HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN KOMPLIKASI MAKROVASKULAR PADA PENDERITA DM TIPE 2

PROPOSAL

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Tirta Fahlevi

NIMc: 030002200189

UNIVERSITAS TRISAKTI

FAKULTAS KEDOKTERAN

JAKARTA, JUNI 2025

Bidang Ilmu: Patologi Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN KOMPLIKASI MAKROVASKULAR PADA PENDERITA DM TIPE 2

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Tirta Fahlevi

03000220018

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JUNI 2025

PERSETUJUAN
Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN KOMPLIKASI MAKROVASKULAR PADA PENDERITA DM TIPE 2

Tirta Fahlevi
030002200189

Telah disetujui untuk diuji di hadapan
Tim Penguji Proposal Skripsi/ Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ……..... , Tanggal ..... 20....

Pembimbing

Prof.Dr.dr. Pusparini, Sp.PK, Subsp.K.V.(K)

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Tirta Fahlevi
NIM	: 030002200189
Program Studi	: Sarjana Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jl. Tawakal 6a no.4a, RT.2/RW.9, Jakarta Barat
Telepon / mobile	: 082335515343
E-mail	: 030002200189@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	: HUBUNGAN KADAR HBA1C DENGAN KEJADIAN KOMPLIKASI MAKROVASKULAR PADA PENDERITA DM 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 diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan 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 di kemudian 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, ...2025

Tirta Fahlevi

NIM 030002200189

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji serta syukur atas kehadirat Allah SWT yaitu Tuhan Yang Maha esa karena kasih dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi yang berjudul "Hubungan kadar HbA1c dengan Kejadian Komplikasi Makrovaskular pada Penderita DM Tipe 2". Proposal skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran di Universitas Trisakti. Penulisan proposal skripsi ini tidak akan selesai tanpa bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Yenny, Sp.FK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.
2. Prof.Dr.dr. Pusparini, Sp.PK, Subsp.K.V.(K) selaku dosen pembimbing akademik yang selalu membatu proses jalannya pendidikan penulis di Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.
3. Keluarga penulis, bapak Taufikurahman, ibu Yeni Priyatna , Nita Safitri yang telah membantu memberikan dukungan dan semangat selama penyelesaian skripsi.
4. Pihak Rumah Sakit Budhi Asih yang telah mengizinkan saya untuk melakukan penelitian skripsi.
5. Serta rekan dan pihak-pihak yang secara langsung maupun tidak langsung memberikan doa dan bantuannya.

Semoga Tuhan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Penulis sangat menyadari terdapat banyak kekurangan dalam pembuatan proposal pameran ini, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang dapat membangun agar bisa menjadi pembelajaran dan menjadi lebih baik lagi. Semoga proposal skripsi ini dapat bermanfaat bagi orang banyak, walaupun dengan segala keterbatasan yang ada.

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN iii
KATA PENGANTAR iv
DAFTAR ISI vi
DAFTAR TABEL viii
DAFTAR GAMBAR ix
DAFTAR LAMPIRAN x
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Bagi Ilmu Pengetahuan 3
1.5.2 Bagi Profesi 3
1.5.3 Bagi Masyarakat 3
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 4
2.1 Tinjauan Pustaka 4
2.1.1 Diabetes melitus 4
2.1.1.1 Definisi 4
2.1.1.2 Epidemiologi 4
2.1.1.3 Etiologi 5
2.1.1.4 Faktor risiko 5
2.1.1.5 Patofisiologi 6
2.1.1.6 Manifestasi Klinis 8
2.1.1.7 Diagnosis 8
2.1.1.8 Komplikasi 10
2.1.2 Komplikasi Makrovaskular pada penderita DM tipe II 11
2.1.2.1 Epidemiologi 11
2.1.2.2 Deteksi dini 12
2.1.2.3 Pencegahan 12
2.1.3 HbA1c 13
2.1.3.1 Definisi 13
2.1.3.2 Mekanisme pembentukan 14
2.1.3.3 Fungsi 15
2.1.3.4 Faktor yang memengaruhi pemeriksaan HbA1c 15
2.1.3.5 Kelebihan dan Kekurangan 16
2.1.4 Hubungan antara HbA1c dengan kejadian makrovaskular 17

2.2 Ringkasan Pustaka 20
2.3 Kerangka Teori 22
BAB III KERANGKA KONSEP 23
3.1 Kerangka konsep 23
3.2 Variabel Penelitian 23
3.2.1 Variabel Bebas 23
3.2.2 Variabel Tergantung 23
3.3 Definisi Operasional 24
BAB IV METODE PENELITIAN 26
4.1 Desain penelitian 26
4.2 Lokasi dan waktu penelitian 26
4.3 Populasi dan Subjek Penelitian 26
4.3.1 Populasi 26
4.3.1.1 Populasi Target 26
4.3.1.2 Populasi Terjangkau 26
4.3.2 Subjek Penelitian 26
4.3.2.1 Kriteria Inklusi 26
4.3.2.2 Kriteria Eksklusi 27
4.3.3 Besar Sampel 27
4.3.3.1 Rumus Populasi Infinit 27
4.3.3.2 Populasi finit 28
4.4 Bahan dan Instrumen Penelitian 28
4.5 Pengolahan dan analisis data 29
4.5.1 Pengolahan data 29
4.5.2 Analisis univariat 29
4.5.3 Analisis Bivariat 29
4.6 Etika Penelitian 29
4.7 Alur Kerja Penelitian 30
4.8 Jadwal Penelitian 31
DAFTAR PUSTAKA **..... 32**

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Kriteria diagnosis DM tipe 2 berdasarkan PERKENI 2021..... 9
Tabel 2. Ringkasan Pustaka..... 20
Tabel 3. Definisi Operasional..... 24
Tabel 4. Jadwal Penelitian..... 31

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Patofisologi dari DM beserta komplikasi makrovaskular 7
Gambar 2. Struktur Molekul dari HbA1c 14
Gambar 3. Kerangka Teori 22
Gambar 4. Karangka Konsep 23
Gambar 5. Alur Penelitian 30

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. *Dummy table raw data* 36
Lampiran 2. *Dummy table Univariat* 36
Lampiran 3. *Dummy table Bivariat*..... 37

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah suatu penyakit yang terjadi akibat terganggunya sekresi insulin, kurangnya efektivitas dari penggunaan insulin, dan juga bisa keduanya.(1) Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2022, sebanyak 14% dewasa yang berusia 18 tahun ke atas didiagnosis DM, mengalami peningkatan dari 8,5% pada tahun 2020.(2) Berdasarkan data Riskesdas 2018, prevalensi DM yang didiagnosis oleh dokter pada penduduk usia di atas 15 tahun menunjukkan peningkatan dibandingkan tahun 2013. DKI Jakarta tercatat sebagai provinsi dengan prevalensi tertinggi, yaitu sebesar 3,4%, jauh di atas rata-rata nasional yang berada pada angka 2,0%.(3) Studi DISCOVER pada 15.992 pasien DM tipe 2 di 38 negara melaporkan 12,7% mengalami komplikasi makrovaskular, terutama penyakit jantung koroner, gagal jantung, dan stroke. Di Indonesia, 28% pasien mengalami komplikasi mikrovaskular dan 16,8% mengalami komplikasi makrovaskular serupa.(4, 5) Individu dengan DM tipe 2 yang berusia 65 tahun ke atas memiliki risiko lebih tinggi mengalami komplikasi makrovaskular dibandingkan mereka yang berusia lebih muda.(6) Komplikasi makrovaskular pada DM melibatkan kerusakan pembuluh darah besar, seperti pada penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer. Kondisi ini dipicu oleh aterosklerosis progresif yang diperparah oleh hiperglikemia kronis, resistensi insulin, dan stres oksidatif. Peningkatan radikal bebas akibat gangguan metabolik ini memicu peradangan endotel, mempercepat kerusakan vaskular.(7, 8)

Penegakan diagnosis DM dapat dilakukan melalui pemeriksaan kadar glukosa darah dan hemoglobin terglikasi. (9) Pemeriksaan HbA1c dalam darah menggambarkan kadar rata-rata glukosa darah seseorang dalam kurun waktu dua hingga tiga bulan terakhir, sejalan dengan perkiraan usia sel darah merah (eritrosit). Saat ini, HbA1c direkomendasikan sebagai tolok ukur utama dalam

mendeteksi dan memantau DM, khususnya DM tipe 2. Selain berfungsi sebagai *biomarker* yang andal untuk menilai kontrol glikemik dalam jangka panjang, HbA1c juga menjadi indikator yang akurat terhadap profil lipid. Peningkatan kadar HbA1c diketahui merupakan faktor risiko signifikan bagi penyakit kardiovaskular dan stroke, bahkan pada individu yang tidak mengidap DM.[10]

Ardini et al.[11] Mengungkapkan bahwa tidak ditemukan hubungan antara kadar HbA1c dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2. Temuan ini berbeda dengan yang disampaikan oleh Putra et al. [12] yang menyebutkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dengan kejadian makrovaskular pada pasien diabetes melitus tipe 2. Perbedaan temuan dari penelitian sebelumnya, disertai dengan meningkatnya prevalensi DM serta tingginya angka kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2, mendorong peneliti untuk meneliti lebih lanjut mengenai hubungan antara kadar HbA1c dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2.

1.2 Rumusan masalah

Prevalensi DM terus meningkat signifikan dengan risiko komplikasi makrovaskular yang tinggi pada pasien DM tipe 2. HbA1c digunakan sebagai indikator kontrol glikemik dan risiko kardiovaskular. Perbedaan hasil penelitian mengenai hubungan HbA1c dan komplikasi makrovaskular memerlukan penelitian lebih lanjut. Berdasarkan latar belakang yang sudah diuraikan maka rumusan masalah yang bisa diambil adalah: apakah terdapat hubungan kadar HbA1c dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada penderita DM tipe 2?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mencegah kejadian komplikasi makrovaskular pada penderita DM tipe 2 dengan mengendalikan kadar HbA1c.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi kadar HbA1c pada penderita DM tipe 2
2. Mengidentifikasi jenis komplikasi makrovaskular (stroke, jantung koroner, penyakit arteri perifer) pada penderita DM tipe 2
3. Mengidentifikasi onset DM, jenis kelamin, dan usia pada penderita DM tipe 2
4. Mengidentifikasi hubungan antara kadar HbA1c dan kejadian komplikasi makrovaskular (stroke, jantung koroner, penyakit arteri perifer) pada penderita DM tipe 2

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada penderita DM tipe 2

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah wawasan dalam bidang kedokteran dan Kesehatan mengenai peran HbA1c sebagai indikator pengendalian glukosa darah dan kaitannya dengan risiko komplikasi makrovaskular pada penderita DM tipe 2.

1.5.2 Bagi Profesi

Memberikan dasar ilmiah bagi tenaga Kesehatan dalam membuat Keputusan klinis terkait target pengendalian HbA1c yang optimal untuk mengurangi risiko komplikasi.

1.5.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi yang dapat mendorong penderita DM untuk lebih disiplin dalam pengelolaan penyakitnya, termasuk menjalani pola makan sehat, olahraga, dan rutin memeriksakan kadar gula darah serta HbA1c.

BAB II

TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Diabetes melitus

2.1.1.1 Definisi

DM tipe 2 adalah salah satu gangguan metabolik paling umum di dunia yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat dua faktor utama, yaitu produksi insulin yang tidak mencukupi oleh sel β pankreas dan ketidakmampuan jaringan tubuh merespons insulin secara efektif (resistensi insulin). Penyakit ini berkembang secara perlahan dan sering kali tanpa gejala awal yang jelas, sehingga banyak kasus baru terdeteksi melalui pemeriksaan rutin.(13)

Risiko terkena DM tipe 2 meningkat akibat berbagai faktor seperti obesitas, pola makan tidak sehat, kurang aktivitas fisik, serta riwayat keluarga. Selain insulin, hormon lain seperti *Glucagon-Like-Peptide*-1 (GLP-1) dan leptin turut berperan dalam mengatur metabolisme glukosa dan berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ini. Dengan demikian, DM tipe 2 merupakan kondisi kompleks yang dipengaruhi oleh interaksi antara faktor genetik, hormonal, dan gaya hidup.(14)

2.1.1.2 Epidemiologi

Menurut hasil Riskesdas 2018, prevalensi DM yang didiagnosis oleh dokter pada penduduk usia > 15 tahun mengalami peningkatan dari tahun 2013 hingga 2018. Provinsi dengan prevalensi tertinggi adalah DKI Jakarta, yaitu 3,4%, sementara rata-rata prevalensi di seluruh Indonesia adalah 2,0%. Selain itu, Riskesdas juga mengidentifikasi bahwa usia > 45 tahun merupakan kelompok yang rentan terhadap terjadinya DM. (3)

Berdasarkan perkiraan dari WHO, jumlah penderita DM di Indonesia diprediksi akan meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Sementara itu, menurut data dari Dinas Kesehatan Kota Manado,

jumlah kasus DM di kota tersebut tercatat sebanyak 2.756 pada tahun 2015 dan mengalami kenaikan menjadi 3.496 pada tahun 2016. [15]

2.1.1.3 Etiologi

DM Tipe 2 adalah penyakit metabolik yang timbul akibat kombinasi dua faktor utama, yaitu resistensi insulin dan produksi insulin yang tidak mencukupi. Resistensi insulin terjadi ketika tubuh tidak lagi merespons insulin secara efektif, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dengan baik. Di sisi lain, pankreas juga mengalami penurunan kemampuan dalam menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup. Ketidakmampuan tubuh untuk merespons dan memproduksi insulin secara optimal menjadikan DM Tipe 2 sebagai kondisi kronis yang kompleks dan memerlukan penanganan yang tepat untuk mencegah komplikasi jangka panjang. [14]

Faktor-faktor yang memengaruhi munculnya DM Tipe 2 sangat beragam, mencakup aspek genetik, gaya hidup, serta lingkungan. Penelitian observasional berskala besar menunjukkan hubungan yang erat antara obesitas dan peningkatan risiko DM tipe 2. Studi terhadap tenaga kesehatan pria dan perawat wanita menunjukkan bahwa semakin tinggi indeks massa tubuh (IMT), semakin besar kemungkinan seseorang mengalami DM. Selain itu, pola makan tinggi serat dan lemak tak jenuh ganda serta rendah lemak trans terbukti membantu menurunkan risiko penyakit ini. Gaya hidup sehat seperti olahraga teratur, berhenti merokok, dan membatasi konsumsi alkohol juga berperan penting dalam upaya pencegahan DM Tipe 2. [16]

2.1.1.4 Faktor risiko

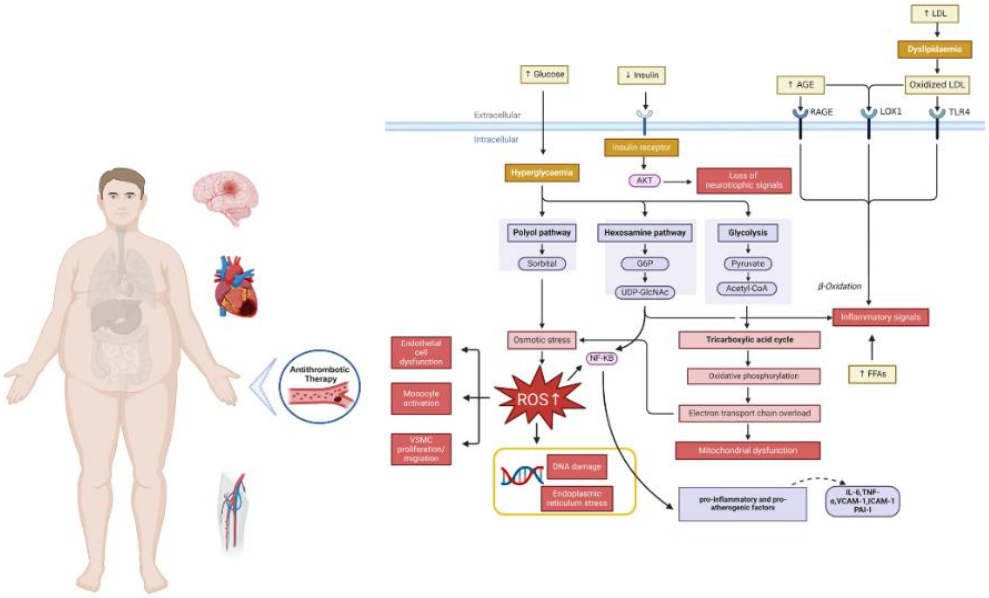
Risiko terjadinya DM tipe 2 dipengaruhi oleh faktor yang dapat dimodifikasi seperti obesitas dengan peningkatan indeks massa tubuh (IMT), pola makan yang tidak sehat dengan konsumsi tinggi lemak trans, daging merah, dan minuman manis, kurangnya aktivitas fisik, kebiasaan merokok, serta paparan bahan kimia seperti *bisfenol A* (BPA). Sebaliknya, pola makan sehat kaya serat dan lemak tak jenuh seperti diet Mediterania, serta tingkat aktivitas fisik yang tinggi dapat

menurunkan risiko tersebut. Identifikasi dan pengelolaan faktor-faktor ini sejak dini sangat penting untuk mencegah munculnya DM tipe 2.[14, 17]

Selain itu, terdapat pula faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia lanjut, etnis tertentu, riwayat keluarga dengan DM, riwayat diabetes gestasional, kondisi intrauterin yang kurang optimal seperti gizi buruk janin dan berat lahir rendah. Kondisi medis seperti sindrom ovarium polikistik (PCOS), sindrom metabolik, hipertensi, gangguan tidur, serta riwayat penyakit kardiovaskular juga turut meningkatkan risiko DM tipe 2. Faktor-faktor tersebut juga berperan dalam terjadinya komplikasi makrovaskular seperti penyakit jantung koroner, stroke, gagal jantung kongestif, dan *transient ischemic attack* (TIA), terutama pada pria dengan riwayat merokok, aktivitas fisik rendah, dan kolesterol tinggi, sedangkan aktivitas fisik yang tinggi serta jenis kelamin perempuan memiliki efek perlindungan terhadap komplikasi tersebut.[6, 17]

2.1.1.5 Patofisiologi

DM adalah suatu kondisi yang ditandai oleh keadaan hiperglikemia kronis akibat resistensi insulin yang disertai dengan penurunan progresif fungsi sel β pankreas. Patofisiologi dasar dari DM tipe 2 mencakup beberapa faktor kunci seperti hiperglikemia kronis, resistensi insulin, serta disfungsi sel beta pankreas. [18]



Gambar 1. Patofisologi dari DM beserta komplikasi makrovaskular.[18]

Resistensi insulin memiliki peran utama dalam meningkatkan sekresi insulin sebagai kompensasi, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan fungsi sel β. Kondisi hiperglikemia yang berkepanjangan ini mengarah pada pembentukan *Advanced Glycation End Product* (AGEs) melalui glikasi non-enzimatik pada protein dan lipid. AGEs kemudian berinteraksi dengan reseptor spesifik atau *Receptor for Advanced Glycation End Product* (RAGE), yang memicu peradangan kronis dan stres oksidatif, faktor-faktor penting dalam perkembangan komplikasi vaskular DM. Pada pasien DM tipe 2, komplikasi makrovaskular terutama berkaitan dengan proses aterosklerosis, yang melibatkan disfungsi endotel, kerusakan otot polos pembuluh darah, dan akumulasi sel busa di dinding arteri. Penumpukan lipoprotein *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang teroksidasi di dinding arteri memicu proses aterogenesis, di mana makrofag berperan penting dengan menyerap lipid dan berubah menjadi sel busa, yang mempercepat peradangan vaskular. Disfungsi endotel pada pasien DM terkait erat dengan gangguan vasodilatasi, peradangan kronis, dan peningkatan stres oksidatif. Kondisi ini memperburuk kerusakan pembuluh darah dan mempercepat timbulnya komplikasi makrovaskular, seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer. Pada DM, lingkungan vaskular yang hiperglikemik juga memicu

perubahan dalam respons imun melalui mekanisme imun terlatih (*trained immunity*), yang menyebabkan peradangan berkelanjutan dan kerusakan vaskular yang terus-menerus. Selain itu, stres oksidatif akibat kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan peradangan sistemik, yang berperan penting dalam patogenesis komplikasi makrovaskular. Perubahan epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon pada pasien DM tipe 2, juga berkontribusi terhadap stres oksidatif, peradangan kronis, dan disfungsi endotel, yang memicu proses peradangan vaskular dan perkembangan penyakit makrovaskular secara progresif. (18, 19)

2.1.1.6 Manifestasi Klinis

Menurut Pedoman PERKENI 2021, gejala khas DM tipe 2 meliputi poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Poliuria terjadi akibat tingginya kadar glukosa darah yang dibuang melalui urine, menyebabkan hilangnya cairan tubuh secara berlebihan dan memicu polidipsia. Polifagia timbul karena sel tubuh kekurangan energi akibat gangguan pemanfaatan glukosa, sehingga tubuh memberikan sinyal lapar.(20)

Selain gejala utama tersebut, penderita DM tipe 2 juga dapat mengalami gejala tambahan seperti tubuh lemas, kesemutan, kulit terasa gatal, penglihatan buram, gangguan ereksi pada pria, serta pruritus vulva. Meski konsumsi makanan meningkat, berat badan penderita sering menurun karena tubuh mulai menggunakan lemak dan protein sebagai sumber energi alternatif akibat terganggunya pemanfaatan glukosa secara normal.(21)

2.1.1.7 Diagnosis

Diagnosa DM tipe 2 dipastikan melalui pengukuran kadar glukosa darah dan pemeriksaan HbA1c, bukan semata-mata berdasarkan temuan glukosa dalam urine. Keluhan utama yang menjadi indikasi DM biasanya berupa poliuria, polidipsia, polifagia, serta penurunan berat badan yang tidak diketahui penyebabnya. Selain itu, pasien juga sering mengeluhkan tubuh terasa lemah, sensasi kesemutan, gatal di kulit, gangguan penglihatan, disfungsi ereksi pada laki-laki, serta rasa gatal pada area genital wanita. Pemeriksaan fisik biasanya

menunjukkan adanya *obesitas sentral* dan munculnya *acanthosis nigricans*, yakni bercak kulit yang menghitam dan menebal di bagian leher atau ketiak. [14, 20, 22]

Tabel 1. Kriteria diagnosis DM tipe 2 berdasarkan PERKENI 2021.

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.(B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan HbA1c ≥ 6,5% dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT) . (B)

Dikutip dari PERKENI.[20]

Penegakan diagnosis DM tipe 2 dapat dilakukan melalui berbagai metode pemeriksaan laboratorium. Kriteria utama mencakup kadar glukosa darah puasa yang mencapai atau melebihi 126 mg/dL setelah berpuasa minimal 8 jam, kadar glukosa darah dua jam setelah pelaksanaan tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 gram glukosa sebesar ≥200 mg/dL, atau kadar glukosa darah sewaktu yang mencapai ≥200 mg/dL dengan disertai gejala klasik DM. Sebagai pilihan lain, pemeriksaan HbA1c dengan hasil ≥6,5% juga dapat digunakan sebagai dasar diagnosis. Pemeriksaan HbA1c ini mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah selama 2 hingga 3 bulan terakhir dan dilakukan dengan metode yang telah terstandardisasi secara internasional, seperti *immunoassay, HPLC, enzymatic, boronate affinity, dan capillary electrophoresis*. Meskipun demikian, hasil HbA1c dapat dipengaruhi oleh keberadaan varian hemoglobin dan umur sel darah merah. WHO juga merekomendasikan penggunaan TTGO karena dianggap memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan glukosa puasa.[14, 20, 23]

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), HbA1c ≥ 6,5% telah ditetapkan sebagai kriteria diagnosis DM. Individu dengan kadar HbA1c antara 5,7% hingga 6,4% dikategorikan sebagai prediabetes, yang mengindikasikan risiko tinggi untuk berkembang menjadi DM di masa mendatang. Perkumpulan

Endokrinologi Indonesia (PERKENI) juga merekomendasikan pemeriksaan HbA1c sebagai bagian dari kriteria diagnostik DM, bersama dengan pengukuran kadar gula darah puasa (>126 mg/dL) dan tes glukosa sewaktu (>200 mg/dL).[10, 24]

2.1.1.8 Komplikasi

Komplikasi pada DM tipe 2 dapat dibagi menjadi komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi makrovaskular melibatkan kerusakan pembuluh darah besar yang menyebabkan kondisi serius seperti penyakit jantung koroner (serangan jantung), stroke, gagal jantung kongestif, *transient ischemic attack* (TIA), serta penyakit pembuluh darah perifer yang berisiko tinggi menyebabkan amputasi. Kondisi ini diperparah oleh tingginya kadar gula darah yang berlangsung kronis, yang menyebabkan percepatan aterosklerosis, inflamasi berkepanjangan, gangguan fungsi lapisan dalam pembuluh darah (endotel), serta gangguan pada sistem pembekuan darah.[14, 25]

Beberapa faktor yang meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular meliputi usia lanjut, jenis kelamin pria, kebiasaan merokok, obesitas, gangguan lipid darah (*dislipidemia*), tekanan darah tinggi, resistensi insulin, dan kadar kolesterol yang tinggi. Sementara itu, komplikasi mikrovaskular mencakup kerusakan pada pembuluh darah kecil yang menyebabkan retinopati diabetik dengan risiko gangguan penglihatan hingga kebutaan, nefropati diabetik yang bisa berkembang menjadi gagal ginjal kronis, serta neuropati diabetik yang menimbulkan keluhan seperti kesemutan hingga mati rasa terutama di daerah tungkai dan kaki. [6, 14]

Risiko komplikasi mikrovaskular semakin meningkat secara signifikan pada penderita DM yang memiliki lama penyakit lebih dari 10 tahun, memiliki riwayat hipertensi, atau memiliki kebiasaan merokok. Sebaliknya, tingkat pendidikan yang tinggi dan aktivitas fisik yang rutin dan cukup dapat melindungi pasien dari terjadinya komplikasi tersebut. Oleh karena itu, penting sekali untuk mengenali serta melakukan intervensi terhadap faktor-faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti kebiasaan merokok, gaya hidup tidak aktif, obesitas, hipertensi, dan

dislipidemia sedini mungkin agar komplikasi DM tipe 2 dapat dicegah atau diminimalkan.[7, 26]

2.1.2 Komplikasi Makrovaskular pada penderita DM tipe II

2.1.2.1 Epidemiologi

Studi DISCOVER yang melibatkan 15.992 pasien diabetes melitus tipe 2 dari 38 negara melaporkan bahwa sekitar 12,7% penderita mengalami komplikasi makrovaskular. Komplikasi yang paling sering ditemukan meliputi penyakit jantung koroner (8,2%), gagal jantung (3,3%), dan stroke (2,2%). Di Indonesia, studi DISCOVER mencatat bahwa 28% pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami komplikasi mikrovaskular, antara lain nefropati (7,7%), neuropati (17,6%), dan retinopati (2,7%). Sementara itu, 16,8% pasien tercatat mengalami komplikasi makrovaskular, yang meliputi penyakit jantung koroner (5,4%), gagal jantung (5%), dan penyakit serebrovaskular (5,4%).Data global menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular dialami oleh sekitar 46% penderita DM di wilayah Amerika Utara dan Karibia, serta sekitar 42,5% di Asia Tenggara, dengan penyakit arteri koroner sebagai bentuk komplikasi yang paling dominan (29,4%). Prevalensi penyakit kardiovaskular pada pasien DM ini berbeda-beda di tiap negara; di Amerika Serikat, prevalensinya sekitar 71% pada pasien di atas usia 65 tahun, sedangkan di Australia, Jepang, dan Brasil prevalensinya berkisar antara 33% hingga 44%.[4, 5, 27]

Stroke merupakan salah satu komplikasi yang cukup sering terjadi pada penderita DM, dengan sekitar 28% pasien stroke juga memiliki riwayat DM. Berdasarkan hasil meta-analisis dari 39 studi yang melibatkan 359.783 pasien, prevalensi DM lebih tinggi pada pasien dengan stroke iskemik (33%) dibandingkan dengan stroke hemoragik (26%). Terdapat pula perbedaan tingkat prevalensi berdasarkan wilayah geografis, di mana Asia Tenggara (33,5%) dan Asia Timur (32,3%) mencatat angka tertinggi, sedangkan Amerika Utara (27,5%) dan Eropa (26,4%) menunjukkan angka yang lebih rendah. Untuk penyakit arteri perifer, penderita DM memiliki risiko lebih dari dua kali lipat dibandingkan populasi umum. Dalam studi Framingham Heart Study, penyakit arteri perifer yang ditandai

dengan klaudikasio intermiten ditemukan pada sekitar 1,5% populasi umum, dengan prevalensi dua kali lebih tinggi pada pria. Sementara itu, studi di rumah sakit menunjukkan bahwa penyakit arteri perifer jauh lebih umum terjadi pada penderita DM, dengan tingkat prevalensi antara 9% hingga 55%. Survei nasional di Amerika Serikat juga menunjukkan bahwa kejadian penyakit arteri perifer pada pasien DM dua kali lebih sering dibandingkan individu tanpa DM.[26, 28]

2.1.2.2 Deteksi dini

Deteksi dini komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2 bisa dilakukan dengan mengawasi secara rutin indikator-indikator klasik, seperti kadar HbA1c, tekanan darah, dan profil lipid. Pemantauan secara khusus terhadap variabilitas kadar HbA1c sangat penting karena tingginya fluktuasi kadar HbA1c diketahui berkaitan erat dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit jantung, stroke, dan gangguan pembuluh darah perifer. Selain indikator klasik, pemanfaatan biomarker baru seperti rasio neutrofil terhadap *High Density Lipoprotein* (HDL), indeks inflamasi sistemik, serta kadar *palmitoyl sphingomyelin*, dapat meningkatkan kemampuan untuk mengenali risiko komplikasi lebih awal, bahkan sebelum timbul gejala klinis yang jelas.[29]

Metode lain yang dapat digunakan dalam mendeteksi komplikasi secara dini adalah teknologi pencitraan non-invasif seperti CT angiografi dan pencitraan fotoakustik yang mampu memperlihatkan perubahan struktur pembuluh darah sejak tahap awal. Di samping itu, pemeriksaan *Ankle Brachial Index* (ABI), yaitu metode non-invasif yang membandingkan tekanan darah sistolik di pergelangan kaki dan lengan, juga sangat efektif dalam menilai gangguan sirkulasi darah. Nilai ABI yang rendah menunjukkan adanya hambatan aliran darah yang dapat berkembang menjadi penyakit arteri perifer serta komplikasi serius pada sistem kardiovaskular lainnya, sehingga ABI menjadi metode skrining yang penting untuk mendeteksi risiko komplikasi makrovaskular secara dini dengan tingkat akurasi yang tinggi.[18]

2.1.2.3 Pencegahan

Pencegahan komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2 harus dilakukan secara komprehensif dengan fokus pada pengelolaan kadar gula darah

yang optimal, terapi farmakologis yang sesuai, perubahan pola hidup, serta pemantauan kondisi pasien secara teratur. Pengendalian gula darah tidak hanya sebatas mencapai target HbA1c, tetapi juga menjaga kestabilan kadarnya, karena variabilitas HbA1c yang tinggi terbukti meningkatkan risiko gangguan jantung, stroke, serta penyakit pembuluh darah perifer. Terapi farmakologis yang efektif, seperti agonis reseptor GLP-1 (contohnya liraglutide dan semaglutide) dan *inhibitor Sodium-Glucose Co-Transporter 2* (SGLT-2) (misalnya empagliflozin dan canagliflozin), secara signifikan mampu mengurangi risiko kejadian kardiovaskular serta rawat inap akibat gagal jantung.[25]

Selain terapi tersebut, pemberian *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) atau *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) juga disarankan untuk melindungi fungsi jantung dan ginjal, sementara terapi dengan statin efektif dalam menurunkan kadar kolesterol LDL. Aspirin dosis rendah direkomendasikan bagi pasien yang memiliki risiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular. Di samping penggunaan obat-obatan, upaya pencegahan juga harus disertai gaya hidup yang sehat seperti menghentikan kebiasaan merokok, konsumsi makanan bergizi yang rendah lemak jenuh, olahraga rutin, dan mempertahankan berat badan ideal. Semua pendekatan ini perlu disesuaikan dengan karakteristik dan respons masing-masing pasien, sehingga evaluasi rutin termasuk pemantauan kadar HbA1c menjadi bagian integral dalam mencegah munculnya komplikasi vaskular jangka panjang.[22]

2.1.3 HbA1c

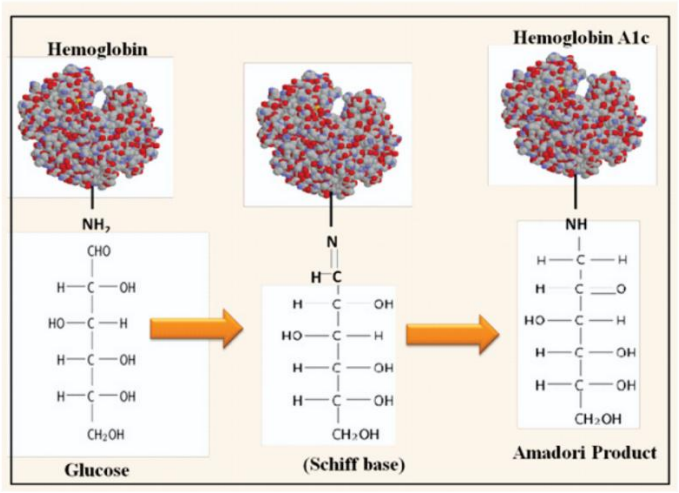
2.1.3.1 Definisi

Hemoglobin A1c (HbA1c) merupakan parameter laboratorium yang mengukur kadar hemoglobin terglikasi, yaitu hemoglobin yang mengalami pengikatan dengan glukosa secara non-enzimatik pada ujung terminal valin rantai β-globin hemoglobin A. Pemeriksaan ini berfungsi untuk mengevaluasi tingkat pengendalian gula darah pasien DM, sekaligus mencerminkan kepatuhan terhadap terapi DM. Karena glikasi hemoglobin terjadi sepanjang usia eritrosit, kadar HbA1c menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah selama dua hingga tiga bulan terakhir**.** [24]

Nilai HbA1c yang tinggi mengindikasikan pengendalian glukosa darah yang buruk dan secara signifikan meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang pada pasien DM. Pemeriksaan HbA1c juga menjadi salah satu kriteria utama dalam diagnosis DM, di mana hasilnya biasanya dilaporkan dalam persentase (%) atau mmol/mol berdasarkan standar internasional (NGSP atau IFCC). Hasil pemeriksaan ini selanjutnya dapat dikonversi ke dalam nilai estimasi rata-rata glukosa darah, sehingga menjadi indikator penting dalam mengevaluasi efektivitas terapi dan manajemen glikemik pada penderita DM.[30]

2.1.3.2 Mekanisme pembentukan

HbA1c terbentuk melalui reaksi glukosa dengan hemoglobin secara non-enzimatik, di mana glukosa menempel pada ujung valin dari rantai β hemoglobin A dan membentuk senyawa sementara bernama *Schiff base*. Senyawa ini kemudian mengalami perubahan struktur melalui reaksi Amadori menjadi bentuk yang stabil, yaitu HbA1c. Karena proses ini terjadi sepanjang masa hidup eritrosit yang berlangsung sekitar 120 hari, kadar HbA1c mencerminkan rata-rata glukosa darah selama dua hingga tiga bulan terakhir dan berperan penting sebagai indikator dalam menilai pengendalian dan diagnosis DM.[23, 30]



Gambar 2. Struktur Molekul dari HbA1c.[30]

Gambar 2 Menunjukkan proses perubahan kimia hemoglobin normal menjadi HbA1c akibat reaksi dengan glukosa, yang dimulai dengan pembentukan senyawa

sementara bernama *Schiff base*, kemudian berlanjut menjadi produk Amadori yang stabil, yaitu HbA1c. Mekanisme ini menjelaskan dasar ilmiah penggunaan HbA1c sebagai *biomarker* jangka panjang dalam pemantauan kadar glukosa darah pada penderita DM.[30]

2.1.3.3 Fungsi

Pemeriksaan HbA1c adalah metode yang sangat berguna dalam manajemen DM karena memberikan gambaran rata-rata kadar gula darah selama dua hingga tiga bulan terakhir, sesuai dengan umur sel darah merah. Selain berfungsi sebagai alat untuk mengevaluasi keberhasilan terapi dan tingkat kepatuhan pasien, HbA1c juga digunakan sebagai dasar penegakan diagnosis DM. Nilai HbA1c sebesar ≥6,5% mengindikasikan DM, sementara kisaran 5,7–6,4% menunjukkan risiko tinggi mengalami DM di masa mendatang. HbA1c juga menjadi acuan target pengobatan, dengan batas umum di bawah 7%, namun bisa disesuaikan tergantung kondisi individu pasien.[10, 23]

Selain digunakan untuk mendiagnosis dan memantau DM, HbA1c juga memiliki fungsi penting dalam memperkirakan risiko munculnya komplikasi jangka panjang. Komplikasi ini dapat bersifat mikrovaskular seperti gangguan pada saraf, mata, dan ginjal, maupun makrovaskular seperti penyakit jantung dan stroke. Menariknya, kadar HbA1c yang tinggi meskipun masih dalam rentang normal juga dapat mengindikasikan peningkatan risiko gangguan vaskular pada individu tanpa DM. Meski pemeriksaan ini sangat bermanfaat, akurasinya bisa dipengaruhi oleh kondisi medis tertentu seperti anemia, gangguan ginjal, atau penggunaan obat tertentu. Oleh karena itu, pemantauan HbA1c sebaiknya dilakukan secara berkala dan dilengkapi dengan pemeriksaan glukosa darah lainnya untuk mendapatkan gambaran yang lebih komprehensif dalam pengendalian DM serta mencegah timbulnya komplikasi.[30, 31]

2.1.3.4 Faktor yang memengaruhi pemeriksaan HbA1c

HbA1c adalah indikator utama untuk mengevaluasi kendali gula darah jangka panjang pada pasien DM tipe 2. Nilainya tidak hanya bergantung pada kadar glukosa darah semata, tetapi juga dipengaruhi oleh berbagai faktor metabolik

seperti tingginya kadar kolesterol LDL, trigliserida, dan kekurangan vitamin D, yang dapat memicu resistensi insulin dan peradangan pembuluh darah. Gaya hidup tidak sehat, lamanya menderita DM, serta kondisi fisiologis seperti anemia atau gangguan fungsi ginjal dan hati, juga dapat memengaruhi hasil HbA1c. Selain itu, variasi metode pemeriksaan seperti *HPLC*, *immunoassay*, dan *capillary electrophoresis* dapat menyebabkan perbedaan hasil, sehingga pemilihan metode yang telah distandardisasi menjadi sangat penting untuk mendapatkan hasil yang akurat.[10, 29]

Faktor demografis dan riwayat pengobatan juga berperan dalam menentukan kadar HbA1c. Lansia umumnya memiliki HbA1c yang lebih rendah, sedangkan individu dengan riwayat DM yang lebih lama, obesitas, atau gangguan lipid cenderung menunjukkan kadar yang lebih tinggi akibat penurunan fungsi pankreas dan sensitivitas insulin. Pasien yang menggunakan insulin sering kali berada dalam kondisi DM yang lebih kompleks. Karena banyaknya faktor yang memengaruhi, interpretasi nilai HbA1c harus dilakukan secara menyeluruh dan disesuaikan dengan karakteristik masing-masing pasien. Mengingat keterbatasan HbA1c dalam mendeteksi gangguan awal fungsi sel beta, penggunaan TTGO sangat disarankan sebagai pelengkap, terutama untuk individu berisiko tinggi, agar diagnosis lebih akurat dan penanganan lebih tepat sasaran.[32, 33]

2.1.3.5 Kelebihan dan Kekurangan

Pemeriksaan HbA1c memiliki kelebihan utama karena mampu menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah selama dua hingga tiga bulan terakhir, berbeda dengan tes glukosa sewaktu atau puasa yang hanya merefleksikan kondisi sesaat. Keunggulan ini menjadikan HbA1c lebih andal karena tidak mudah terpengaruh oleh fluktuasi harian akibat makanan, aktivitas fisik, atau stres. Selain itu, tes ini tidak memerlukan pasien untuk berpuasa, sehingga lebih nyaman dan mudah dilakukan. HbA1c telah diakui secara internasional melalui standardisasi oleh NGSP dan IFCC, serta digunakan secara luas dalam proses diagnosis dan pemantauan pengobatan DM. Berbagai metode pemeriksaan, seperti *immunoassay*, *HPLC*, *enzymatic*, dan *capillary electrophoresis*, tersedia dan dapat disesuaikan

dengan kondisi pasien maupun fasilitas laboratorium. Beberapa metode terbaru bahkan dirancang untuk meminimalkan gangguan dari hemoglobin varian dan bentuk labil lainnya. [23, 31]

Pemeriksaan HbA1c memiliki beberapa keterbatasan penting meskipun menjadi metode utama dalam diagnosis dan pemantauan DM. Kekurangan utamanya adalah ketidakmampuan untuk mendeteksi fluktuasi glukosa darah jangka pendek seperti episode hipoglikemia atau hiperglikemia akut, karena hanya menunjukkan rata-rata glukosa darah selama 2–3 bulan terakhir. Selain itu, akurasi hasil pemeriksaan HbA1c juga dipengaruhi oleh berbagai kondisi klinis yang berkaitan dengan umur eritrosit, seperti anemia hemolitik, perdarahan akut, penyakit ginjal kronis, gangguan hati, kehamilan, anemia defisiensi besi, dan *hemoglobinopati* (HbS, HbC, HbE, HbF). Penggunaan obat-obatan tertentu seperti aspirin dosis tinggi, opioid, dapsone, ribavirin, vitamin C dan E, serta antiretroviral juga dapat menyebabkan hasil yang tidak akurat. Perbedaan metode pengukuran antar laboratorium turut berkontribusi terhadap variasi hasil. Karena itu, interpretasi hasil HbA1c perlu mempertimbangkan kondisi khusus pasien agar evaluasi klinis lebih tepat dan akurat. [31, 32]

2.1.4 Hubungan antara HbA1c dengan kejadian makrovaskular

Kadar HbA1c berhubungan erat dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2 karena mencerminkan kondisi hiperglikemia kronis yang berlangsung dalam jangka panjang. Hiperglikemia yang tidak terkendali memicu kerusakan pada dinding pembuluh darah besar melalui proses disfungsi endotel, stres oksidatif, dan peradangan sistemik. Hal ini mengarah pada pembentukan plak aterosklerotik yang mempersempit atau menyumbat aliran darah, sehingga meningkatkan risiko komplikasi seperti penyakit jantung koroner, stroke, hipertensi, dan penyakit arteri perifer. Ketiga jurnal menyimpulkan bahwa kadar HbA1c yang tinggi atau tidak sesuai target secara signifikan meningkatkan risiko komplikasi makrovaskular, bahkan disebut sebagai prediktor prognosis yang independen. [12, 22, 34]

Selain kadar mutlak HbA1c, variabilitas HbA1c juga berperan penting. Fluktuasi kadar HbA1c dari waktu ke waktu memperbesar stres metabolik dan memperparah ketidakseimbangan glukosa, yang pada akhirnya turut meningkatkan risiko kejadian vaskular. Penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa variabilitas HbA1c berhubungan dengan peningkatan risiko stroke, penyakit jantung, dan kematian akibat kardiovaskular. Oleh karena itu, pemantauan kadar HbA1c secara berkala dan menjaga kestabilannya merupakan strategi penting dalam mencegah komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2.[12, 22, 34]

Berdasarkan hasil dua penelitian yang dilakukan di RS Ibnu Sina YW UMI Makassar dan RS Hermina Kemayoran Jakarta, diketahui bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c dan kejadian komplikasi makrovaskular pada penderita diabetes melitus tipe 2. Pada penelitian di RS Ibnu Sina diperoleh nilai signifikansi p = 0,947, sedangkan di RS Hermina nilainya adalah p = 0,855, yang keduanya melebihi ambang batas signifikansi 0,05. Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun HbA1c digunakan untuk menggambarkan rata-rata kadar gula darah selama tiga bulan terakhir, tingginya nilai HbA1c tidak selalu berbanding lurus dengan peningkatan risiko terjadinya komplikasi makrovaskular seperti penyakit jantung koroner, stroke, atau ulkus diabetikum. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa kontrol glukosa darah yang buruk (HbA1c tinggi) bukanlah satu-satunya faktor penentu utama terjadinya kerusakan pada pembuluh darah besar.[9, 11]

Alasan utama dari tidak signifikannya hubungan ini disebabkan oleh kompleksitas faktor-faktor lain yang turut memengaruhi timbulnya komplikasi makrovaskular, seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas, usia lanjut, durasi diabetes, dan resistensi insulin, yang semuanya berkontribusi dalam proses aterosklerosis dan gangguan sirkulasi. Selain itu, terdapat kemungkinan bahwa HbA1c dapat dipengaruhi oleh kondisi klinis tertentu seperti anemia, gangguan hemoglobin, gagal ginjal, atau penggunaan vitamin tertentu yang menyebabkan hasil HbA1c menjadi tidak akurat dalam mencerminkan kondisi glukosa darah sesungguhnya. Distribusi sampel yang tidak merata dalam kedua studi, di mana

mayoritas pasien memiliki kadar HbA1c > 7%, juga menyulitkan deteksi perbedaan nyata antara kelompok. Oleh karena itu, untuk mengevaluasi risiko komplikasi makrovaskular secara menyeluruh, diperlukan pendekatan yang lebih komprehensif dengan mempertimbangkan berbagai faktor metabolik dan vaskular lainnya, tidak hanya terpaku pada nilai HbA1c saja.[9, 11]

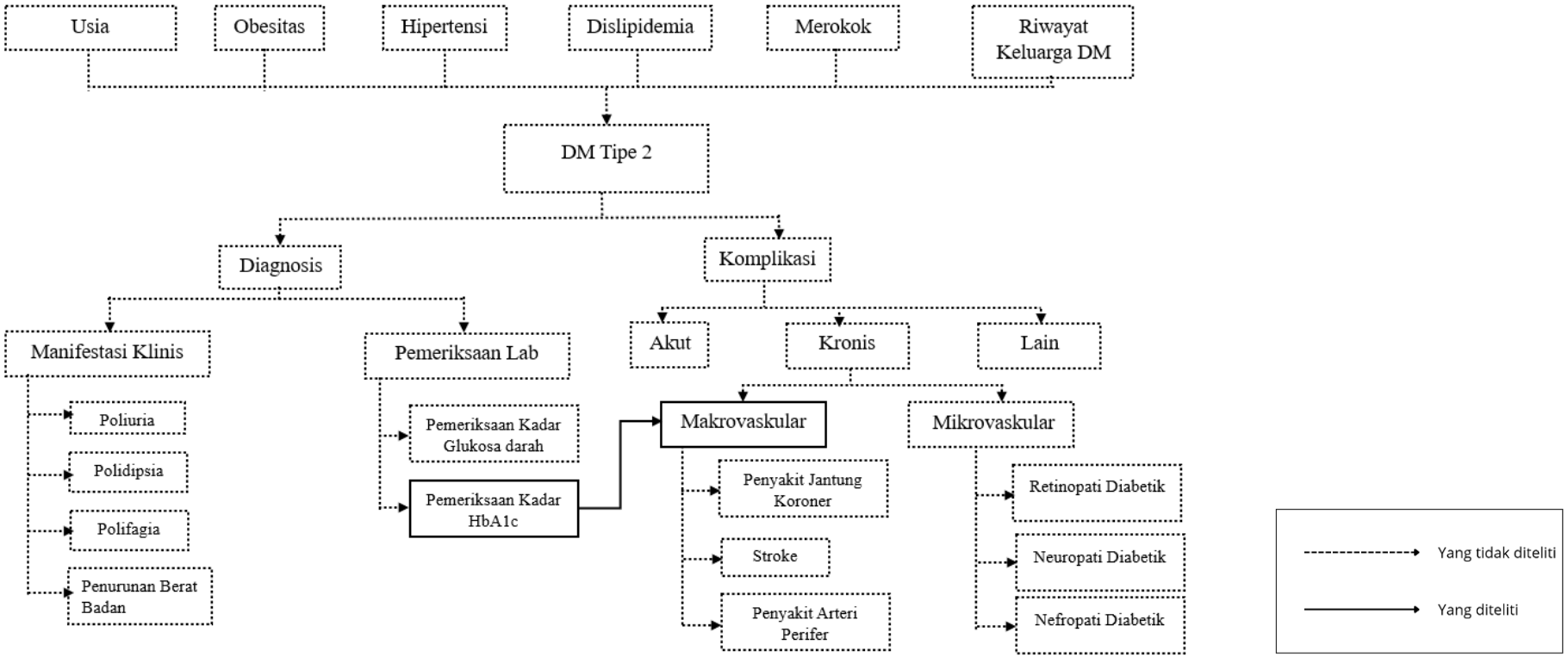
2.2 Ringkasan Pustaka

Tabel 2. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi Dan Waktu Penelitian	Desain Studi	Subjek	Variable Yang Diteliti	Lama Studi	Hasil
Mudiarta, et al. [34]	RSPAL dr. Ramelan, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia. 2023	Cross sectional	Pasien DM tipe 2	Variabel bebas: Kadar HbA1c Variabel Tergantung: Komplikasi Makrovaskular	Tahun 2020 – Tahun 2022 (2 Tahun)	Kadar HbA1c memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2 (p=0,027)
Sartore, et al [22]	Universitas Padua, Italia. 2023	*PRISMA Statement guidelines*	Studi – studi yang memiliki populasi pasien DM tipe 2 dengan usia > 18 tahun	Variabel bebas: Variabilitas HbA1c Variabel tergantung: Risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, serta mortalitas	Tahun 2015 – Juli 2022 (7 Tahun)	Terdapat hubungan signifikan antara variabilitas HbA1c dan komplikasi makrovaskular serta mikrovaskular pada DM Tipe 2,. Stroke ($p < 0.0001$), TIA ($p < 0.0001$), PAD ($p = 0.0007$) Mortalitas kardiovaskular ($p < 0.0001$)
Putra, et al [12]	RSUD Sanjiwani Gianyar, Bali, Indonesia. 2023	*Cross sectional*	Pasien dengan DM tipe 2	Variabel bebas: Kadar HbA1c Variabel terikat: Kejadian komplikasi Makrovaskular	Tidak dilampirkan	Terdapat hubungan yang signifikan antara HbA1c dan komplikasi makrovaskular (p = 0,021)

Cahyani, et al [9]	RS Ibnu Sina YW UMI, Makassar, Indonesia. 2024	*Cross sectional*	Pasien dengan DM tipe 2	Variabel bebas: Kadar HbA1c Variabel tergantung: Kejadian komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular	1 bulan	Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dan kejadian komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular (p = 0,947)
Ardini, et al. [11]	RS Hermina Kemayoran, Jakarta Pusat, Indonesia	*Cross sectional*	Pasien dengan DM tipe 2	Variabel bebas: Kadar HbA1c Variabel terikat: Kejadian komplikasi makrovaskular	Januari – Maret 2023 (3 bulan)	Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar HbA1c dan kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien DMT2 di RS Hermina Kemayoran (p = 0,855)

2.3 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep

Karangka konsep pada penelitian ini dapat dilihat dalam bagan berikut :



Gambar 4. 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 Kejadian komplikasi makrovaskular.

3.3 Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur	Referensi
Kadar HbA1c	Pemeriksaan kadar glukosa darah rata-rata 2–3 bulan terakhir. Jika tersedia beberapa hasil, diambil nilai HbA1c tertinggi dalam 3 bulan sebelum komplikasi.	Rekam Medis	Rekam medis.	1. Terkontrol: <7% 2. Tidak terkontrol: ≥7%	Nominal	PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia)(20)
Komplikasi Makrovaskular	Kondisi kerusakan pembuluh darah besar pada pasien DM tipe 2 yang mencakup penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah perifer, yang telah didiagnosis oleh dokter.	Rekam Medis, dan pemeriksaan klinis/penunjang oleh dokter	Rekam Medis.	1. Terdapat 1 komplikasi makrovaskular (stroke, jantung koroner, penyakit arteri perifer) satu atau lebih 2. Tidak Terdapat komplikasi makrovaskular (stroke, jantung koroner, penyakit arteri perifer)	Nominal	PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia)(20)

Usia	Umur pasien yang dihitung berdasarkan tahun kelahiran hingga tahun saat pengumpulan data	Rekam Medis	Rekam Medis.	1. 45 – 60 tahun 2. 60 – 75 tahun	Ordinal	Ardini F[11]
Onset DM tipe 2	Lamanya waktu seseorang sejak pertama kali didiagnosis dan menjalani kehidupan dengan DM tipe 2 hingga peneliti mengambil data.	Rekam Medis	Rekam Medis	1. < 5 tahun 2. 5 - 10 tahun 3. ≥ 10 tahun	Ordninal	Cahyani PA[9]
Jenis Kelamin	Jenis kelamin adalah perbedaan biologis antara laki-laki dan perempuan	Rekam Medis	Rekam Medis	1. Laki – Laki 2. Perempuan	Nominal	Putra IGAP[12]

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Desain penelitian

Dalam penelitian ini, menggunakan rancangan observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* untuk menilai hubungan antara kadar HbA1c dengan kejadian komplikasi makrovaskular pada pasien DM tipe 2

4.2 Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Jakarta dengan menggunakan data rekam medis pasien DM tipe 2 yang mengalami komplikasi makrovaskular di Rumah Sakit Budhi Asih. Pengambilan data direncanakan berlangsung pada bulan Agustus - Oktober 2025

4.3 Populasi dan Subjek Penelitian

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah seluruh penderita DM Tipe 2.

4.3.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah seluruh penderita DM tipe 2 yang terdaftar di Rumah Sakit Budhi Asih periode Januari - Desember 2024.

4.3.2 Subjek Penelitian

Subjek dalam penelitian ini adalah pasien yang telah didiagnosis DM Tipe 2, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan menggunakan teknik *consecutive non-random sampling.*

4.3.2.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien dengan diagnosis DM tipe 2 berdasarkan rekam medis
2. Usia ≥ 45 tahun
3. Terdapat hasil kadar HbA1c minimal 1 kali dalam 3 bulan terkahir

4. Memiliki catatan rekam medis lengkap terkait adanya atau tidak adanya komplikasi makrovaskular (Stroke, jantung koroner, enyakit arteri perifer)

4.3.2.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan penyakit penyerta yang dapat memengaruhi nilai HbA1c seperti: kanker, anemia hemolitik, perdarahan akut, penyakit ginjal kronis, gangguan hati, anemia defisiensi besi, dan hemoglobinopati.
2. Ibu Hamil

4.3.3 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini akan dihitung dengan rumus yang sudah ditetapkan.

4.3.3.1 Rumus Populasi Infinit

$$n_0 = \frac{(Z\propto)^2 \text{ x } p \text{ x } q}{d^2}$$

Keterangan :

n_0 = Besar sampel

Zα = Tingkat kemaknaan sebesar 95%. Untuk nilai α sebesar 95%, nilai Zα (derajat kesalahan) adalah 1,96

p = Prevalensi kejadian makrovaskular pada penderita DM tipe 2 di Indonesia menurut studi DISCOVER dengan nilai 16,8% atau 0,168. [4]

q = 100% - P = 1 - 0,168= 0,832

d = Tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki, ditetapkan sebesar 5%

Berdasarkan data penelitian sebelumnya didapat p = 16,8% maka besar sampel yang dibutuhkan adalah:

$n_0 = \frac{(Z\propto)^2 \text{ x } p \text{ x } q}{d^2}$ $n0 = \frac{1{,}96^2 \text{ x } 0{,}168 \text{ x } 0{,}832}{0{,}05^2}$ $n_0 = 214{,}8$

$n_0 = 215$

Setelah diketahui nilai n0 yaitu besar sampel yang dibutuhkan, selanjutnya angka tersebut dimasukkan ke dalam rumus populasi finit.

4.3.3.2 Populasi finit

$$n = \frac{n0}{1+\frac{n_0}{N}}$$

Keterangan :

n_c = Besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit

n_0 = Besar sampel dari populasi infinit sebesar 215

N = Jumlah populasi pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Budhi Asih pada Januari hingga Desember 2024 sebanyak 188

Maka besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit adalah

$$n = \frac{n0}{1+\frac{n_0}{N}}$$

$$n = \frac{215}{1+\frac{215}{188}} \quad n = 100{,}28 \qquad n = 101$$

Untuk mencegah terjadinya drop out pada penelitian, maka besar sampel ditambahkan 15%

n= 101 + 15%

n = 116,15

n = 117 Subjek

Jadi, besar sampel minimal pada penelitian ini 117 responden

4.4 Bahan dan Instrumen Penelitian

Pada penelitian ini, sumber data utama yang digunakan adalah rekam medis pasien di RS Budhi Asih yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel yang lolos seleksi tersebut akan digunakan sebagai data penelitian.

Data yang dikumpulkan berupa kadar HbA1c, di mana jika pasien memiliki beberapa kali hasil pemeriksaan, maka yang digunakan adalah nilai HbA1c tertinggi dalam 3 bulan sebelum terjadinya komplikasi. Komplikasi makrovaskular yang dimaksud dalam penelitian ini meliputi Stroke, Penyakit Jantung Koroner (PJK), dan Penyakit Arteri Perifer (PAD).

4.5 Pengolahan dan analisis data

4.5.1 Pengolahan data

Pengolahan data dalam penelitian ini dilakukan menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis melalui pendekatan univariat dan bivariat.

4.5.2 Analisis univariat

Analisis univariat digunakan untuk melihat setiap variabel yang diteliti secara terpisah, tanpa mempertimbangkan keterkaitan antar variabel. Hasil analisis ini kemudian akan ditampilkan dalam bentuk tabel. Jika data berdistribusi normal, maka akan disajikan sebagai rata-rata ± standar deviasi. Namun, jika tidak berdistribusi normal, data akan ditampilkan dalam bentuk median (rentang nilai minimum hingga maksimum)

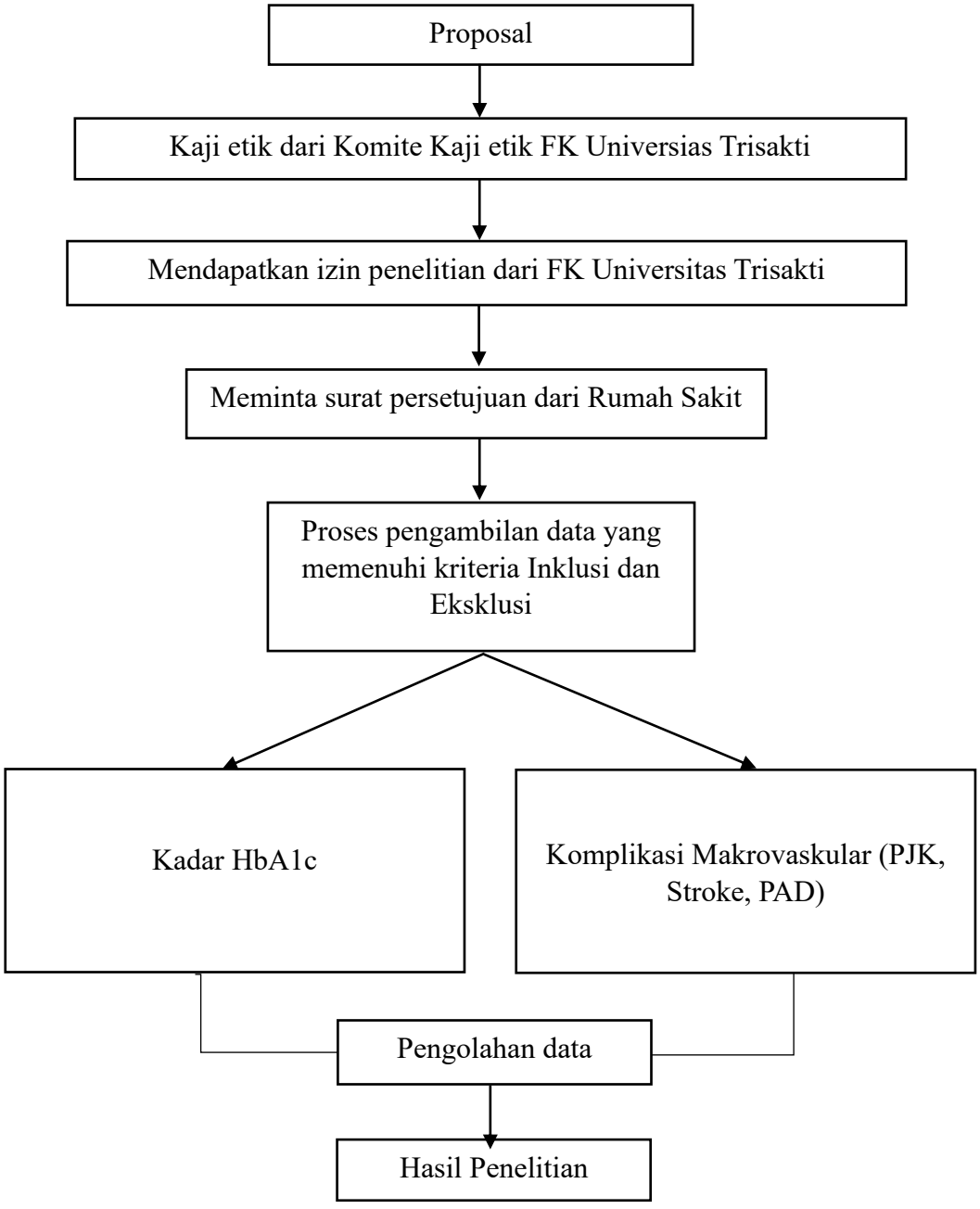
4.5.3 Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk melihat ada hubungan antara variabel bebas dan variabel tergantung. Dalam penelitian ini dilakukan analisis *Chi-Square*. Tingkat signifikansi hasil analisis statistik ditentukan berdasarkan batas kesalahan tipe I yang ditetapkan sebesar 95%. Oleh karena itu, apabila nilai P value $\leq$ 0,05, maka H_0 ditolak dan H_a diterima, yang menunjukkan adanya hubungan antara variabel independen dan variabel dependen

4.6 Etika Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan setelah dinyatakan lolos uji etik oleh Komisi etik Riset Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.7 Alur Kerja Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

4.8 Jadwal Penelitian

Tabel 4. Jadwal Penelitian

Kegiatan	Bulan									
	February 2025	Maret 2025	April 2025	Mei 2025	Juni 2025	Juli 2025	Agustus 2025	September 2015	Oktober 2025	November 2025
Pemlihan Topik										
Penyusunan Proposal Bab 1										
Penyusunan Proposal Bab 2										
Penyusunan Proposal Bab 3										
Penyusunan Proposal Bab 4										
Konsultasi Bimbingan										
Presentasi Proposal										
Perizinan terkair kaji etik										
Pengambilan data ke Rumah Sakit										
Analisis data										

DAFTAR PUSTAKA

1. Nabila KA, Kusumawati M, Megawati G. Knowledge and Perception of Diabetes Mellitus among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Five Public Health Centers in Karawang, West Java, Indonesia. AMJ. 2022 Mar;9:12–8. DOI: 10.15850/amj.v9n1.2287

2. World Health Organization. Diabetes. 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes. Accesed 4 Mar, 2025

3. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: Prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). Cardiovasc Diabetol. 2018;17:1-13. doi: 10.1186/s12933-018-0787-8.

4. Tracey ML, McHugh SM, Fitzgerald AP, et al. Risk Factors for Macro-and Microvascular Complications among Older Adults with Diagnosed Type 2 Diabetes: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing. J Diabetes Res. 2016: 1-9. doi: 10.1155/2016/5975903

5. Soeatmadji DW, Rosandi R, Saraswati MR, et al. Clinicodemographic Profile and Outcomes of Type 2 Diabetes Mellitus in the Indonesian Cohort of DISCOVER: A 3-Year Prospective Cohort Study. J ASEAN Fed Endocr Soc. 2023;38:68–74. doi: 10.15605/jafes.038.01.10

6. Mansour A, Mousa M, Abdelmannan D,et al. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus: Exome wide association analyses. Frontiers. 2023;14: 1-11.doi: 10.3389/fendo.2023.1143067.

7. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. Biomed Res Int. 2017;2017: 1-9. doi: 10.1155/2017/7839101.

8. Cahyani PA, Abdullah RPI, Natsir P, et al. Pengaruh Kadar HbA1c Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Komplikasi Makrovaskular dan Mikrovaskular di Rumah Sakit Ibnu Sina YW Umi Makassar. PREPOTIF. 2024;8:4275–81.

9. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. Biomark Insights. 2016; 11: 95–104. doi: 10.4137/BMI.S38440.

10. Ardini F, Halim S. Hubungan HbA1c dengan Komplikasi Makrovaskular Pada DMT2 Di RS Hermina Kemayoran 2022. JKT. 2023;4:6772–8. DOI: 10.31004/jkt.v4i4.22366

11. Putra IGAP, Budhitresna AAG, Astini S. Hubungan Kadar Hb-A1c (Glikosilasi Hemoglobin) dengan Komplikasi Makrovaskular pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Sanjiwani Gianyar. AMJ. 2023;3:37–42. DOI: 10.22225/amj.3.1.2023.37-42

12. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21:1–34. doi: 10.3390/ijms21176275.

13. Burns C, Sirisena I. Type 2 Diabetes-Etiology, Epidemiology, Pathogenesis, Treatment. Springer. 2015:1–19. DOI: 10.1007/978-3-319-12125-3_34-1.

14. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Utama Riskesdas 2018. 2018. Available from: https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan%20Riskesdas%202018%20Nasional.pdf. Accesed 9 Mar, 2025.

15. Husain AA, Rombot D V, Porajow ZCJG. Prevalensi diabetes melitus tipe 2 pada masa pandemi COVID-19 di praktik dokter keluarga Kota Manado. J Kedokt Kom Tropik. 2022;10:417-20.

16. Tan JK, Thumboo J, Lim GH, et al. Associations Between Mean HbA1c, HbA1c Variability, and Both Mortality and Macrovascular Complications in Patients with Diabetes Mellitus: A Registry-Based Cohort Study. Clin Epidemiol. 2023;15:137–49.doi: 10.2147/CLEP.S391749.

17. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. Comput Struct Biotechnol J. 2021; 19:1759–85. doi: 10.1016/j.csbj.2021.03.003.

18. Guan H, Tian J, Wang Y, et al. Advances in secondary prevention mechanisms of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients: a comprehensive review. Eur J Med Res. 2024;29:1-34. doi: 10.1186/s40001-024-01739-1.

19. Ahmed QU, Sarian MN, So'ad SZM, et al. Methylation and acetylation enhanced the antidiabetic activity of some selected flavonoids: In vitro, molecular modelling and structure activity relationship-based study. Biomolecules. 2018;8:1-22. doi: 10.3390/biom8040149.

20. Soelistijo SA, Suastika K, Lindarto D, et al. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021. PERKENI. 2021.

21. Lestari, Zulkarnain, Sijid SA. Diabetes Melitus: Review Etiologi, Patofisiologi, Gejala, Penyebab, Cara Pemeriksaan, Cara Pengobatan dan Cara Pencegahan. UIN ALADDIN MAKASSAR.2021: 237-41.

22. Sartore G, Ragazzi E, Caprino R, et al. Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update. Acta Diabetol. 2023;60:721–38. doi: 10.1007/s00592-023-02037-8.

23. Iqbal R, Harahap M, Rostini T, et al. Pemeriksaan Laboratorium pada Hemoglobin Terglikasi (HbA1C) : Review Standarisasi dan Implementasi Klinis. ARL. 2024;8:1-10. doi: 10.46799/arl.v8i6.409

24. Sihombing JR, Margareta E. Analisa kadar hba1c pada penderita diabetes melitus tipe 2 di rsu martha friska multatuli medan. Jurnal Analis Laboratorium Medik. 2019;2:1-7.

25. Kant R, Munir KM, Kaur A, et al. Prevention of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: Review of cardiovascular safety and efficacy of newer diabetes medications. World J Diabetes. 2019;10:324–32. doi: 10.4239/wjd.v10.i6.324.

26. Lau LH, Lew J, Borschmann K, et al. Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. J Diabetes Investig. 2019;10:780–92. doi: 10.1111/jdi.12932.

27. Siam NH, Snigdha NN, Tabasumma N, et al. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Exploring Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment Strategies. Rev Cardiovasc Med. 2024;25:1-30. doi: 10.31083/j.rcm2512436.

28. Soyoye DO, Abiodun OO, Ikem RT, et al. Diabetes and peripheral artery disease: A review. World J Diabetes. 2021;12:827–38.doi: 10.4239/wjd.v12.i6.827

29. Amelia R, Harahap J, Yunanda Y, et al. Early detection of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus in Medan, North Sumatera, Indonesia: A cross-sectional study. F1000Res. 2021;10:1-11.doi: 10.12688/f1000research.54649.1

30. Kurniawan LB. HbA1c As Diabetes Mellitus Biomarker and Its Methods Evolution. IJCPML. 2024;30:191-6.DOI: 10.24293/ijcpml.v30i2.2191

31. Suastika K. Clinical use and limitation of haemoglobin A1c examination. Vol. 10, Clinical Diabetology. Clin Diabetol; 2021;10:299–306.DOI: 10.5603/DK.a2021.0045

32. Bahrampour A, Haji-Maghsoudi S. Factors affecting Hemoglobin A1c in the longitudinal study of the Iranian population using mixed quantile regression. Sci Rep. 2023;13.DOI: 10.1038/s41598-023-36481-x

33. Bergman M, Abdul-Ghani M, Neves JS, et al. Pitfalls of HbA1cin the Diagnosis of Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:2803–11.doi: 10.1210/clinem/dgaa372

34. Mudiarta KTN, Husodo SD, Andisari HE. Hubungan Antara Kadar HbA1c dengan Komplikasi Makrovaskular Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Surabaya Biomedical Journal. 2024;3:202–10.DOI: 10.30649/sbj.v3i3.83

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table raw data*

No		No. rekam medik	Usia	Jenis Kelamin	Onset DM	Komplikasi Makrovaskular	Kadar HbA1c

Lampiran 2. *Dummy table Univariat*

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia		
• 35 – 44 tahun		
• 45 – 70 tahun		
BB		
TB		
Jenis Kelamin		
• Laki – laki		
• Perempuan		
Onset DM		
• < 5 tahun		
• 5 – 10 tahun		
• ≥ 10 tahun		
Komplikasi Makrovaskular		
• Stroke		
• PJK		
• PAD		
• Tidak ada		
Jumlah Kejadian Komplikasi		
• Satu		
• > dari 1		
HbA1c		
• Terkontrol < 7%		
• Tidak terkontrol ≥ 7%		

Lampiran 3. *Dummy table Bivariat*

HbA1c	Kejadian Komplikasi Makrovaskular		P value
	Ada	Tidak ada	
- < 7%			
- ≥ 7%			

*Uji Chi-Square; p<0,05 berbeda bermakna