

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Mellitus

1. Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes berasal dari kata *diabere* yang berarti siphon / tabung untuk mengalirkan cairan dari suatu tempat ke tempat lain. Penyakit tersebut dianggap demikian ganas sehingga seolah-olah dihancurkan dan dibuang melalui air seni/ urin. Urin penderita penyakit tersebut dilukiskan mempunyai rasa yang manis seperti madu dan gula, sejak itu penyakit tersebut ditambah dengan kata *mellitus* yang artinya madu (Fitrania, 2008).

Diabetes Mellitus adalah penyakit kronis gangguan metabolik pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein dalam tubuh sebagai sumber energi, akibat kekurangan hormon insulin yang dibentuk di pankreas. Hal ini dapat mengakibatkan kadar gula dalam darah meningkat dan kelebihannya akan dikeluarkan melalui ginjal dan selanjutnya melalui urin (Departemen Kesehatan RI, 2007). Sedangkan menurut *American Diabetes Association (ADA)* tahun 2010, Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya (Luwiharto & Ginanti, 2014).

Berdasarkan penyebabnya Diabetes Mellitus diklasifikasikan menjadi:

1. Diabetes Melitus tipe 1, terjadi karena adanya destruksi (kerusakan) sel beta pankreas yang menyebabkan produksi insulin tidak ada sama sekali sehingga penderita sangat memerlukan tambahan insulin dari luar.
2. Diabetes Melitus tipe 2, terjadi karena penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau fungsi insulin (resistensi insulin).
3. Diabetes Melitus tipe Gestasional, yaitu kenaikan kadar gula darah yang terjadi pada wanita hamil.
4. Diabetes Melitus tipe lain, antara lain terjadi akibat:
 - a. Defek genetik fungsi sel β , yaitu terdiri dari Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) 1, 2, 3 dan DNA Mitokondria.
 - b. Defek genetik kerja insulin.
 - c. Penyakit eksokrin pankreas, yaitu terdiri dari pankreatitis, trauma/ pankreatektomi, neoplasma, cystic fibrosis, hemochromatosis, pankreatopati fibro kalkulus.
 - d. Endokrinopati, yaitu terdiri dari akromegali, sindroma cushing, feokromositoma, dan hipertiroidisme.
 - e. Obat atau zat kimia, yaitu terdiri dari vacor, pentamidin, asam nikotinat, glukokortikoid, hormon tiroid, tiazid, dilantin, dan interferon alfa.
 - f. Infeksi, yaitu terdiri dari rubella kongenital dan Citomegalovirus (CMV).

- g. Imunologi (jarang) yaitu antibodi anti reseptor insulin.
- h. Sindrom genetik lain, yaitu yang berkaitan dengan DM, Sindrom Down, Klinefelter, Turner, Huntington Chorea, dan Sindrom Prader Willi (Luwiharto & Ginanti, 2014 ; Fitriana, 2008).

DM yang terus terjadi dari waktu ke waktu dapat menyebabkan berbagai kerusakan sistem tubuh terutama syaraf dan pembuluh darah. Salah satu konsekuensi dari DM yang sering terjadi adalah meningkatnya risiko penyakit jantung (gagal jantung) dan stroke, akibat dari adanya gangguan pada pembuluh darah atau terjadinya *Pheripheral Arterial Disease* (PAD) (Kementrian Kesehatan RI, 2014).

2. Pemeriksaan Diabetes Mellitus

a. Diagnosa

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang diabetes. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti di bawah ini:

- a. Keluhan klasik DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain dapat berupa lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita.

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui 3 cara:

1. Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM.
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
3. Tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban 75 g glukosa. TTGO lebih sensitif dan spesifik namun sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus.

Tabel 2. Penegakkan Diagnosis Diabetes Mellitus

Kondisi	Keterangan
Keluhan klasik DM + kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir
Keluhan klasik DM + kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)	Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam
Kadar gula plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)	Glukosa plasma yang merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada waktu 2 jam setelah pemberian glukosa

**Pemeriksaan HbA1c ($>6.5\%$) oleh ADA 2011 sudah dimasukkan menjadi salah satu kriteria diagnosis DM, jika dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandarisasi dengan baik.*

Sumber: <http://prodiaohi.co.id/diabetes-melitus>, 2014

Tabel 3. Kategori Diagnosis Diabetes Mellitus

Kategori	Glukosa Puasa (mg/dL)	Glukosa 2jamPP (mg/dL)	HbA1c (%)
Normal	<100	<140	$<5,7$
Pra-diabetes	100-125	140-199	5,7-6,4
Diabetes	≥ 126	≥ 200	$\geq 6,5$

Sumber: *American Diabetic Association & WHO*, 2010

b. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium untuk skrining dan diagnosis

DM yaitu:

- a. Glukosa Darah
- b. HbA1c

Pemeriksaan laboratorium lain untuk menilai pengendalian, memantau terapi atau pengobatan yang sedang dilakukan, dan mendeteksi risiko komplikasi DM yang perlu dilakukan secara berkala meliputi:

- a. Glukosa Puasa dan 2 JamPP, untuk melihat kadar gula darah pada saat diperiksa.
- b. HbA1c, untuk melihat kadar gula darah rata-rata selama 3 bulan terakhir, menilai kepatuhan dan keberhasilan pengobatan.
- c. Albumin urin kuantitatif (AUK), kreatinin dan urin rutin, untuk melihat fungsi ginjal karena diabetisi berisiko mengalami komplikasi pada ginjal.
- d. Albumin/Globulin dan SGPT, untuk melihat ada tidaknya gangguan fungsi hati, karena konsumsi obat diabetes mampu mempengaruhi fungsi hati.
- e. Kolesterol total, HDL, LDL, dan Trigliserida, untuk melihat ada tidaknya gangguan lemak karena mampu meningkatkan risiko penyakit jantung koroner.

- f. Fibrinogen (uji saring faal hemostasis), untuk mendeteksi kemungkinan adanya gangguan proses hemostasis yang merupakan faktor risiko dari perkembangan penyakit jantung dan pembuluh darah sebagai konsekuensi dari DM.
- g. Tekanan darah dan Indeks Masa Tubuh (Prodia, 2016).

B. HbA1c

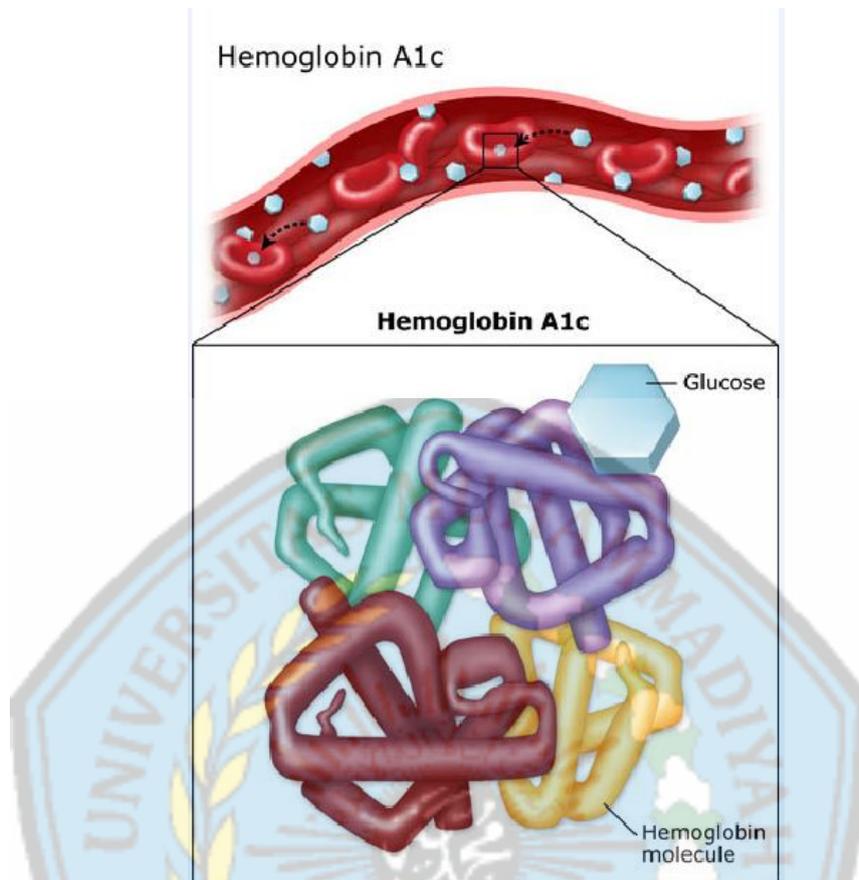
Hemoglobin A1c pertama kali ditemukan pada tahun 1960-an melalui suatu proses elektroforesis hemoglobin (Kilpatrick, 2008). Penggunaan HbA1c untuk pemantauan derajat kontrol metabolisme glukosa pasien diabetes pertama kali diajukan pada tahun 1976 (Sultanpur et al., 2010), kemudian diadopsi ke dalam praktek klinik pada tahun 1990-an oleh *Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)* dan *the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* sebagai alat monitoring derajat kontrol diabetes mellitus (Misra et al., 2011). Komite ahli dari *the American Diabetes Association (ADA)* dan *the European Association for the Study of Diabetes (EASD)* kemudian merekomendasikan penggunaan HbA1c untuk diagnosis DM, dan pada tahun 2010 ADA memasukkan HbA1c ke dalam kriteria diagnosis diabetes (Gomez et al., 2010).

HbA1c adalah protein yang terbentuk dari reaksi antara glukosa dengan hemoglobin (bagian dari sel darah merah yang bertugas mengangkut oksigen ke seluruh tubuh). HbA1c yang terbentuk akan tersimpan dan tetap bertahan di dalam sel darah merah (SDM) sekitar 3 bulan, sesuai masa hidup sel darah merah. Jumlah HbA1c yang terbentuk, tergantung kadar gula di

dalam darah sehingga hasil pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan rata-rata kadar gula sekitar 3 bulan atau sebelumnya (Prodia, 2016).

1. Metabolisme Dan Mekanisme HbA1c

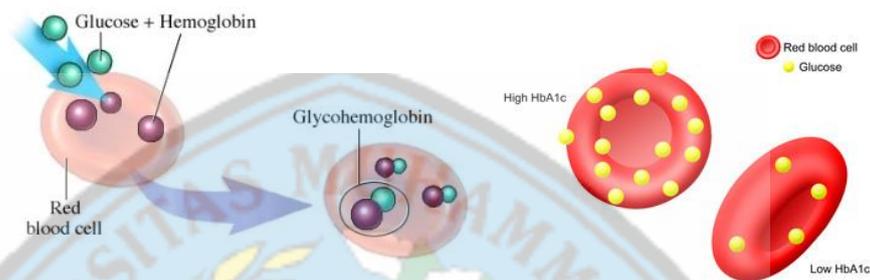
Hemoglobin A1 (HbA1) adalah derivat *Adult Hemoglobin* (HbA), dengan penambahan monosakarida (fruktosa atau glukosa). Hemoglobin A1c adalah subtype utama yang merupakan fraksi terpenting dan terbanyak yaitu sekitar 4-5% dari total hemoglobin dan paling banyak diteliti di antara tiga jenis HbA1 (Nitin, 2010). Hemoglobin A1c merupakan ikatan antara hemoglobin dengan glukosa, sedangkan fraksi-fraksi lain merupakan ikatan antara hemoglobin dan heksosa lain (Harefa, 2011). Struktur molekuler HbA1c adalah *N-(1-deoxy)-fructosyl-hemoglobin* atau *N-(1-deoxyfructose-1-yl) hemoglobin beta chain* (Aldasouqi, 2008)



Gambar 1. Struktur HbA1c
 Sumber: <http://drc.ucsf.edu>, 2017

Hemoglobin A (HbA) terdiri atas 91 sampai 95% dari jumlah hemoglobin total. Molekul glukosa berikatan dengan HbA1 yang merupakan bagian dari hemoglobin A. Proses pengikatan ini disebut glikosilasi atau hemoglobin terlikosilasi atau hemoglobin A1. Dalam proses ini terdapat ikatan antara glukosa dan hemoglobin. Pembentukan HbA1 terjadi dengan lambat, yaitu selama 120 hari, yang merupakan rentang hidup sel darah merah (SDM). HbA1 terdiri atas 3 molekul hemoglobin, yaitu HbA1a, HbA1b, dan HbA1c sebesar 70% dalam bentuk terlikosilasi (mengabsorpsi glukosa). Jumlah hemoglobin

terglikosilasi bergantung pada jumlah glukosa darah yang tersedia, jika kadar glukosa darah meningkat selama waktu yang lama SDM akan tersaturasi dengan glukosa menghasilkan glikohemoglobin (Operation Manual Biorad D-10, 2004).



Gambar 2. HbA1c di dalam SDM

Sumber: <http://www.foundhealth.com>, <http://www.dokpedia.com>, 2016

Hemoglobin terglikosilasi mewakili kadar glukosa darah rata-rata selama 2 sampai 3 bulan. Peningkatan kadar HbA1c $>8\%$ mengindikasikan DM yang tidak terkontrol, namun demikian dapat terjadi penurunan palsu HbA1c yang disebabkan oleh penurunan SDM (Instruction Manual Biorad D-10, 2010).

2. Pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan kepada semua penyandang diabetes dan seseorang yang berisiko menyandang diabetes untuk mengetahui kondisi prediabetes, untuk mendiagnosis, dan juga untuk dijadikan acuan pemantauan terapi diabetes yang dijalankan sehingga terhindar dari komplikasi, dan mengurangi penyebaran komplikasi jika ternyata sudah terjadi (Prodia, 2016).

Pemeriksaan HbA1c dilakukan dengan mengukur presentase hemoglobin A1c salah satunya dengan menggunakan metode kromatografi cair kinerja tinggi/ HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) penukar ion dengan alat otomatis D-10. Sampel secara otomatis diencerkan pada alat dan diinjeksikan ke dalam Analytical Cartridge, kemudian alat akan mengirimkan gradient buffer yang terprogram untuk meningkatkan kekuatan ion terhadap cartridge sehingga hemoglobin dipisahkan berdasarkan interaksi ioniknya terhadap bahan cartridge. Hemoglobin yang telah terpisah selanjutnya akan melewati flow cell pada fotometer filter yang akan mengukur perubahan absorbansi pada 415 nm. Perangkat lunak/*software* pada alat akan mengolah data yang berasal dari masing-masing analisa. Kalibrasi 2 level digunakan untuk menghitung secara kuantitatif kadar HbA1c. Hasil sampel dan kromatogram akan dibentuk untuk masing-masing sampel. Area A1c dihitung menggunakan algoritma modifikasi Gaussian secara eksponensial (EMG) yang memisahkan area puncak A1c yang labil dan karbamilasi dari area puncak A1c (Operation Manual D-10, 2004).



Gambar 3. BIO-RAD D-10™ Analyzer Kadar HbA1c
Sumber: Dokumentasi pribadi

International Expert Committee menyatakan bahwa individu dengan nilai HbA1c rendah bukan berarti tidak berisiko diabetes, namun lebih tepat disebut berisiko rendah.

Tabel 4. Nilai Normal Pemeriksaan Kadar HbA1c

Kadar HbA1c (%)	Keterangan
4-5,6	Normal
5,7-6,4	Mengindikasikan peningkatan risiko diabetes
≥6,5	Mengindikasikan diabetes

Sumber: <http://www.prodia.co.id>, 2016

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Kadar HbA1c Dalam Pengendalian DM

Kadar HbA1c (%)	Keterangan
< 6.5	kendali diabetes baik
6.5 - 8	kendali diabetes sedang
> 8	kendali diabetes buruk

Sumber: <http://www.prodia.co.id>, 2016

Pemeriksaan HbA1c sebaiknya dilakukan diabetisi pada evaluasi medis pertama kali semenjak didiagnosa menderita diabetes. Selanjutnya dapat dilakukan setiap 3 bulan sekali sebagai bagian dari pengelolaan diabetes. Hasil pemeriksaan HbA1c tidak dipengaruhi oleh asupan makanan, obat, maupun olahraga, maka diabetisi dapat melakukan pemeriksaan HbA1c kapan saja tanpa perlu persiapan khusus. Untuk pemeriksaan HbA1c diperlukan sampel darah yang diambil dari pembuluh darah vena, spesimen yang digunakan adalah darah dengan antikoagulan EDTA (Prodia, 2016). Meskipun tidak dipengaruhi oleh persiapan pasien, namun ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil HbA1c, misalnya:

- a. Lipemia, sebagai indikasi adanya kadar trigliserida dengan konsentrasi >5680 mg/dL.
- b. Ikterik, sebagai indikasi adanya bilirubin dengan konsentrasi >20 mg/dL.
- c. Penurunan SDM, pada penderita anemia dan thalassemia kehilangan SDM jangka panjang akan menurunkan kadar HbA1c palsu (Kee, 2007 ; Instruction Manual Biorad D-10, 2010).

HbA1c memiliki beberapa kelebihan diantaranya dapat memperkirakan kondisi glukosa darah dalam jangka waktu panjang, serta tidak dipengaruhi oleh perubahan gaya hidup jangka pendek maupun gangguan akut seperti stress atau penyakit terkait, oleh karena itu untuk melakukan pemeriksaan HbA1c tidak perlu puasa dan dapat diperiksa kapan saja. Kelebihan lain dari pemeriksaan HbA1c yaitu memiliki keterulangan pemeriksaan yang jauh lebih baik dibanding pemeriksaan glukosa darah. Sedangkan kelemahan dari pemeriksaan ini adalah kemungkinan dapat menunjukkan/ memberikan hasil yang abnormal (rendah palsu) pada orang dengan penyakit yang mempengaruhi hemoglobin, seperti anemia dan thalassemia, selain itu kelemahan pemeriksaan HbA1c lainnya adalah biaya pemeriksaan yang memang relatif lebih mahal dibanding dengan pemeriksaan glukosa darah, namun jika dinilai secara keseluruhan efisiensinya jauh lebih baik terlebih bila pemeriksaan HbA1c ini digunakan sejak awal dalam skrining DM yang selanjutnya dapat memfasilitasi diagnosis dini serta dapat mengurangi beban biaya kesehatan terkait komplikasi DM (Prodia, 2014).

C. Fibrinogen

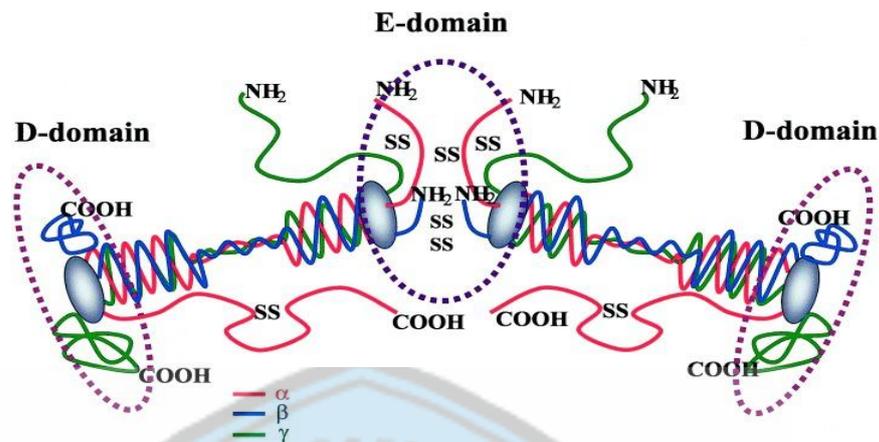
Fibrinogen merupakan Faktor I, yaitu protein yang berasal dari dalam hati, yang dikonversi menjadi fibrin selama proses *bloodclotting* (koagulasi). Fibrinogen memainkan 2 peran penting dalam tubuh yaitu protein yang disebut reaktan fase akut yang menjadi tinggi ketika terjadi

peradangan jaringan atau kerusakan jaringan, dan juga merupakan bagian penting dari "jalur umum" pada proses koagulasi (Gale Encyclopedia of Medicine, 2008).

Fibrinogen termasuk protein fase akut yang sangat berperan terhadap risiko penyakit pembuluh darah dan kardiovaskular, sehingga dianggap bahwa hiperfibrinogenemia sangat berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas (Aprijadi et al., 2014).

1. Metabolisme Fibrinogen Dalam Mekanisme Hemostasis

Fibrinogen adalah protein plasma berukuran besar, yang mempunyai berat molekul sekitar 350 kDa. Fibrinogen terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida, yaitu 2 rantai α , 2 rantai β , dan 2 rantai γ , yang terikat oleh ikatan disulfida. Fibrinogen disintesis di hati yaitu sekitar 1,7-5 g/hari, di dalam plasma darah kadarnya kira-kira 200-400 mg/dL. Waktu paruh yang dibutuhkan fibrinogen selama peredaran adalah 2-4 hari (Lundblad, 2014). Fibrinogen merupakan protein yang terlarut dari plasma darah yang diubah menjadi fibrin oleh aksi trombin dalam proses pembekuan darah.



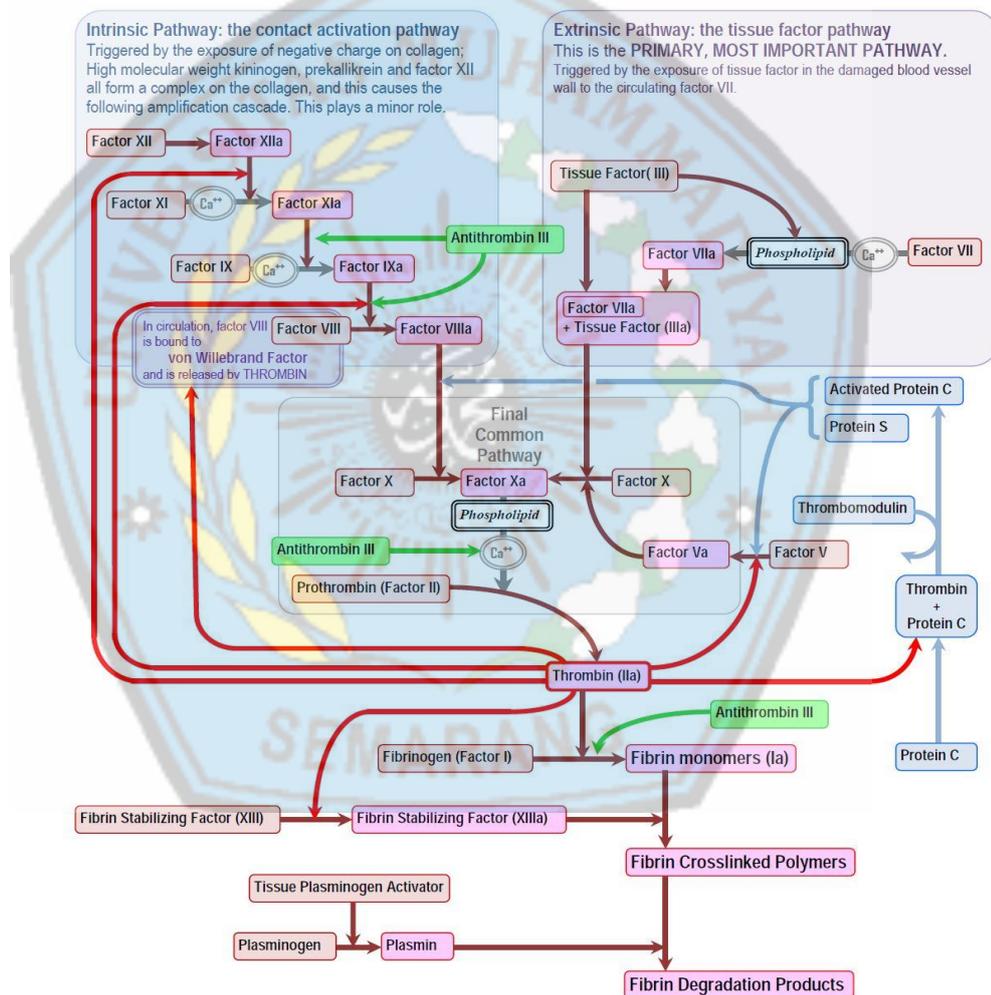
Gambar 4. Struktur Fibrinogen

Sumber: <https://www.researchgate.net>, 2016

Fibrinogen (Faktor I) adalah salah satu faktor yang digunakan dalam proses koagulasi (O'Keefe, Jr. et al., 2009) yang merupakan bagian penting dari proses hemostasis. Hemostasis berasal dari kata *haima* yaitu darah dan *stasis* yang artinya berhenti, merupakan mekanisme tubuh untuk menghentikan secara spontan perdarahan akibat kerusakan sistem pembuluh darah (Ramadhani, 2010). Faal hemostasis bertujuan untuk mempertahankan keenceran darah sehingga darah tetap mengalir dalam pembuluh darah dan menutup kerusakan dinding pembuluh darah sehingga mengurangi kehilangan darah pada saat terjadinya kerusakan pembuluh darah. Faal hemostasis melibatkan sistem berikut:

1. Sistem vaskular.
2. Sistem trombosit.
3. Sistem koagulasi.
4. Sistem fibrinolisis.

Untuk mendapatkan faal hemostasis yang baik maka keempat sistem tersebut harus bekerja sama dalam suatu proses yang berkeselimbangan dan saling mengontrol. Kelebihan atau kekurangan suatu komponen akan menyebabkan kelainan. Kelebihan fungsi hemostasis akan menyebabkan trombosis, sedangkan kekurangan faal hemostasis akan menyebabkan pendarahan (Bakta, 2006).



Gambar 5. Fibrinogen Dalam Skema Mekanisme Hemostasis

Sumber: <https://www.medicinesia.com>, 2013

Fibrinogen diubah menjadi fibrin oleh trombin dalam proses yang melibatkan pembelahan peptida dengan memecah bagian amino

dari rantai α dan rantai β . Dari reaksi tersebut diperoleh fibrin monomer dan kemudian berlekatan membentuk fibrin, yang kemudian distabilkan oleh Faktor XIII-a. Pada tahap pertama saat proses stabilisasi terdapat ikatan yang berasal dari D-dimer dan produk hasil degradasi fibrin spesifik. Fibrinogen juga dapat didegradasi oleh plasmin (Lundblad, 2014 ; Tes Darah Lengkap, 2014).

2. Pemeriksaan Fibrinogen

Pemeriksaan Fibrinogen adalah salah satu pemeriksaan faal hemostasis yang berguna untuk mengidentifikasi adanya afibrinogen congenital, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), dan aktivitas fibrinolitik, yang dapat dilakukan dengan berbagai metode, antara lain secara manual, foto optik atau electro mekanik. Pemeriksaan ini digunakan untuk menilai terbentuknya bekuan bila di dalam plasma yang diencerkan ditambahkan thrombin. Waktu pembekuan dari plasma ini kemudian terdiluasi berbanding terbalik dengan kadar jumlah fibrinogen (Standardized Operating Procedures ST-art 4 ; Prodia, 2016 ; Tes Darah Lengkap, 2014)



Gambar 6. ST art® 4 Diagnostica STAGO Analyzer Kadar Fibrinogen
Sumber: Dokumentasi pribadi

Pemeriksaan Fibrinogen tidak memerlukan persiapan khusus pasien, sampel darah yang dibutuhkan diambil dari pembuluh darah vena, spesimen yang digunakan adalah darah dengan antikoagulan Natrium sitrat dengan perbandingan 9:1 yang ditampung menggunakan tabung plastik atau gelas/ kaca yang dilapisi dengan silikon. Spesimen kemudian dicentrifuge untuk mendapatkan sampel plasma, dan sampel plasma harus segera dikerjakan karena stabilitas pendek (Prodia, 2016).

Tabel 6. Pedoman Interpretasi Data Klinik Pemeriksaan Fibrinogen

Ketentuan	Hasil Fibrinogen (mg/dL)
Nilai Normal	200-400
Nilai Kritis	<50 atau >700

Sumber: <http://www.prodia.co.id/>, dos.prodia.co.id, 2016

Hasil fibrinogen plasma biasanya berkorelasi dengan hasil tes koagulasi lain seperti masa protrombin (PT) dan masa tromboplastin parsial (APTT). Pada dasarnya PT dan APTT yang memanjang serta trombosit yang rendah menandakan defisiensi fibrinogen dan juga merupakan tanda DIC. Penurunan kadar fibrinogen dapat terjadi pada kondisi DIC, Fibrinogenolisis, komplikasi obstetric, hipofibrinogenemia, leukimia, penyakit hati berat, konsumsi obat-obatan yang dapat menurunkan konsentrasi fibrinogen, seperti anabolic steroids, androgens, tissue plasmin activators, serta diet omega-3 dan omega-6. Sedangkan peningkatan kadar fibrinogen terjadi pada kondisi infeksi akut, diabetes, penyakit kolagen sindroma inflamatori, obesitas, dan penggunaan obat seperti heparin dan alat atau obat kontrasepsi oral. Adapun faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil temuan pada saat pemeriksaan fibrinogen yaitu:

- a. Trauma paska bedah dan kehamilan trimester ketiga, dapat menyebabkan temuan positif palsu dari adanya peningkatan kadar fibrinogen.
- b. Terjadi hemolisis pada sampel, dapat menyebabkan hasil yang tidak akurat.

- c. Penggunaan alat atau obat kontrasepsi oral serta penggunaan heparin, dapat meningkatkan hasil uji laboratorium (Tes Darah Lengkap, 2014)

D. Hubungan HbA1c Dan Fibrinogen Pada Diabetes Mellitus

Dari penelitian-penelitian diketahui bahwa pada diabetisi terdapat keadaan status hiperkoagulasi yang disebabkan hiperglikemia yang dapat mencetuskan terjadinya perubahan dalam faal hemostasis. HbA1c dipakai untuk menilai kadar gula dalam darah jangka panjang. Penderita DM dengan HbA1c $\leq 7\%$ cenderung akan lebih rendah kemungkinan terjadi hiperkoagulabilitas. Hiperkoagulabilitas (hiperkoagulasi) ini dianggap sebagai akibat kelainan vaskular pada penderita DM. DM juga berhubungan dengan peningkatan kadar Fibrinogen yang merupakan glikoprotein yang dapat larut dalam plasma. Fibrinogen sangat penting di berbagai proses aterotrombosis, hemostasis, agregasi trombosit, dan viskositas darah.

Peningkatan konsentrasi fibrinogen merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular pada penderita DM, selain dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Fibrinogen yang meningkat juga berkorelasi dengan pembentukan trombin yang meningkat. Kelainan pada fungsi hemostasis pada penderita DM terlihat pada peningkatan viskositas darah dan fibrinogen, karena viskositas plasma memiliki hubungan langsung dengan konsentrasi plasma total. Protein plasma utama adalah fibrinogen, globulin, dan albumin, sedangkan fibrinogen mempunyai efek positif paling besar terhadap peningkatan viskositas plasma dibandingkan dengan

globulin dan albumin. Hiperviskositas merupakan komponen penting kelainan mikrosirkulasi pada DM, sehingga pada penderita DM cenderung memiliki kadar fibrinogen yang tinggi yang berkaitan erat dengan terjadinya trombosis (Ramadhani, 2010 ; Aprijadi et al., 2014).

Pada kondisi hiperglikemia akan menimbulkan gangguan faal atau kerusakan pada endotel pembuluh darah. Pada sel endotel yang mengalami disfungsi atau kerusakan dapat menyebabkan perubahan dalam faal hemostasis yaitu peningkatan aktivitas koagulasi dan penurunan aktivitas fibrinolisis. Gangguan hemostasis ini akan mempermudah terjadinya aktivasi proses hemostasis dan menyebabkan respon koagulasi yang terjadi berlangsung secara berlebihan. Fibrinogen pada keadaan hiperglikemia akan mengalami glikosilasi, membentuk bekuan fibrin yang memiliki pori-pori yang lebih kecil dan terdiri dari serabut-serabut fibrin dengan berdiameter kecil, yang lebih resisten terhadap degradasi oleh plasmin. Keadaan ini membuat bekuan yang terbentuk menjadi lebih padat sehingga sulit dan butuh waktu yang lebih lama untuk dilarutkan dan didegradasi (Undas & Ariens, 2011 ; Ramadhani, 2010)

Hubungan kadar fibrinogen dengan hiperglikemia masih bersifat kontroversial, namun ada yang menunjukkan korelasi yang signifikan antara kadar fibrinogen dan HbA1c, data menunjukkan bahwa perbaikan gula darah akan menurunkan kadar fibrinogen (Aprijadi et al., 2014).

E. Kerangka Teori

