadwalan Penelitian ..... 30
**DAFTAR PUSTAKA ..... 31**
**LAMPIRAN ..... 35**

# DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Hasil Pemeriksaan Laboratorium Diabetes Melitus..... 8
Tabel 2.2 Ringkasan Pustaka ..... 20
Tabel 3.1 Definisi Operasional ..... 23
Tabel 4.1 Jadwal Penelitian……... 30

# DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 ..... 8
Gambar 2.2 Pembentukan HbA1c dari Pengikatan Glukosa ke Hemoglobin . 10
Gambar 2.3 Pembentukan Sumbat Trombosit ..... 14
Gambar 3.1 Kerangka Konsep ..... 22

# DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dummy Table ..... 35

## DAFTAR ARTI SINGKATAN

| | |
|---|---|
| ADP | : *Adenosine Diphosphate* |
| COX-1 | : Cyclooxygenase-1 |
| DM | : Diabetes Melitus |
| DMT2 | : Diabetes Melitus Tipe 2 |
| HbA1c | : Hemoglobin A1c |
| HPLC | : *High Performance Liquid Chromatography* |
| IDF | : *International Diabetes Federation* |
| IMT | : Indeks Massa Tubuh |
| MPV | : *Mean Platelet Volume* |
| NLR | : *Neutrophil Lymphocyte Ratio* |
| PDW | : *Platelet Distribution Width* |
| PERKENI | : Perkumpulan Endokrinologi Indonesia |
| TINIA | : *Turbidimetric Inhibition Immunoassay* |
| TTGO | : Tes Toleransi Glukosa Oral |
| vWF | : *von Willebrand Factor* |

# BAB I
# PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit kronis yang muncul ketika pankreas tidak memproduksi insulin dalam jumlah cukup atau ketika tubuh resisten terhadap insulin yang dihasilkan. Insulin berperan mengatur kadar gula dalam darah. Hiperglikemia, yaitu peningkatan konsentrasi glukosa darah, merupakan konsekuensi umum jika diabetes tidak terkontrol dan dalam jangka panjang dapat merusak berbagai sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah.(1)

Angka kejadian diabetes menunjukkan peningkatan yang signifikan secara global. Data International Diabetes Federation (IDF) Atlas 2021 melaporkan bahwa sekitar 537 juta penduduk usia 20–79 tahun hidup dengan diabetes, dan jumlah ini diperkirakan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045. Di Indonesia, Kementerian Kesehatan RI (2021) mencatat bahwa negara ini menempati peringkat kelima dunia dengan sekitar 19,5 juta kasus. Selain itu, hasil RISKESDAS 2018 menunjukkan prevalensi diabetes melitus mencapai 8,5%, seiring dengan meningkatnya prevalensi obesitas, kelebihan berat badan, dan obesitas sentral yang merupakan faktor risiko utama penyakit ini.(2)

MPV mengukur ukuran rata-rata trombosit dalam sirkulasi dan membantu menilai fungsi serta aktivasi trombosit, nilai normalnya 7–12 fL. Trombosit yang lebih besar cenderung lebih aktif secara metabolik dan melepaskan lebih banyak granula padat, sehingga MPV tinggi terkait dengan peningkatan aktivasi trombosit dan risiko aterotrombotik.(3) Asosiasi Diabetes Amerika merekomendasikan menggunakan hemoglobin terglikasi (HbA1c) sebagai alternatif pengukuran glukosa puasa untuk mendiagnosis diabetes, dengan ambang diagnosis HbA1c ≥ 6,5% . HbA1c mencerminkan kontrol glikemik jangka panjang, paparan hiperglikemia kronis, dan risiko komplikasi diabetes pada organ seperti pembuluh darah, jantung, ginjal, saraf, dan mata.(4)

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya hubungan antara kontrol glikemik dan indeks trombosit pada pasien diabetes melitus. Penelitian oleh Paswan et al melaporkan bahwa peningkatan kadar HbA1c berhubungan secara signifikan dengan peningkatan nilai Mean Platelet Volume (MPV).[5] Hasil serupa juga ditemukan oleh penelitian Azzahra et al juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara HbA1c dan MPV.[6] Namun Maftuhah melaporkan korelasi moderat antara HbA1c dan MPV dan Sahid & Saroh menunjukkan hubungan tidak signifikan antara MPV dengan kadar HbA1c.[7][8] Namun hasil penelitian terkait hubungan antara HbA1c dan MPV masih menunjukkan ketidakkonsistenan.Studi Hartini et al tidak menemukan adanya hubungan yang signifikan antara MPV dengan kadar HbA1c maupun durasi diabetes pada kelompok subjek tertentu.[9] Selain itu, Mossberg et al menyebutkan bahwa nilai MPV juga dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor lain, seperti obesitas, hipertensi, dan kebiasaan merokok, yang berpotensi menjadi faktor perancu dalam analisis hubungan tersebut. Perbedaan temuan ini menunjukkan bahwa hubungan antara kontrol glikemik dan MPV masih memerlukan penelitian lebih lanjut.[10]

Penelitian ini penting dilakukan mengingat hasil penelitian mengenai hubungan kadar HbA1c dengan MPV pada pasien diabetes melitus tipe 2 masih menunjukkan inkonsistensi.Penelitian ini menggunakan pendekatan analisis dengan penggunaan kadar HbA1c dan MPV sebagai variabel numerik kontinu tidak dikategorikan, sehingga hubungan linear antara keduanya dapat digambarkan secara informatif dan jelas.Pendekatan tersebut diharapkan dapat memberikan gambaran hubungan yang lebih akurat antara kontrol glikemik dan aktivasi trombosit serta menambah bukti ilmiah mengenai pemanfaatan MPV sebagai biomarker sederhana dalam menilai risiko vaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2.

## 1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume*(MPV) pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2?

## 1.3 Tujuan penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dan *Mean Platelet Volume* (MPV) sebagai gambaran profil risiko trombosis pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengidentifikasi karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia dan jenis kelamin pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2
2. Untuk mengetahui nilai kadar HbA1c pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2
3. Untuk mengetahui nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2
4. Untuk menentukan hubungan kadar HbA1c dengan MPV pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2

## 1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

## 1.5 Manfaat

### 1.5.1 Manfaat Untuk Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah terbaru mengenai penggunaan parameter darah rutin,yaitu *Mean Platelet Volum*e (MPV),sebagai indikator sederhana untuk melihat aktivitas trombosit yang dipengaruhi oleh kontrol gula darah (HbA1c).Hasil ini dapat memperkaya literatur mengenai deteksi dini risiko penyumbatan pembuluh darah pada pasien diabetes.

### 1.5.2 Manfaat Untuk Profesi

Memberikan masukan bagi tenaga medis dan pihak rumah sakit agar dapat memanfaatkan hasil pemeriksaan darah lengkap untuk memantau risiko komplikasi vaskular secara lebih cepat.Hal ini sangat bermanfaat sebagai alat skrining awal,terutama di fasilitas kesehatan yang belum memiliki akses mudah untuk pemeriksaan HbA1c secara berkala.

### 1.5.3 Manfaat Untuk Masyarakat

Memberikan pemahaman kepada masyarakat,khususnya penderita diabetes,bahwa menjaga kestabilan kadar gula darah (HbA1c) sangat penting bukan hanya untuk mengontrol gula darah itu sendiri,tetapi juga untuk mencegah perubahan ukuran trombosit yang bisa memicu risiko serangan jantung atau stroke.Dengan kata lain,kontrol gula yang baik berarti melindungi pembuluh darah dari risiko penggumpalan.

# BAB II
# TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

## 2.1 Tinjauan Pustaka

### 2.1.1 Diabetes Melitus Tipe 2

#### 2.1.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) adalah kondisi metabolik kronis yang didefinisikan oleh hiperglikemia persisten yang diakibatkan oleh produksi insulin yang tidak memadai,resistensi terhadap kerja insulin, atau kombinasi dari mekanisme-mekanisme tersebut.(11)

#### 2.1.1.2 Tanda dan Gejala Klinis

Diabetes melitus tipe 2 ditandai oleh trias klasik berupa poliuria, polidipsia, dan polifagia. Kondisi ini terjadi akibat hiperglikemia yang melebihi ambang ginjal sehingga glukosa diekskresikan bersama air melalui urine, menyebabkan peningkatan frekuensi berkemih, dehidrasi, dan rasa haus berlebihan. Di sisi lain, ketidakmampuan sel memanfaatkan glukosa menimbulkan rasa lapar terus menerus. Selain itu, pasien sering mengalami penurunan berat badan dalam waktu singkat meskipun nafsu makan meningkat, disertai kelelahan, karena tubuh beralih menggunakan lemak dan protein sebagai sumber energi.(12)

#### 2.1.1.3 Faktor Risiko

1. Obesitas

   Obesitas merupakan faktor penting yang berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2. Kondisi ini mengganggu regulasi metabolisme energi melalui resistensi leptin dan insulin. Leptin adalah hormon yang berperan dalam pengaturan lemak tubuh dan pembakaran energi di hipotalamus. Pada individu obesitas, kadar leptin meningkat, namun fungsinya tidak berjalan optimal.(13)

2. Faktor genetik

   Faktor genetik juga berkontribusi besar terhadap risiko diabetes melitus. Individu dengan riwayat orang tua penderita diabetes memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami penyakit ini. Pada kembar

identik, risiko terjadinya diabetes melitus tipe 2 dapat mendekati 100% jika salah satu kembar mengalaminya.(13)

3. Usia

   Usia di atas 45 tahun meningkatkan risiko diabetes akibat penurunan aktivitas fisik, peningkatan berat badan, dan berkurangnya massa otot. Kondisi ini dapat menyebabkan disfungsi pankreas yang berdampak pada penurunan produksi insulin dan peningkatan kadar gula darah.(13)

4. Gaya hidup tidak sehat

   Gaya hidup memengaruhi pola makan dan tingkat aktivitas fisik, yang keduanya merupakan faktor risiko Diabetes Mellitus Tipe 2. Orang dengan kebiasaan makan yang tidak teratur cenderung memiliki kontrol gula darah yang lebih buruk dibandingkan mereka yang menjaga pola makan teratur. Pola makan tidak sehat menyebabkan ketidakseimbangan asupan karbohidrat dan nutrisi lain sehingga kadar gula darah meningkat melebihi kemampuan kerja pankreas, yang pada akhirnya dapat memicu timbulnya diabetes.(14)

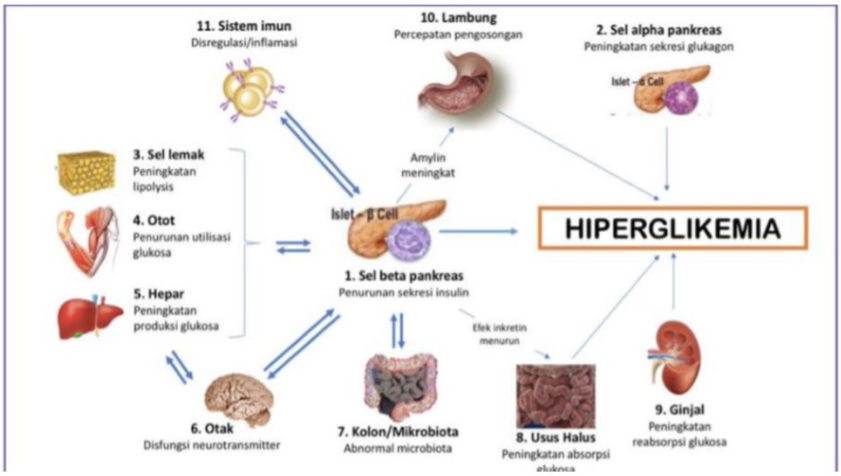
5. Stress

   Stres merupakan faktor psikologis penting yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. Secara fisiologis, stres memicu perubahan tubuh seperti disfungsi hormonal, gangguan sistem imun, dan ketidakteraturan saluran cerna, yang semuanya berpotensi memperburuk pengendalian glukosa. Respon stres merangsang pelepasan epinefrin oleh sistem endokrin; epinefrin meningkatkan glukoneogenesis hepatik sehingga mendorong kenaikan glukosa darah dalam waktu singkat. Selain mekanisme biologis tersebut, stres juga memengaruhi perilaku kesehatan—misalnya mendorong makan berlebih dan menurunkan aktivitas fisik karena penurunan energi—yang selanjutnya dapat memperburuk hiperglikemia pada pasien diabetes.(15)

#### 2.1.1.4 Patofisiologi

Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan sebuah proses kompleks yang melibatkan berbagai organ dan sistem tubuh yang saling berkaitan,

yang secara kolektif berujung pada kondisi hiperglikemia kronis. Berdasarkan gambar 2.1, titik sentral dari gangguan ini bermula pada sel beta pankreas yang mengalami penurunan sekresi insulin secara progresif, sehingga tubuh tidak mampu lagi mengompensasi peningkatan kadar gula darah. Kondisi ini diperburuk oleh peran sel alpha pankreas yang justru meningkatkan sekresi glukagon, sebuah hormon yang memicu peningkatan produksi glukosa. Pada jaringan perifer, terjadi resistensi insulin yang signifikan di beberapa tempat. Di sel lemak, terjadi peningkatan proses lipolisis yang melepaskan asam lemak bebas ke dalam sirkulasi, yang kemudian memicu lipotoksisitas. Sementara itu, pada jaringan otot, terjadi penurunan utilisasi atau pengambilan glukosa, sehingga gula tetap bertahan di dalam darah. Di sisi lain, organ hepar (hati) mengalami peningkatan produksi glukosa secara mandiri, yang semakin menambah beban glikemik dalam tubuh.Aspek neurologis dan sistemik juga memainkan peran krusial, di mana terjadi disfungsi neurotransmiter di otak yang mengganggu regulasi nafsu makan dan metabolisme energi. Selain itu, sistem imun turut terlibat melalui mekanisme disregulasi atau inflamasi kronis yang merusak sensitivitas insulin. Pada saluran pencernaan, terdapat gangguan pada lambung berupa percepatan pengosongan yang menyebabkan glukosa darah melonjak cepat setelah makan, serta adanya abnormalitas mikrobiota pada kolon dan peningkatan absorpsi glukosa di usushalus akibat menurunnya efek hormon inkretin. Terakhir, peran ginjal menjadi faktor yang memperberat kondisi ini melalui peningkatan reabsorpsi glukosa. Alih-alih membuang kelebihan gula melalui urin, ginjal justru menyerap kembali glukosa ke dalam sistem peredaran darah. Seluruh interaksi disfungsional antar organ ini menciptakan suatu lingkaran patologis yang mendasari manifestasi klinis Hiperglikemia pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.[13]




**Gambar 2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2** [13]

### 2.1.1.5 Kriteria Diagnosis Laboratorium

**Tabel 2.1 Hasil Pemeriksaan Laboratorium Diabetes Melitus**[2]

| | HbA1c (%) | Glukosa darah puasa (mg/dL) | Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL) |
|---|---|---|---|
| Diabetes | ≥6,5 | ≥126 | ≥200 |
| Pre-Diabetes | 5,7-6,4 | 100-125 | 140-199 |
| Normal | ≤5,7 | 70-99 | 70-139 |

## 2.1.2 Hemoglobin A1c (HbA1c)

### 2.1.2.1 Definisi HbA1c

HbA1c (hemoglobin terglikasi) adalah pemeriksaan yang menilai kadar glukosa yang melekat pada hemoglobin A selama masa hidup sel darah merah.[16] Pemeriksaan HbA1c membantu menegakkan diagnosis diabetes melitus, memantau kontrol glukosa jangka panjang, serta mengevaluasi respons terapi termasuk perubahan pola makan, olahraga, dan obat-obatan. Nilai HbA1c mencerminkan rata-rata kadar gula darah selama 2–3 bulan terakhir.[8]

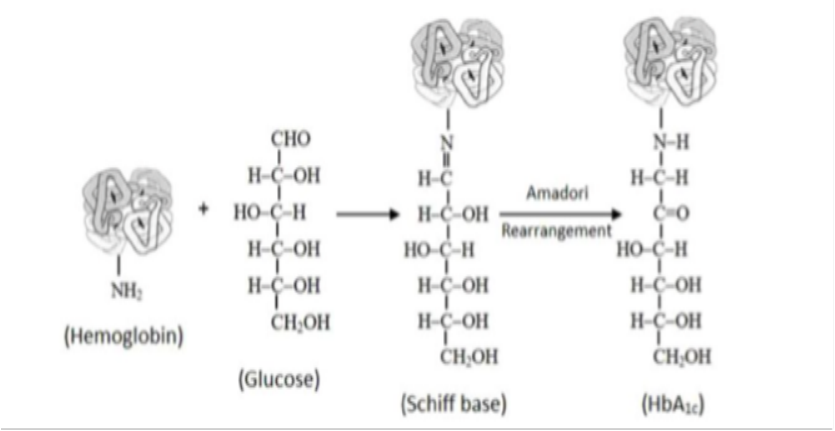
### 2.1.2.2 Biokimia Pembentukan HbA1c

Berdasarkan gambar 2.2 pembentukan Hemoglobin A1c (HbA1c) terjadi melalui reaksi glikasi non-enzimatik (reaksi Maillard) antara glukosa darah dan molekul hemoglobin. Proses ini berlangsung dalam dua tahapan utama:

1. Tahap Inisiasi: Pembentukan *Schiff Base* (Aldimine Intermediat)

a. Mekanisme Reaksi: Proses diawali dengan reaksi kondensasi nukleofilik antara gugus aldehid bebas pada molekul Glukosa dengan gugus amina primer (-NH2) bebas pada residu asam amino valin terminal- dari rantai beta molekul Hemoglobin.
b. Karakteristik Produk: Reaksi ini menghasilkan senyawa antara (*intermediat*) berupa basa Schiff (*Schiff base*)atau aldimine. Ikatan kovalen yang terbentuk pada tahap ini bersifat reversible (bolak-balik) dan sangat bergantung pada fluktuasi konsentrasi glukosa plasma jangka pendek. Jika kadar glukosa darah turun, basa Schiff dapat terdisosiasi kembali menjadi glukosa dan hemoglobin bebas.[13]

2. Tahap Propagasi: Penataan Ulang Amadori (*Amadori Rearrangement*)
   a. Mekanisme Reaksi: Basa Schiff yang tidak stabil kemudian mengalami proses isomerisasi kimiawi yang bersifat lambat namun ireversibel, yang dikenal sebagai Penataan Ulang Amadori (*Amadori Rearrangement*). Dalam proses ini, terjadi migrasi atom hidrogen yang memicu konversi ikatan rangkap aldimine (C=N) menjadi ikatan ketoamine yang stabil.
   b. Karakteristik Produk Akhir: Hasil akhir dari penataan ulang ini adalah struktur ketoamine stabil yang disebut HbA1c.[13]




**Gambar 2.2 Pembentukan HbA1c dari Pengikatan Glukosa ke Hemoglobin**[13]

### 2.1.2.3 Faktor – Faktor yang Mempengaruhi HbA1c

Banyak faktor yang memengaruhi kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. Faktor-faktor tersebut mencakup indeks massa tubuh, tingkat aktivitas fisik, pola makan dan jenis latihan, asupan energi dan serat, kepatuhan terhadap terapeutik, kualitas tidur, dukungan keluarga, serta status gizi. Selain faktor lingkungan dan perilaku, predisposisi genetik turut memengaruhi regulasi glukosa dan level HbA1c. Karakteristik demografis seperti usia, tingkat pendidikan, jenis kelamin, dan riwayat keluarga juga berkontribusi terhadap risiko dan pengendalian penyakit.[17]

### 2.1.2.4 Kelebihan dan Keterbatasan HbA1c

Pemeriksaan hemoglobin terglikasi (HbA1c) diakui sebagai indikator utama dalam menilai pengendalian glikemik jangka panjang serta menggambarkan rerata kadar glukosa darah selama kurang lebih tiga bulan terakhir. Dibandingkan dengan glukosa darah puasa maupun glukosa darah sewaktu, parameter ini memiliki keunggulan karena relatif stabil dan tidak dipengaruhi oleh variasi asupan makanan harian maupun aktivitas fisik, sehingga tidak memerlukan kondisi puasa saat pengambilan sampel. Stabilitas tersebut berkaitan dengan proses glikasi hemoglobin yang berlangsung secara kumulatif selama umur eritrosit, yaitu sekitar 90–120 hari.Walaupun demikian, ketepatan hasil HbA1c dapat dipengaruhi oleh kondisi yang mengubah siklus hidup sel darah merah (turnover eritrosit). Nilai yang

tampak lebih rendah dari kondisi sebenarnya dapat dijumpai pada anemia hemolitik, perdarahan akut, atau setelah transfusi darah, karena dominasi eritrosit muda (retikulosit) yang memiliki waktu paparan glukosa lebih singkat. Sebaliknya, nilai yang lebih tinggi secara tidak akurat dapat terjadi pada pasien pasca splenektomi atau pada anemia aplastik, akibat peningkatan proporsi eritrosit tua dalam sirkulasi. Selain itu, keberadaan hemoglobinopati juga berpotensi memengaruhi hasil pemeriksaan, meskipun hal ini dapat diminimalkan dengan penggunaan metode enzimatik yang lebih spesifik.[13]

#### 2.1.2.5 Metode Pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan HbA1c dapat dilakukan dengan metode antara lain :

1. *Immunoassay*

   Metode immunoassay menggunakan antibodi spesifik yang mengenali HbA1c pada bagian N-terminal rantai β hemoglobin. Prinsipnya berbasis reaksi antigen–antibodi yang menghasilkan perubahan absorbansi akibat aglutinasi atau hamburan cahaya. Jika HbA1c dalam sampel rendah, akan terjadi aglutinasi tinggi sehingga sinyal meningkat; sebaliknya jika HbA1c tinggi, aglutinasi berkurang karena terjadi kompetisi ikatan.Kelebihan metode ini adalah tidak mendeteksi bentuk labil (Schiff base) serta relatif sederhana dan ekonomis. Namun, hasilnya dapat dipengaruhi oleh variasi epitop pada hemoglobin tertentu.

2. *Turbidimetric Inhibition Immunoassay* (TINIA)

   TINIA merupakan pengembangan immunoassay yang mengukur kekeruhan (turbiditas) larutan. Sampel darah yang telah dihemolisis akan bereaksi dengan antibodi anti-HbA1c membentuk kompleks larut. Sisa antibodi kemudian bereaksi dengan polyhapten membentuk kompleks tidak larut yang diukur secara turbidimetrik.Semakin tinggi kadar HbA1c, semakin sedikit kompleks tidak larut yang terbentuk, sehingga tingkat kekeruhan menurun. Metode ini banyak digunakan pada sistem otomatis (misalnya Roche cobas) karena praktis dan cocok untuk pemeriksaan rutin klinis.

3. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

   HPLC merupakan metode referensi (baku emas) yang memisahkan fraksi hemoglobin berdasarkan muatan menggunakan kolom ion-exchange. HbA1c yang memiliki muatan lebih negatif akan keluar lebih awal dibandingkan HbA0, kemudian dideteksi sebagai puncak kromatogram.Hasil diperoleh dari perbandingan luas area puncak HbA1c terhadap hemoglobin total. Metode ini memiliki presisi tinggi (CV < 2%) dan mampu mendeteksi varian hemoglobin. Kekurangannya adalah membutuhkan alat khusus, biaya lebih tinggi, dan sensitif terhadap kesalahan seperti hemolisis.

4. Capillary Electrophoresis

   Metode ini memisahkan hemoglobin berdasarkan mobilitas elektroforesis dalam kapiler sempit dengan medan listrik tinggi. Pergerakan molekul dipengaruhi oleh muatan dan aliran elektro-osmotik, sehingga HbA1c dapat dipisahkan dari fraksi lain.Keunggulan metode ini meliputi resolusi tinggi, waktu analisis cepat, kebutuhan sampel kecil, serta kemampuan mendeteksi varian hemoglobin. Selain itu, metode ini mudah diotomatisasi dan memiliki akurasi yang baik.[18]

Beberapa teknik untuk mengukur HbA1c telah dikembangkan dan mendapat pengakuan internasional, antara lain immunoassay, Turbidimetric Inhibition Immunoassay (TINIA), HPLC, serta capillary electrophoresis. Pemilihan teknik yang paling sesuai bergantung pada karakteristik populasi pasien serta pertimbangan biaya. Di antara metode tersebut, immunoassay dan HPLC paling banyak digunakan karena menawarkan tingkat keakuratan dan konsistensi yang tinggi.

### 2.1.3 Mean Platelet Volume (MPV)

#### 2.1.3.1 Definisi

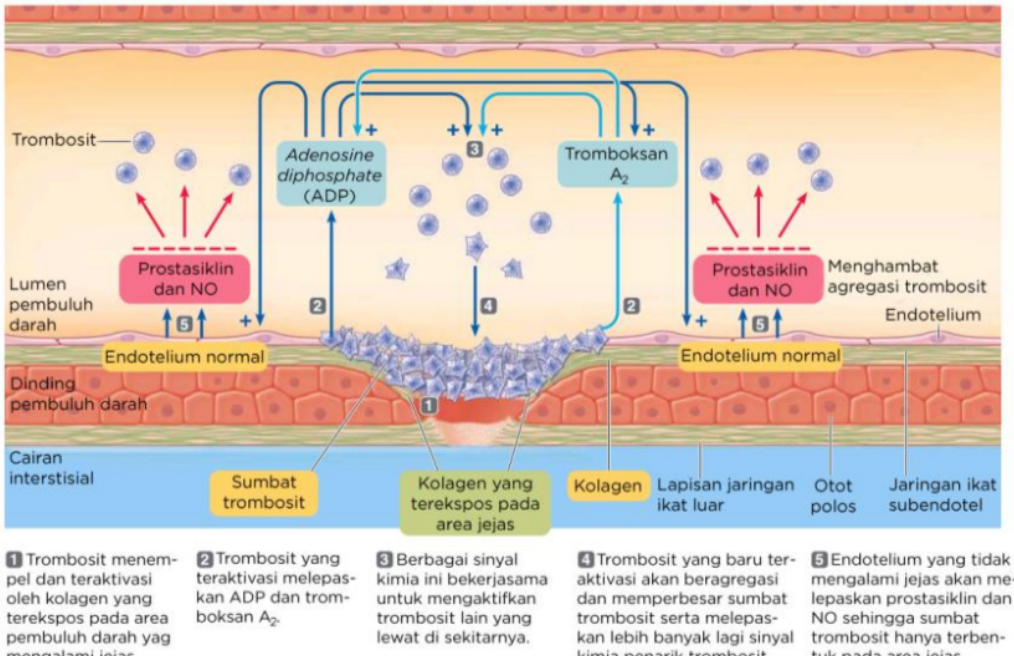
*Mean Platelet Volume* (MPV) adalah parameter yang mengukur volume rata-rata dari trombosit sirkulasi.Trombosit yang berukuran besar (MPV tinggi) menunjukkan adanya aktivitas metabolisme yang lebih tinggi,kandungan granula padat yang lebih banyak,serta ekspresi reseptor permukaan yang lebih reaktif.Dalam kondisi normal terdapat ketidakseimbangan antara produksi trombosit di sumsum tulang,dan konsumsi trombosit dipembuluh darah perifer.[19] MPV adalah penanda yang efisien, mudah didapatkan, dan hemat biaya, yang dapat digunakan dalam pemantauan status glikemik pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.[20]

#### 2.1.3.2 Fungsi Trombosit

Trombosit berperan utama dalam membentuk sumbat mekanis saat hemostasis normal merespons kerusakan pembuluh darah. Sumbat tersebut menghentikan perdarahan pada lokasi cedera. Dalam prosesnya, trombosit melekat pada jaringan yang rusak, melepaskan isi vesikelnya, dan saling menempel sehingga terbentuk sumbat primer.

Proses ini diawali dengan tahap adhesi trombosit atau inisiasi, yang terjadi ketika trauma atau lesi pada dinding pembuluh darah merusak lapisan endotelium normal. Kerusakan tersebut menyebabkan kolagen pada jaringan ikat subendotel terekspos ke lumen pembuluh darah. Trombosit yang bersirkulasi dalam darah segera mendeteksi paparan kolagen ini dan menempel pada area jejas melalui perantaraan glikoprotein permukaan, seperti GP Ia/IIa dan GP Ib-IX-V yang berikatan dengan *von Willebrand Factor* (vWF). Ikatan ligan-reseptor ini memicu perubahan konformasi mekanis serta aktivasi trombosit secara menyeluruh.Setelah teraktivasi dan melekat erat pada kolagen, trombosit memasuki tahap sekresi granula atau *platelet release reaction* melalui proses degranulasi eksositosis. Dalam fase ini, trombosit memproduksi dan melepaskan berbagai mediator kimia aktif atau agonis ke lingkungan mikrosirkulasi sekitarnya. Terdapat dua komponen utama yang paling krusial dalam sekresi ini, yaitu *Adenosine Diphosphate* (ADP) yang disekresikan dari granula densis trombosit, serta Tromboksan yang disintesis secara

cepat dari asam arakidonat membran trombosit melalui jalur enzim siklooksigenase (COX-1).Molekul mediator kimia seperti ADP dan  yang telah dilepaskan ke lumen kemudian bertindak sebagai kemoatraktan parakrin yang kuat untuk memulai tahap rekrutmen trombosit. Berbagai sinyal kimia tersebut bekerja secara sinergis mengikat reseptor spesifik pada permukaan trombosit pasif lain yang sedang mengalir di sekitar area jejas. Ikatan ini memicu aktivasi sekunder pada populasi trombosit baru tersebut.Trombosit baru yang telah teraktivasi ini kemudian mengalami perubahan morfologi ekstrem menjadi berbentuk bulat dengan pseudopodia dan mulai mengekspresikan reseptor fungsional GP IIb/IIIa. Memasuki tahap agregasi, reseptor-reseptor ini saling berikatan dengan fibrinogen yang berfungsi sebagai jembatan antar-sel, menyebabkan trombosit saling mengikat satu sama lain. Proses agregasi ini menciptakan lingkaran umpan balik positif (*positive feedback loop*) yang terus memperbesar massa ikatan sel hingga terbentuk sumbat trombosit (*platelet plug*) yang mampu menyumbat area luka secara mekanis.

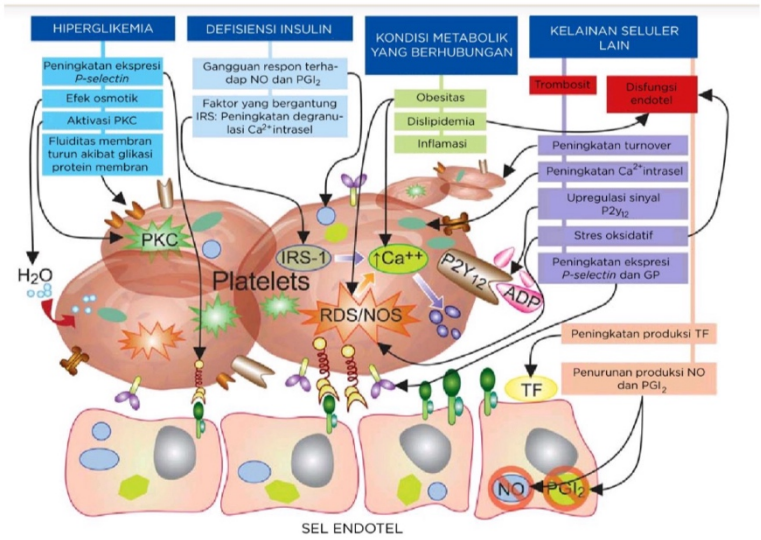



**Gambar 2.3 Pembentukan Sumbat Trombosit**[21]

### 2.1.3.3 Trombosit pada Diabetes Melitus Tipe 2

Mekanisme disfungsi trombosit pada kondisi Diabetes Melitus dipicu oleh beberapa pilar patofisiologi utama yang saling berinteraksi, yaitu jalur hiperglikemia, defisiensi insulin, kondisi metabolik yang berhubungan, serta kelainan seluler spesifik. Keseluruhan faktor tersebut secara sinergis mengubah sifat trombosit yang semula protektif menjadi sangat reaktif dan merusak integritas dinding pembuluh darah.Proses ini diawali dari jalur hiperglikemia, di mana peningkatan kadar glukosa darah kronis menimbulkan efek osmotik yang menarik air keluar dari sel, sekaligus menurunkan fluiditas membran trombosit akibat terjadinya glikasi non-enzimatik pada protein membran. Bersamaan dengan itu, kondisi hiperglikemia ini mengaktivasi jalur Protein Kinase C intraseluler yang berkontribusi langsung pada upregulasi molekul adhesi.Kondisi tersebut diperberat oleh jalur defisiensi atau resistensi insulin yang menyebabkan gangguan pada fungsi *Insulin Receptor Substrate-1*. Kegagalan fungsi ini menghilangkan efek inhibisi alami insulin, sehingga memicu degranulasi kalsium intraseluler dan membuat trombosit kehilangan sensitivitasnya terhadap zat vasodilator protektif.Faktor eksternal berupa kondisi metabolik yang berhubungan, seperti obesitas, dislipidemia, dan inflamasi kronis, turut memperparah keadaan dengan memicu stres oksidatif akibat akumulasi radikal bebas. Stres oksidatif ini mempercepat perputaran atau *turnover* trombosit di sumsum tulang, menghasilkan populasi trombosit muda yang secara fungsional jauh lebih agresif.Pada tingkat kelainan seluler, terjadi peningkatan konsentrasi kalsium bebas di dalam sitoplasma serta upregulasi ekspresi reseptor purinergik P2Y12 yang peka terhadap ikatan Adenosine Diphosphate. Aktivitas ini diikuti oleh peningkatan ekspresi P-selectin dan Glikoprotein permukaan vaskular yang membuat trombosit menjadi sangat lengket dan mudah menggumpal.Rangkaian hiperaktivitas tersebut pada akhirnya bermuara pada disfungsi endotel yang parah. Trombosit yang abnormal secara terus-menerus menstimulasi sel endotel di bawahnya untuk meningkatkan produksi *Tissue Factor* yang memicu kaskade pembekuan darah. Sebaliknya, kemampuan sel endotel sehat untuk memproduksi zat anti-trombotik alami, seperti Nitrat Oksida dan Prostasiklin, justru menurun drastis, sehingga menciptakan

lingkaran ganas yang meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular obstruktif pada pasien diabetes.[22]




**Gambar 2.4 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Disfungsi Trombosit pada DM[22]**

### 2.1.4 Hubungan HbA1c dengan MPV pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus merupakan penyakit kompleks yang ditandai dengan hiperglikemia kronis dan kelainan metabolisme yang secara patofisiologis menyebabkan perubahan pada fungsi dan morfologi trombosit, di mana trombosit dari pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan hipersensitivitas dan hiperaktivitas yang lebih tinggi dibandingkan individu normal.Hiperglikemia kronis yang tercermin dari nilai HbA1c yang tinggi menyebabkan keadaan protrombotik karena menghasilkan trombosit yang lebih besar yang mengandung granula yang lebih padat secara metabolik dan enzimatis lebih aktif serta memiliki potensi trombotik yang lebih tinggi, sehingga ketika terjadi peningkatan kadar HbA1c yang menunjukkan kontrol glikemik yang buruk maka akan diikuti oleh peningkatan nilai MPV, sehingga secara patofisiologi HbA1c sebagai penanda kontrol glikemik jangka panjang mempunyai hubungan langsung dengan MPV sebagai penanda aktivasi trombosit, di mana ketika kontrol glikemik membaik maka nilai HbA1c dan MPV cenderung menurun, dan sebaliknya ketika kontrol glikemik buruk maka

nilai HbA1c dan MPV akan meningkat bersamaan karena hiperglikemia yang berkelanjutan menyebabkan aktivasi kronik trombosit yang menghasilkan trombosit dengan ukuran lebih besar, immatur, dan teraktifkan secara kronik yang meningkatkan risiko komplikasi makro dan mikrovaskuler jangka panjang.[6]

Nilai MPV dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti lamanya seseorang menderita diabetes dan terapi insulin. Swaminathan et al (2016) melaporkan bahwa pasien dengan durasi diabetes lebih dari 10 tahun memiliki MPV yang secara signifikan lebih tinggi.[23] Semakin panjang waktu seseorang hidup dengan diabetes, makin besar kemungkinan terjadi hiperglikemia kronis (Roza et al., 2015),[24] yang meningkatkan risiko komplikasi vaskular besar dan kecil. Menurut Yeom et al. (2016), durasi penyakit berkaitan dengan disfungsi endotel yang memicu peningkatan kecenderungan trombosit untuk mengagregasi.[25] Vernekar dan Vaidya (2013) melaporkan MPV lebih tinggi pada pasien yang memakai obat oral dibandingkan mereka yang menerima terapi insulin suntik.[26]

Hiperglikemia di dalam tubuh dapat memicu perubahan oksidatif pada berbagai molekul dan memperbanyak pembentukan radikal bebas melalui mekanisme seperti autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur poliol. Akibatnya, produksi spesies oksigen reaktif meningkat dan dapat merusak lipid, DNA, serta protein di berbagai jaringan, mengganggu keseimbangan antara mekanisme antioksidan dan pembentukan radikal kondisi yang disebut stres oksidatif. Stres oksidatif ini berkontribusi pada komplikasi vaskular pada penderita diabetes, termasuk percepatan aterosklerosis, gangguan fungsi jantung, retinopati yang berisiko menyebabkan kebutaan, nefropati yang dapat berujung pada gagal ginjal, serta neuropati perifer.[27]

Hiperglikemia yang berlangsung lama pada penderita diabetes meningkatkan risiko berbagai komplikasi, terutama yang melibatkan pembuluh darah. Kondisi ini menciptakan keadaan protrombotik yang mempermudah terbentuknya trombus, yang dapat menutup pembuluh dan menyebabkan kerusakan jaringan akibat kekurangan oksigen (Nurdin et al., 2022). Aterosklerosis pada pasien diabetes bertanggung jawab atas hampir 80% kematian. Trombosit, selain berperan dalam hemostasis, juga penting dalam proses aterosklerosis dan

pembentukan trombus arteri; saat dinding pembuluh rusak, trombosit menempel untuk membentuk sumbat. Mean Platelet Volume (MPV) mencerminkan ukuran dan aktivitas trombosit. Pada diabetes, trombosit cenderung lebih besar dan memproduksi lebih banyak tromboksan dibanding trombosit normal, sehingga meningkatkan faktor-faktor prokoagulan (mis. tromboksan A2). Peningkatan jumlah dan ukuran trombosit serta variasinya turut berkontribusi pada patogenesis komplikasi vaskular pada penderita diabetes, karena trombosit yang hiperaktif mempercepat proses aterosklerosis dan trombosis koroner.[8]

Trombosit memainkan peran mendasar dalam homeostasis vaskular dan regulasi trombotik. Pada diabetes, hiperaktivitas trombosit dan perubahan morfologi sering diamati karena hiperglikemia persisten, stres oksidatif, dan disfungsi endotel. MPV merupakan biomarker hematologi yang mudah didapat dan hemat biaya, mencerminkan ukuran trombosit, status aktivasi, dan potensi trombogenik.Trombosit yang lebih besar secara metabolik dan enzimatik lebih aktif, memiliki kecenderungan protrombotik yang lebih besar, yang berkontribusi pada aterosklerosis yang dipercepat dan komplikasi mikrovaskular pada pasien diabetes.MPV yang meningkat pada pasien DMT2 dengan kontrol glikemik yang buruk, dan nilai MPV yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi vaskular.Namun, hubungan yang tepat antara MPV dan penanda glikemik seperti hemoglobin terglikasi(HbA1c), dan potensi penerapannya dalam memprediksi komplikasi mikrovaskular diabetes.HbA1c adalah biomarker yang mapan untuk kontrol glikemik jangka panjang, yang mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama 8–12 minggu sebelumnya.Hiperglikemia kronis mendorong glikasi non-enzimatik hemoglobin dan protein vaskular,yang mengakibatkan disfungsi endotel, kerusakan mikrovaskular, dan respons inflamasi.Peningkatan kadar HbA1c berkorelasi kuat dengan Risiko mengembangkan retinopati diabetik, nefropati, dan neuropati. Namun, terlepas dari kegunaan klinisnya yang luas, HbA1c saja tidak sepenuhnya menangkap dampak patofisiologis hiperglikemia pada kesehatan vaskular. Oleh karena itu, mengeksplorasi penanda tambahan seperti MPV, yang mencerminkan cedera vaskular yang dimediasi trombosit, dapat

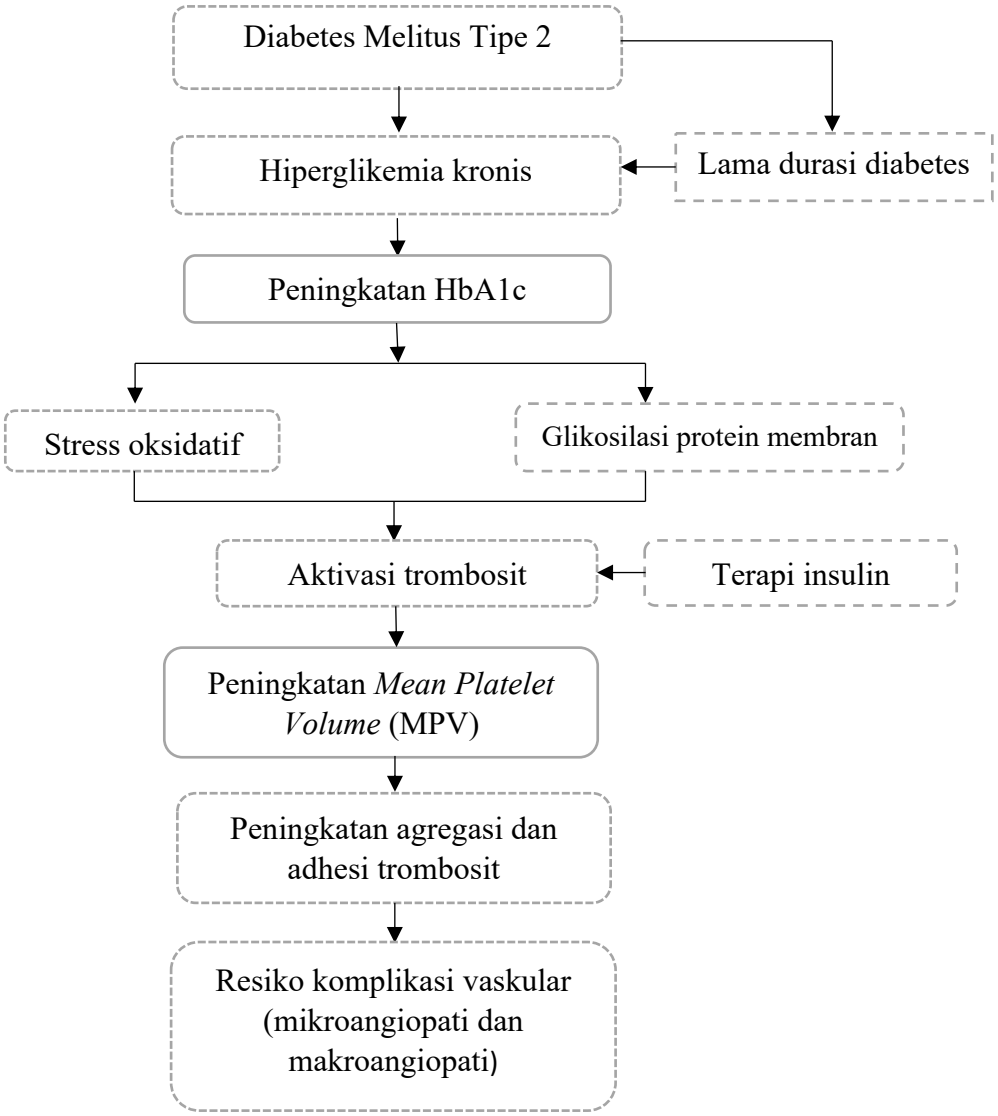
memberikan wawasan yang lebih dalam tentang deteksi dini dan patogenesis komplikasi diabetes.[28]

## 2.2 Ringkasan Pustaka

**Tabel 2.2 Ringkasan Pustaka**

| Peneliti | Lokasi Penelitian | Studi Desain | Subyek Studi | Variabel yang Diteliti | Waktu studi | Hasil Penelitian |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Paswan,et al. [5] | India | Studi potong lintang | 200 pasien DMT2 | HbA1c,MPV,PDW | 2025 | Ditemukan korelasi positif antara HbA1c dan MPV pada pasien diabetes melitus tipe 2 ($r$ = 0,31; *p=0,0001)* |
| Azzahra,et al.[6] | Jakarta | Studi potong lintang | 60 Pasien DMT2 | HbA1c,MPV,PDW | 2025 | Korelasi positif signifikan(*r=0,561; P<0,05)* (terdapat korelasi positif yang kuat antara HbA1c dan MPV pada pasien diabetes) |
| Hartini,et al.[9] | Bandung | Studi potong lintang | 107 pasien | HbA1c,MPV,dan NLR | 2025 | Tidak ditemukan hubungan signifikan antara HbA1c dan MPV (*r =-0,041;p=0,67)* |
| Sahid & Saroh [8] | Indonesia | Studi potong lintang | DMT2 300 pasien | Kadar gula darah puasa, HbA1c dan MPV | 2023 | Tidak ditemukan hubungan signifikan antara HbA1c dan MPV *(r = -0,275;p 0,100)* |
| Maftuhah [7] | Yogyakarta | Studi potong lintang | DMT2 151 pasien | Kadar HbA1c,MPV | 2020 | Ditemukan hubungan linear positif antara HbA1c dan MPV dengan nilai (*r=0,3046;p = 0,0001)* |

## 2.3 Kerangka Teori



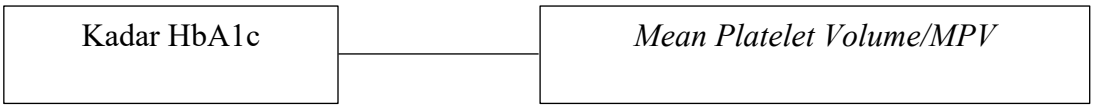

Keterangan:

Tidak diteliti

Diteliti

# BAB III
# KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

## 3.1 Kerangka Konsep




**Gambar 3.1 Kerangka Konsep**

## 3.2 Variabel penelitian

### 3.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar HbA1c.

### 3.2.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah *Mean Platelet* Volume (MPV).

### 3.3 Definisi Operasional

**Tabel 3.1 Definisi Operasional**

| Variabel | Definisi Operasional | Alat ukur | Cara pengukuran | Skala Pengukuran | Hasil Ukuran | Referensi |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kadar HbA1c | Persentase hemoglobin terglikasi yang mencerminkan kontrol glikemik pasien dalam 2-3 bulan terakhir | Rekam Medis | Mencatat persentase kadar HbA1c dari rekam medis hasil pemeriksaan laboratorium dengan metode HPLC | Numerik (Rasio) | Persentase (%) | Sihombing,et al.[16] |
| *Mean Platelet Volume* | Rerata ukuran/volume trombosit dalam sirkulasi yang diukur secara otomatis | Rekam Medis | Mencatat nilai rata-rata volume trombosit dari rekam medis hasil pemeriksaan darah lengkap menggunakan alat *hematology analyzer* otomatis | Numerik (Rasio) | Femtoliter (fL) | Reddy,et al.[19] |
| Diabetes Melitus Tipe 2 | Status klinis pasien yang telah terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 sesuai standar PERKENI | Rekam Medis | Melihat dan mencatat diagnosis medis yang tercantum dalam rekam medis | Nominal | Terdiagnosis DMT2 | Soelistijo,et al.[2] |
| Jenis Kelamin | Identitas biologis subjek yang ditentukan secara genetik dan anatomis | Rekam Medis/KTP | Melihat keterangan jenis kelamin yang tercantum pada dokumen identitas atau rekam medis | Nominal | 0 = Laki-Laki<br>1 = Perempuan | Artaria[29] |

# BAB IV
# METODE PENELITIAN

## 4.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien diabetes melitus tipe 2.

## 4.2 Lokasi Dan Waktu Penelitian

### 4.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto Jakarta Pusat

### 4.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan antara bulan September- Oktober 2026

## 4.3 Populasi Dan Subjek

### 4.3.1 Populasi Penelitian

#### 4.3.1.1 Populasi Target

Pada penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2.

#### 4.3.1.2 Populasi Terjangkau

Pada penelitian ini adalah seluruh pasien diabetes melitus tipe 2 yang sudah terdiagnosis > 1 tahun di Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto dan memiliki hasil pemeriksaan kadar HbA1c dan MPV.

#### 4.3.1.3 Subjek

Identifikasi subjek dilakukan melalui penelusuran data sekunder pada sistem rekam medis. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik Non-Probability Sampling jenis Consecutive Sampling, Dimana setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria ekslusi akan dimasukkan sebagai subjek penelitian sampai jumlah sampel terpenuhi.

## 4.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian ini adalah pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi.Kriteria inklusi tersebut adalah sebagai berikut:

1. Pasien terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 > 1 tahun
2. Memiliki data rekam medis lengkap (HbA1c dan MPV)
3. Pasien berusia > 40 tahun

Sedangkan untuk kriteria ekslusi adalah sebagai berikut:

1. Pasien yang mengonsumsi obat antiplatelet seperti (aspirin,clopidogrel) serta statin, karena dapat memengaruhi reaktivitas dan volume trombosit secara langsung
2. Pasien dengan riwayat perokok aktif
3. Pasien dalam kondisi infeksi akut atau sepsis (*peningkatan platelet turnover)*
4. Ibu hamil (perubahan fisiologis volume darah)
5. Pasien dengan riwayat keganasan atau gagal ginjal kronik yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan hematologi lengkap.

### 4.4.1 Besar sampel

Besar sampel ditentukan menggunakan rumus estimasi besar sampel uji korelasi:

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0{,}5\ In\ \frac{1+r}{1-r}}\right)^2 + 3$$

Keterangan:

| | |
|---|---|
| *n* | : Besar sampel minimal |
| $Z\alpha$(deviat baku alfa) | : Ditetapkan sebesar 1,96,yang sesuai dengan tingkat kepercayaan 95% |
| $Z\beta$(deviat baku beta) | : Ditetapkan sebesar 0,84,yang sesuai dengan kekuatan uji statistik sebesar 80% |
| r (koefisien korelasi minimal) | : Ditetapkan sebesar 0,31(Paswan et al).Nilai ini merujuk pada penelitian terdahulu yang menunjukkan hubungan signifikan antara kadar |

HbA1c dan nilai MPV pada populasi penderita DMT2.

*In* : Logaritma Natural,bagian dari rumus transformasi untuk mengubah korelasi menjadi distribusi normal

+3 : Konstanta atau angka tetap dalam rumus korelasi

Perhitungan:

$$n = (\frac{1,96+0,84}{0,5\ In\ \frac{1+0,31}{1-0,31}})^2 + 3$$

$$n = (\frac{2,8}{0,3205})^2 + 3$$

$$n = (8,73)^2 + 3 = 76,21+3 = 79,21 \approx 80 \text{ subjek}$$

Berdasarkan perhitungan rumus tersebut,didapatkan jumlah sampel minimal yang diperlukan adalah 80 subjek. Untuk mencegah terjadinya *dropout*, maka sampel penelitian ditambah sejumlah 10% dari besar sampel dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n' = \frac{n}{1-f}$$

Keterangan:

*n'* : Besar sampel yang telah dikoreksi(jumlah sampel akhir yang diambil)

*n* : Besar sampel minimal berdasarkan perhitungan awal (80 subjek)

*f* : Proporsi perkiraan drop out ( ditetapkan sebesar 10% atau 0,10)

Perhitungan:

$$n' = \frac{80}{1 - 0{,}10}$$

$$n' = \frac{80}{0{,}90}$$

$n'$ =88,8 ≈ 89 subjek

Berdasarkan perhitungan di atas, didapatkan jumlah sampel minimal yang diperlukan adalah 89 subjek.

## 4.5 Bahan Dan Instrumen Penelitian

Penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 yang sudah sesuai dengan kriteria inklusi.Data rekam medis pasien diabetes melitus tipe 2 memuat hasil kadar HbA1c yang diperiksa dengan metode HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) dan hasil nilai *MPV* yang diperiksa dengan alat hematology analyzer otomatis

## 4.6 Pengolahan Dan Analisis Data

### 4.6.1 Pengolahan data

Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Stastistical Package for the Social Science* (SPSS).Data yang telah didapat akan dimasukkan kedalam program SPSS dengan alur berikut:

1. *Editing*,untuk melakukan pengecekan ulang terhadap kelengkapan data rekam medis yang telah diambil.Memastikan semua subjek memiliki nilai HbA1c dan MPV yag valid serta tidak masuk dalam kriteria ekslusi
2. *Coding,*proses mengubah data menjadi angka atau kode numerik sehingga dapat diolah oleh SPSS
3. *Entering*,memasukkan data dari rekam medis yang telah dilakukan proses coding ke dalam SPSS
4. *Cleaning*, proses memastikan dan mengamati kembali data yang sudah dimasukkan ke dalam SPSS dari kesalahan data,data yang hilang,atau data yang tidak konsisten

5. *Saving*,setelah data diolah,data disimpan dalam komputer dengan format yang sesuai

### 4.6.2 Analisis data

Analisis data bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik variabel penelitian serta mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Data yang telah melalui proses *cleaning* dan *coding* akan dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik.

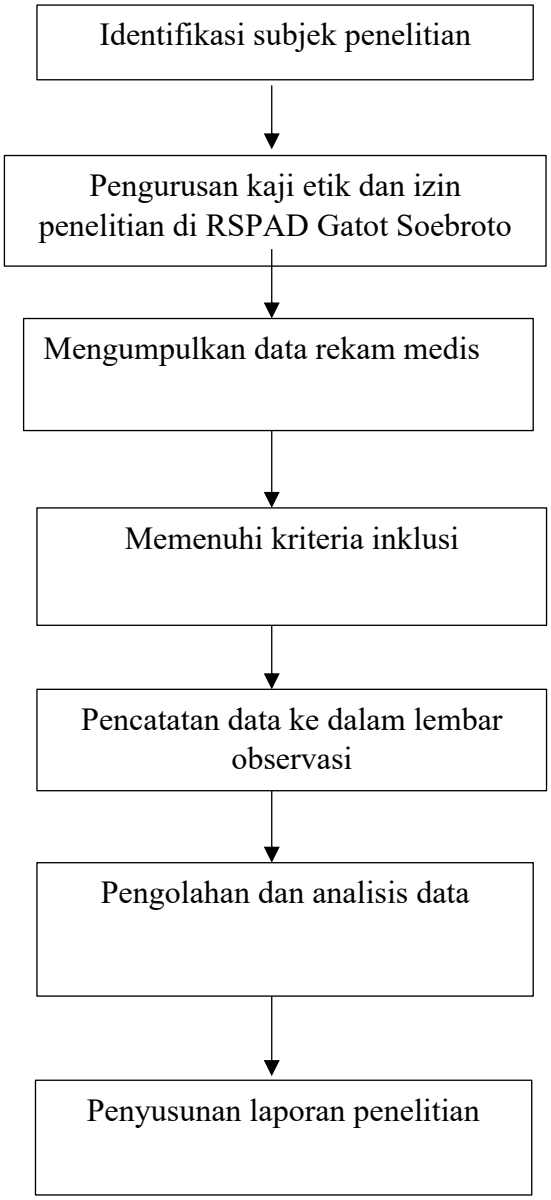
#### 4.6.2.1 Analisis Univariat

Analisis univariat bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik setiap variabel penelitian.Variabel kategorik seperti jenis kelamin dan usia disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase (n, %). Sedangkan variabel numerik seperti kadar HbA1c dan nilai *Mean Platelet Volume* (MPV) disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku (mean ± SD) jika data berdistribusi normal, atau median (minimum–maksimum) jika data tidak berdistribusi normal.

#### 4.6.2.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Uji normalitas dilakukan terlebih dahulu menggunakan Kolmogorov–Smirnov. Apabila data berdistribusi normal maka digunakan uji korelasi Pearson, sedangkan jika data tidak berdistribusi normal digunakan uji korelasi Spearman. Hubungan antar variabel dinyatakan bermakna secara statistik apabila nilai $p < 0,05$. Selain nilai *p*, koefisien korelasi digunakan untuk menilai kekuatan hubungan antara kedua variabel.

## 4.7 Alur Penelitian




## 4.8 Etika Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah mendapatkan persetujuan kaji etik dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Penelitian ini bersifat retrospektif dan tidak melibatkan intervensi langsung terhadap pasien. Data akan dijaga kerahasiaannya, dan hanya digunakan untuk kepentingan akademik.

## 4.9 Penjadwalan Penelitian

**Tabel 4.1 Jadwal Penelitian**

| Kegiatan | 2026-2027 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mar | Apr | Mei | Jun | Jul | Ags | Sep | Okt | Nov | Des | Jan |
| Pemilihan judul | | | | | | | | | | | |
| Penyusunan & penyelesaian BAB I | | | | | | | | | | | |
| Penyusunan & penyelesaian BAB II | | | | | | | | | | | |
| Penyusunan & penyelesaian BAB III | | | | | | | | | | | |
| Penyusunan & penyelesaian BAB IV | | | | | | | | | | | |
| Pengumpulan proposal | | | | | | | | | | | |
| Persiapan ujian proposal | | | | | | | | | | | |
| Penyusunan & penyelesaian BAB V | | | | | | | | | | | |
| Penyusunan & penyelesaian BAB VI | | | | | | | | | | | |
| Penyusunan & penyelesaian BAB VII | | | | | | | | | | | |
| Persiapan ujian skripsi | | | | | | | | | | | |

## DAFTAR PUSTAKA


1. Rosyidah NN, Cahyono EA. Diabetes Melitus Tipe 2 ; Artikel Review. Enferm Cienc [Internet]. 2025;3(1):44–63.
2. Soelistijo SA, Suastika K, Lindarto D, Docroli E, Permana H, Sucipto KW. Buku Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2024. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2024.
3. Aktas F, Aktuglu MB. Evaluation of the Relation Between HBA1C and MPV, PDW Levels of Patients Wwth Type 2 Diabetes Admitted in Internal Medicine Polyclinics. North Clin Instanb. 2023;10(5):681–6. doi:10.14744/nci.2023.01205
4. Baro L, Baruah AB, Begum T, Baruah M, Gogoi G. Association of Mean Platelet Volume with Hba1c in Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Pharm Qual Assur. 2025;16(8):220–3. doi:10.25258/ijpqa.16.8.39
5. Paswan S, Qureshi R, Jatav J, Sutrakar SK, Usmani MH, Misra V, et al. Correlation Of HBA1C with Platelet Count MPV, And PDW In Type 2 DM Patient. J Popul Ther Clin. 2025;32(10):1610–7. doi:10.53555/ct5zfz13
6. Azzahra AD, Anhar CA, Hardianto N. Analisis Korelasi HbA1c dengan Mean Platelet Volume dan Platelet Distribution Width pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. J Lab Khatulistiwa [Internet]. 2025;9(1):21–31. Available from: https://ejournal.poltekkes-pontianak.ac.id/index.php/JLK/article/view/2169/pdf
7. Maftuhah F, Sukorini U, Triyono T. Korelasi Antara Mean Platelet Volume Dan Hemoglobin A1C Pada Pada Penderita Diabetes Melitus[Tesis]. Universitas Gadjah Mada; 2020.
8. Sahid M, Saroh D. The Relationship of HBA1C with Mean Platelet Volume (MPV) in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. Indones J Glob Heal Res [Internet]. 2023;5(4):665–72. Available from: http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/IJGHR
9. Hartini T, Riyani A, Nurhayati D, Noviar G. Correlation of HBA1C Levels and Platelet Indices (MPV, PDW, P-LCR, PCT) in Type 2 Diabetes Mellitus

Patients. J Ris Kesehat Poltekkes Depkes Bandung. 2025;17(2):1–10.

10. Mossberg K, Olausson J, Fryk E, Jern S, Jansson OA, Brogren H. The Role of The Platelet Pool of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Well-Controlled Type 2 Diabetes. PLoS One. 2022;18(8):1–15.
11. Ünal BÜ, Nakipoğlu E, Baldane S. Association Between Complete Blood Count Parameters and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus : A Descriptive Cross-Sectional Study. Eur J Ther. 2025;31(6):447–54. https://doi.org/10.58600/eurjther2797
12. Widiasari KR, Wijaya IMK, Suputra PA. Diabetes Melitus Tipe 2: Faktor Risiko, Diagnosis, Dan Tatalaksana. Ganesha Med. 2021;1(2):114.
13. Nisa K. Gambaran Kadar HBA1C Dan Karakteristik Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Bagian Penyakit Dalam RSUD Cut Meutia Aceh Utara Tahun 2023[Skripsi]. Universitas Malikussaleh; 2024.
14. Murtiningsih MK, Pandelaki K, Sedli BP. Gaya Hidup sebagai Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2. e-Clinic. 2021;9(28):328–33. doi:https://doi.org/10.35790/ec1.9.2.2021.32852
15. Kemenkes RI. Faktor Stres dan Depresi dengan Kadar Gula Darah Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2024 [cited 2026 Jun 1]. Available from: https://keslan.kemkes.go.id/view_artikel/3841/faktor-stres-dan-depresi-dengan-kadar-gula-darah-penderita-diabetes-mellitus-tipe-2
16. Sihombing JR, Margareta E. Analisa Kadar HBA1C Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSU Martha Friska Multatuli Medan. J Kesehat Masy dan Lingkung Hidup. 2017;2(2):1–7.
17. Permatasari TA. Literature Review : Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kadar HBA1C Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2. J Kesehat Tambusai [Internet]. 2025;6(3):11610–6. Available from: https://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/jkt/article/view/46794/30921
18. Harahap RIM, Rostini T, Suraya N. Pemeriksaan Laboratorium pada Hemoglobin Terglikasi (HbA1C) : Review Standarisasi dan Implementasi

Klinis. Action Res Lit. 2024;8(6):1–10.

19. Reddy KS, Bentoor SN, Sakthivadivel V. Platelet Indices as an Accouterment for Monitoring Short Term Glycemic Levels and as an Economical Alternative to HBA1C. J Fam Med Prim Care |. 2023;12(1):561–6. doi:10.4103/jfmpc_1717_22
20. Agarwal A, Arya A, Saxena RS, Dube S. Mean Platelet Volume in Type 2 Diabetes : Correlation with Poor Glycaemic Control. EMJ Diabetes. 2023;11(1):85–91. doi:10.33590 emjdiabet/10309803
21. Sherwood L. Human Physiology: From Cells to Systems. 9th Editio. Boston: Cengage Learning; 2017.
22. Wisnu GNPP. Perbedaan Indeks Trombosit (MPV DAN PDW-CV) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Toleransi Glukosa Terganggu Di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung[Skripsi]. Universitas Lampung; 2017.
23. Swaminathan A, Amitkumar K, Ganapathy S, Ayyavoo S. Evaluation of mean platelet volume and other platelet parameters in subjects with Type-2 diabetes mellitus. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2017;7(1):51.
24. Roza RL, Afriant R, Edward Z. Faktor Risiko Terjadinya Ulkus Diabetikum pada Pasien Diabetes Mellitus yang Dirawat Jalan dan Inap di RSUP Dr. M. Djamil dan RSI Ibnu Sina Padang. J Kesehat Andalas [Internet]. 2016;4(1):243–8. Available from: https://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/229/0
25. Yeom E, Byeon H, Lee SJ. Effect of diabetic duration on hemorheological properties and platelet aggregation in streptozotocin-induced diabetic rats. Sci Rep. 2016;6(1):21913.
26. Vernekar P V, Vaidya KA. Comparison of mean platelet volume in type 2 diabetics on insulin therapy and on oral hypoglycaemic agents. J Clin diagnostic Res JCDR. 2013;7(12):2839.
27. Saktiningsih H, Lestari MW, Dyah WA. Hubungan Nilai MPV (Mean Platelet Volume) Dengan Kadar Glukosa Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. J Surya Med. 2022;8(2):2810285.

28. Sreekumar B, Surendran PK, Unnikrishnan R. Mean Platelet Volume as a Predictive Marker For Glycemic Control and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Acad Med Pharm. 2025;7(1):928–34. doi:10.47009/jamp.2025.7.1.182
29. Artaria MD. Dasar Biologis Variasi Jenis kelamin, Gender, dan Orientasi Seksual. Biokultur. 2016;2(12):157–65.

## LAMPIRAN

**Lampiran 1. *Dummy Table***

**Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Klinis Subjek Penelitian**

| Variabel | Frekuensi (n) | Persentase (%) | Rerata ± SD / Median (Min-Maks) |
|---|---|---|---|
| **Usia (tahun)** | | | - |
| 40-59 | | | |
| >60 | | | |
| **Jenis Kelamin** | | | |
| Laki-laki | | | - |
| Perempuan | | | - |
| **Kadar HbA1c(%)** | - | - | |
| **Mean Platelet Volume (fL)** | - | - | |

**Tabel 2. Analisis Hubungan Kadar HbA1c dengan *Mean Platelet Volume* (MPV)**

| Variabel | Koefisien Korelasi (*r*) | *p-value* |
|---|---|---|
| Kadar HbA1c vs MPV | | |

Uji korelasi Spearman/Pearson disesuaikan dengan distribusi data