

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolisme yang disebabkan karena kekurangan hormon insulin. Hormon insulin dihasilkan oleh sekelompok sel beta di kelenjar pankreas dan sangat berperan dalam metabolisme glukosa dalam sel tubuh. Kadar glukosa yang tinggi dalam tubuh tidak bisa diserap semua dan tidak mengalami metabolisme dalam sel. Akibatnya akan kekurangan energi, sehingga mudah lelah dan berat badan terus menurun. Kadar glukosa yang berlebih tersebut dikeluarkan melalui ginjal dan dikeluarkan bersama urine. Gula memiliki sifat menarik air sehingga banyak urine yang keluar dan menyebabkan rasa haus.

Diabetes Melitus diartikan pula sebagai penyakit metabolisme yang termasuk dalam kelompok gula darah yang melebihi batas normal atau hiperglikemia (lebih dari 120 mg/dl atau 120 mg%). DM sering disebut penyakit gula yang tidak hanya dianggap sebagai gangguan metabolisme karbohidrat, tetapi juga menyangkut metabolisme protein dan lemak. Akibatnya DM sering menimbulkan komplikasi yang bersifat menahun (kronis), terutama pada struktur dan fungsi pembuluh darah, dan lama-lama akan menimbulkan komplikasi lain yang cukup fatal, seperti penyakit jantung, ginjal, kebutaan, aterosklerosis, bahkan sebagian tubuh bisa diamputasi (Mirza M, 2008).

2.1 Patofisiologi Diabetes Melitus

Pengolahan bahan makanan dimulai dari mulut kemudian kelambung dan selanjutnya ke usus. Saluran pencernaan makanan dipecah menjadi bahan dasar makanan karbohidrat menjadi glukosa, protein menjadi asam amino dan lemak menjadi asam lemak. Ketiga zat makanan itu akan diserap oleh usus kemudian masuk kedalam pembuluh darah dan diedarkan keseluruh tubuh untuk dipergunakan oleh organ-organ dalam tubuh sebagai bahan bakar. Bahan bakar berfungsi setelah makanan masuk kedalam sel dan diolah yang akhirnya adalah timbulnya energi yang disebut dengan proses metabolisme.

Insulin memegang peran yang sangat penting pada proses metabolisme yaitu bertugas memasukkan glukosa kedalam sel untuk selanjutnya dapat digunakan sebagai bahan bakar. Insulin adalah suatu zat atau hormon yang dikeluarkan oleh sel beta di pankreas. Insulin yang dikeluarkan oleh sel beta tadi dapat diibaratkan sebagai anak kunci yang dapat membuka pintu masuknya glukosa kedalam sel, kemudian di dalam sel glukosa itu dimetabolisme menjadi tenaga. Glukosa tidak dapat masuk kedalam karena insulin tidak aktif akibatnya glukosa akan tetap berada di dalam pembuluh darah yang artinya kadarnya di dalam meningkat dan badan akan menjadi lemah karena tidak ada sumber energi didalam sel. Keadaan diatas menjelaskan jumlah kunci yang kurang, meski anak kuncinya (insulin) banyak, tetapi karena lubang kuncinya (reseptor) kurang, maka glukosa yang masuk sel akan sedikit, sehingga akan kekurangan bahan bakar (glukosa) dan glukosa di dalam pembuluh darah meningkat (Sarwono W, 2002).

2.1.2 Tipe – Tipe Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus terdiri dari dua jenis antara lain :

1. Diabetes Mellitus Tipe I atau IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus).

Penyebab utama DM Tipe I adalah terjadinya kekurangan hormon insulin pada proses penyerapan makanan. Fungsi utama hormon insulin dalam menurunkan kadar glukosa secara alami dengan cara :

- a. Meningkatkan jumlah gula yang disimpan didalam hati.
- b. Merangsang sel-sel tubuh agar menyerap gula.
- c. Mencegah hati mengeluarkan terlalu banyak gula.

Kadar gula di dalam darah akan meningkat jika insulin berkurang. Gula dalam darah berasal dari makanan yang diolah secara kimiawi oleh hati. Gula sebagian disimpan dan sebagian lagi digunakan untuk tenaga. Fungsi hormon insulin sebagai “stabilizer” alami terhadap kadar glukosa dalam darah. Potensi terjadinya DM sangat besar sekali jika terjadi gangguan sekresi (produksi) atau gangguan pada proses penyerapan hormon insulin pada sel-sel darah.

2. Diabetes Mellitus Tipe II atau NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus)

DM Tipe I penyebab utamanya adalah dari malfungsi kelenjar pankreas, namun pada DM Tipe II gangguan utama justru terjadi pada volume reseptor (penerima) hormon insulin, yakni sel-sel darah. Dalam kondisi ini produktivitas hormon insulin bekerja dengan baik, namun tidak didukung oleh kuantitas volume reseptor yang cukup pada sel darah, keadaan ini dikenal dengan resistensi insulin.

Beberapa faktor-faktor yang memiliki peranan penting terjadinya hal tersebut yaitu obesitas, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang gerak badan (olahraga), faktor keturunan.

DM tidak menakutkan bila diketahui lebih awal. Gejala-gejala yang timbul sangat tidak baik jika dibiarkan, karena justru akan menjerumuskan kedalam komplikasi yang lebih fatal. Kondisi penderita DM berpeluang besar menjadi ketoasidosis ataupun hipoglikemia jika berlangsung menahun (Soegondo, 2004).

2.1.3 Tanda dan Gejala Diabetes Melitus

Tanda awal yang dapat diketahui bahwa seseorang menderita DM yaitu dilihat dari efek peningkatan kadar glukosa darah, dimana peningkatan kadar glukosa darah mencapai 160 – 180 mg/dl dan air seni atau urine penderita kencing manis yang mengandung gula, sehingga sering dikerubuti semut.

Ada dua tipe diabetes umum yang dikenal, yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2. Semua tipe diabetes ini memiliki tanda-tanda yang sama. Berbagai gejala yang harus diperhatikan dari diabetes, baik untuk tipe 1 dan tipe 2 yaitu selalu merasa lapar, tubuh sangat lelah, sering buang air kecil, sering merasa haus, mulut terasa kering, kulit terasa gatal, penglihatan ganda /kabur, sering terjadi infeksi, kaki mati rasa /kesemutan, berat badan menurun drastis, kurang konsentrasi, luka sulit sembuh, emosi tidak stabil, masalah pendengaran, mudah mengantuk (Ana, 2015).

2.1.4 Pengaruh Diabetes Melitus Terhadap Darah

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit yang sangat kompleks, seringkali sudah disertai dengan komplikasi mikro maupun makrovaskular. Beberapa rekomendasi terapi menyatakan bahwa penurunan kadar gula darah secara baik dan tepat mendekati nilai normal dapat menurunkan komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular. American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan nilai HbA1c < 7% dalam pencapaian kontrol glikemik yang baik dan penurunan kadar HbA1c akan lebih besar pengaruhnya terhadap resiko terjadinya komplikasi (American Diabetes Association, 2004).

HbA1c yang lebih dikenal dengan hemoglobin glikat adalah salah satu fraksi hemoglobin didalam tubuh manusia yang berikatan dengan glukosa secara enzimatik. Kadar glukosa yang berlebih akan selalu terikat didalam hemoglobin, juga dengan kadar yang tinggi. Kadar HbA1c yang terukur sekarang atau sewaktu mencerminkan kadar glukosa pada waktu 3 bulan yang lampau (sesuai dengan umur sel darah merah manusia kira-kira 100-120 hari), sehingga hal ini dapat memberikan informasi seberapa tinggi kadar glukosa pada waktu 3 bulan yang lalu. Nilai rujukan kadar HbA1c pada manusia normal yang juga ada keterikatan antara hemoglobin dengan glukosa tetapi dalam jumlah yang normal yaitu sekitar 4-6%, pada penderita DM yang diprediksi memiliki kerentanan terhadap terjadinya komplikasi adalah 8-10% (Lembar S, 2006).

Trombosit merupakan komponen darah yang berperan dalam proses pembekuan darah. Trombosit yang berperan dalam pembekuan darah ini bisa turun (trombositopenia) apabila dalam keadaan tidak normal. Penyebab trombosit

turun karena dua hal yaitu kerusakan trombosit di peredaran darah, atau kurangnya produksi trombosit di sumsum tulang.

Hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resistensi insulin yang terjadi secara berkepanjangan dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dari sistem hemostasis. Perubahan keseimbangan hemostasis ini menyebabkan penderita diabetes melitus berada dalam keadaan hiperkoagulasi (Benyamin A F, Gustaviani R, 2006).

Perubahan daya beku darah menjadi salah satu faktor utama yang berperan dalam patofisiologi terjadinya trombosis. Trombosis adalah suatu keadaan dimana terjadi pembentukan massa abnormal yang berasal dari komponen-komponen darah di dalam sistem peredaran darah. Terjadinya trombosis pada penderita DM dapat menyebabkan terjadinya trombositopenia. Trombosis menjadi salah satu penyulit yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Sekitar 80% kematian pada penderita DM disebabkan trombosis, tiga perempatnya karena komplikasi kardiovaskular (Carr ME, 2001).

2.2 Kadar Glukosa Darah

Glukosa terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen dalam hati dan otot. Kadar glukosa dipengaruhi oleh 3 macam hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas. Hormon-hormon itu adalah : insulin, glukagon, dan somatostatin.

Insulin dihasilkan oleh sel-sel β , mendominasi gambaran metabolik. Hormon ini mengatur pemakaian glukosa melalui banyak cara antara lain meningkatkan pemasukan glukosa dan kalium ke dalam sebagian besar sel, merangsang sintesis glikogen di hati dan otot, mendorong perubahan glukosa

menjadi asam-asam lemak dan trigliserida, dan meningkatkan sintesis protein, sebagian dari residu metabolisme glukosa. Secara keseluruhan, efek hormon ini adalah untuk mendorong penyimpanan energi dan meningkatkan pemakaian glukosa.

Glukagon dihasilkan oleh sel-sel α , yang berfungsi meningkatkan sintesis protein dan menstimulasi glikogenolisis (pengubahan glikogen cadangan menjadi glukosa) dalam hati, hormon ini mengembalikan efek-efek insulin.

Somatostatin dihasilkan oleh sel-sel delta, yang berfungsi menghambat sekresi glukagon dan insulin, menghambat hormon pertumbuhan dan hormon – hormon hipofisis yang mendorong sekresi tiroid dan adrenal.

Penurunan kadar glukosa darah (hipoglikemia) terjadi akibat kurang asupan makanan atau darah terlalu banyak mengandung insulin. Peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) terjadi jika insulin yang beredar tidak mencukupi atau tidak dapat berfungsi dengan baik; keadaan ini disebut diabetes mellitus. Apabila kadar glukosa plasma atau serum sewaktu sebesar ≥ 200 mg/dl, kadar glukosa plasma/serum puasa yang mencapai > 126 mg/dl, dan glukosa plasma/serum 2 jam setelah makan (post prandial) ≥ 200 mg/dl biasanya menjadi indikasi terjadinya diabetes mellitus. Kadar glukosa puasa memberikan petunjuk terbaik mengenai homeostasis glukosa keseluruhan, dan sebagian besar pengukuran rutin harus dilakukan pada sampel puasa. Keadaan-keadaan yang dapat mempengaruhi kadar glukosa (mis. diabetes mellitus, kegemukan, akromegali, penyakit hati yang parah, dsb) mencerminkan kelainan pada berbagai mekanisme pengendalian glukosa (Edi Sukarman, 2013).

2.3 Trombosit, Pembekuan Darah dan Hemostasis

2.3.1 Trombosit

Trombosit merupakan pecahan granuler sel berbentuk piringan dan tidak berinti. Keping darah pembeku ini lebih kecil dari pada sel darah merah dan sel darah putih. Trombosit mempunyai diameter 1-4 um, tak berinti, dan bila dilakukan pengecatan dengan larutan giemsa dan wright, sitoplasmanya akan berwarna biru muda dan berisi butiran merah ungu. Trombosit dibentuk dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma dari megakariosit (Guntur Bambang H, 2001).

Pembentukan trombosit diatur oleh zat humoral yang beredar dalam peredaran darah yang dinamakan trombopoitin (trombopoietik stimulin faktor). Trombosit setelah dibentuk dari sumsum tulang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah, pada keadaan normal jumlah trombosit yang beredar dalam sirkulasi darah kira-kira $250.000/\text{mm}^3$ darah dan jumlah ini berkisar antara $150.000 - 400.000/\text{mm}^3$ darah.

Gangguan pada trombosit dapat disebabkan karena gangguan dalam jumlah atau gangguan dalam fungsi. Gangguan dalam jumlah dapat dibedakan menjadi dua yaitu jumlah trombosit yang terlalu banyak (trombositosis) dan jumlah trombosit yang terlalu sedikit (trombositopenia). Gangguan yang sering dijumpai di dalam klinik yang menyebabkan perdarahan yang abnormal adalah trombositopenia. Kelainan trombosit baik dalam jumlah maupun fungsinya merupakan penyebab paling sering pada perdarahan yang lama, dengan gangguan

mekanisme pembekuan merupakan penyebab berikutnya. Sedangkan yang lainnya karena pembuluh darah.

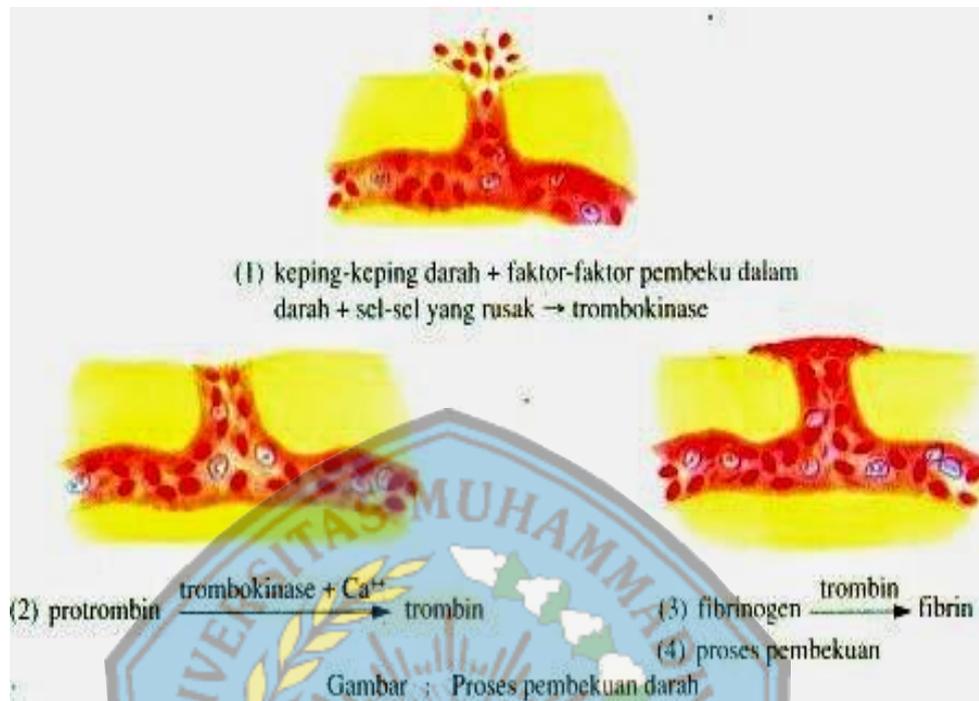
Trombosit mempunyai 3 fungsi yaitu :

- a. Menutup luka dengan jalan membentuk gumpalan trombosit pada tempat kerusakan pembuluh darah.
- b. Membentuk faktor untuk pembekuan, diantaranya trombosit faktor dan trombostenin untuk memperkuat gumpalan trombosit disamping fibrin.
- c. Mengeluarkan sitoronin untuk kontraksi pembuluh darah dan ADP untuk mempercepat pembentukan gumpalan trombosit (Darajatul A, 2002).

2.3.2 Pembekuan Darah

Pembekuan dimulai ketika keping- keping darah dan faktor- faktor lain dalam plasma darah kontak dengan permukaan yang tidak biasa, seperti pembuluh darah yang rusak atau terluka. Pada saat terjadi luka pada permukaan tubuh, komponen darah yaitu trombosit akan segera berkumpul pada bagian yang terluka dan akan menggumpal sehingga dapat menyumbat dan menutupi luka.

Proses pembekuan darah :



Sumber : www.artikelsiana.com

1. Kulit terluka menyebabkan darah keluar dari pembuluh darah. Trombosit ikut keluar juga bersama darah kemudian menyentuh permukaan – permukaan kasar dan menyebabkan trombosit pecah. Trombosit akan mengeluarkan zat (enzim) yang disebut trombokinase.
2. Trombokinase akan masuk ke dalam plasma darah dan akan mengubah protrombin menjadi enzim aktif yang disebut trombin. Perubahan tersebut dipengaruhi ion kalsium (Ca^{2+}) di dalam plasma darah. Protrombin adalah senyawa protein yang larut dalam darah yang mengandung globulin. Zat ini merupakan enzim yang belum aktif yang dibentuk oleh hati. Pembentukannya dibantu oleh vitamin K.
3. Trombin yang terbentuk akan mengubah fibrinogen menjadi benang – benang fibrin. Terbentuknya benang – benang fibrin menyebabkan luka akan tertutup

sehingga darah tidak mengalir keluar lagi. Fibrinogen adalah sejenis protein yang larut dalam darah (Asta Q, 2013).

2.3.3 Hemostasis

Hemostasis adalah mekanisme untuk menghentikan dan mencegah perdarahan. Bila terjadi luka pada pembuluh darah, akan segera terjadi vasokonstriksi pembuluh darah sehingga aliran darah ke pembuluh darah yang terluka berkurang. Kemudian trombosit akan berkumpul dan melekat pada bagian pembuluh darah yang terluka untuk membentuk sumbat trombosit. Faktor pembekuan darah yang diaktifkan akan membentuk benang- benang fibrin yang akan membuat sumbat trombosit menjadi non permeabel sehingga perdarahan dapat dihentikan.

Proses hemostasis terjadi 3 reaksi yaitu reaksi vascular berupa vasokonstriksi pembuluh darah, reaksi selular yaitu pembentukan sumbat trombosit, dan reaksi biokimiawi yaitu pembentukan fibrin. Faktor- faktor yang memegang peranan dalam proses hemostasis adalah pembuluh darah, trombosit, dan faktor pembekuan darah. Selain itu faktor lain yang juga mempengaruhi hemostasis adalah faktor ekstra vascular yaitu jaringan ikat disekitar pembuluh darah dan keadaan otot (Rakhmatul, 2013).

Proses koagulasi dapat dimulai melalui dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik (extrinsic pathway) dan jalur intrinsik (intrinsic pathway). Jalur ekstrinsik dimulai jika terjadi kerusakan vaskuler sehingga faktor jaringan (tissue factor) mengalami pemaparan terhadap komponen darah dalam sirkulasi. Faktor jaringan dengan bantuan kalsium menyebabkan aktivasi faktor VII menjadi FVIIa. Kompleks FVIIa, tissue factor dan kalsium (disebut sebagai extrinsic tenase complex) mengaktifkan faktor X menjadi FXa dan faktor IX menjadi FIXa. Jalur ekstrinsik berlangsung pendek karena dihambat oleh tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Jadi jalur ekstrinsik hanya memulai proses koagulasi, begitu terbentuk sedikit thrombin, maka thrombin akan mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa lebih lanjut, sehingga proses koagulasi dilanjutkan oleh jalur intrinsik. Jalur intrinsik dimulai dengan adanya contact activation yang melibatkan faktor XII, prekalikrein dan high molecular weight kinninogen (HMWK) yang kemudian mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa. Akhir-akhir ini peran faktor XII, HMWK dan prekalikrein dalam proses koagulasi dipertanyakan. Proses selanjutnya adalah pembentukan intrinsic tenase complex yang melibatkan FIXa, FVIIIa, posfolipid dari PF3 (trombosit factor 3) dan kalsium. Intrinsic tenase complex akan mengaktifkan faktor X menjadi FXa. Langkah berikutnya adalah pembentukan kompleks yang terdiri dari FXa, FXa, posfolipid dari PF3 serta kalsium yang disebut sebagai prothrombinase complex yang mengubah prothrombin menjadi thrombin yang selanjutnya memecah fibrinogen menjadi fibrin (Aan Sandurezu, 2011).

2.4 Waktu Pembekuan Darah

Waktu pembekuan darah adalah waktu darah mulai keluar hingga tampaknya benang-benang fibrin. Faktor yang diperlukan dalam penggumpalan darah adalah garam kalsium sel yang luka yang membebaskan trombokinase, trombin dan protrombin dan fibrin yang terbentuk dari fibrinogen. Mekanisme pembekuan darah yaitu trombosit meninggalkan pembuluh darah dan pecah maka mengeluarkan tromboplastin. Bersama-sama dengan ion Ca tromboplastin mengaktifkan protrombin menjadi trombin. Trombin adalah enzim yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin ini berfungsi menjaring sel-sel darah merah menjadi gel atau menggumpal. Kisaran waktu terjadinya pembekuan darah adalah 15 detik sampai 2 menit dan umumnya akan berakhir dalam 5 menit. Pembekuan darah dapat dicegah dengan menambahkan antikoagulan yaitu suatu zat atau obat yang digunakan untuk mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Berdasarkan penjelasan diatas, antikoagulan diperlukan untuk mencegah terbentuk dan meluasnya trombus dan emboli, maupun untuk mencegah bekunya darah diluar tubuh pada pemeriksaan laboratorium atau tranfusi. Proses pembekuan terjadi segera setelah terjadinya luka pada pembuluh darah dengan rusaknya endotelium. Pembekuan adalah suatu proses yang rumit di dalam sistem koloid darah yang memicu partikel koloidal terdispersi untuk memulai proses pembekuan dan membentuk trombus (Dsyoghi, 2010).

2.4.1 Metabolisme Pembekuan Darah

Teori yang banyak dianut untuk menerangkan proses pembekuan darah adalah teori cascade atau waterfall yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davie dan Ratnoff. Proses pembekuan darah terdiri dari serangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium. Faktor pembekuan beredar dalam darah sebagai prekursor yang akan diubah menjadi enzim bila diaktifkan. Enzim ini akan mengubah prekursor selanjutnya untuk menjadi enzim. Mula-mula faktor pembekuan darah bertindak sebagai substrat dan kemudian sebagai enzim. Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur intrinsik yang dicetuskan oleh adanya fase kontak dan pembentukan kompleks aktivator F.X. Kemudian jalur ini akan meliputi diaktifkannya F.XII, F.XI, F.IX, F.VIII, High Molecular Weight Kininogen (HMWK), Pre Kallikrein (PK), dan ion kalsium. Jalur ekstrinsik terdiri dari reaksi tunggal yaitu dengan adanya ion kalsium, faktor kallikrein dan faktor tromboplastin jaringan oleh karena adanya pembuluh darah yang luka, maka faktor VII akan teraktivasi menjadi faktor VIIa (jalur ekstrinsik), faktor IXa, ion Ca (jalur intrinsik) akan mengaktifkan faktor X menjadi Xa, serta melibatkan F.V, protrombin dan fibrinogen (Roberts HR, dkk, 2006).

Rangkaian reaksi koagulasi ini trombosit akan mengeluarkan zat (enzim) yang disebut trombokinase yang mengubah protrombin menjadi enzim aktif yang disebut trombin. Trombin yang terbentuk akan mengubah fibrinogen menjadi benang – benang fibrin yang tidak larut. Fibrin sebagai hasil akhir dari proses pembekuan darah akan menstabilkan sumbatan trombosit (Budiyanto, 2013).

2.4.2 Patofisiologi Diabetes Melitus Mempengaruhi Hemostasis

Gangguan pada sistem hemostatik dapat terjadi jauh sebelum DM terdiagnosis. Gangguan sistem hemostatik sering kali terjadi pada kondisi sindroma metabolik. Pasien DM sering disertai sindroma metabolik : hipertensi, dislipidemia, obesitas, disfungsi endotel dan faktor protrombotik yang semuanya akan memicu dan memperberat komplikasi kardiovaskuler (Tambunan KL, 2006).

Berbagai penelitian ekperimental telah membuktikan bahwa hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resisten insulin yang terjadi berkepanjangan dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dan mengurangi aktivitas antikoagulasi dari sistem hemostasis. Perubahan keseimbangan ini menyebabkan penderita diabetes melitus berada dalam keadaan hiperkoagulasi (Benyamin A F, Gustaviani R, 2006).

Virchow (1845) menyatakan bahwa perubahan daya beku darah menjadi salah satu faktor utama yang berperan dalam patofisiologi terjadinya trombosis. Darah yang mengalami hiperkoagulasi cenderung lebih mudah membeku bila mendapat stimulus koagulasi, dan bekuan yang terbentuk akan lebih sulit untuk dilarutkan (Makin A, Silverman SH, 2002).

Trombosis adalah suatu keadaan dimana terjadi pembentukan massa abnormal yang berasal dari komponen – komponen darah di dalam sistem peredaran darah (Supardiman I, 2006).

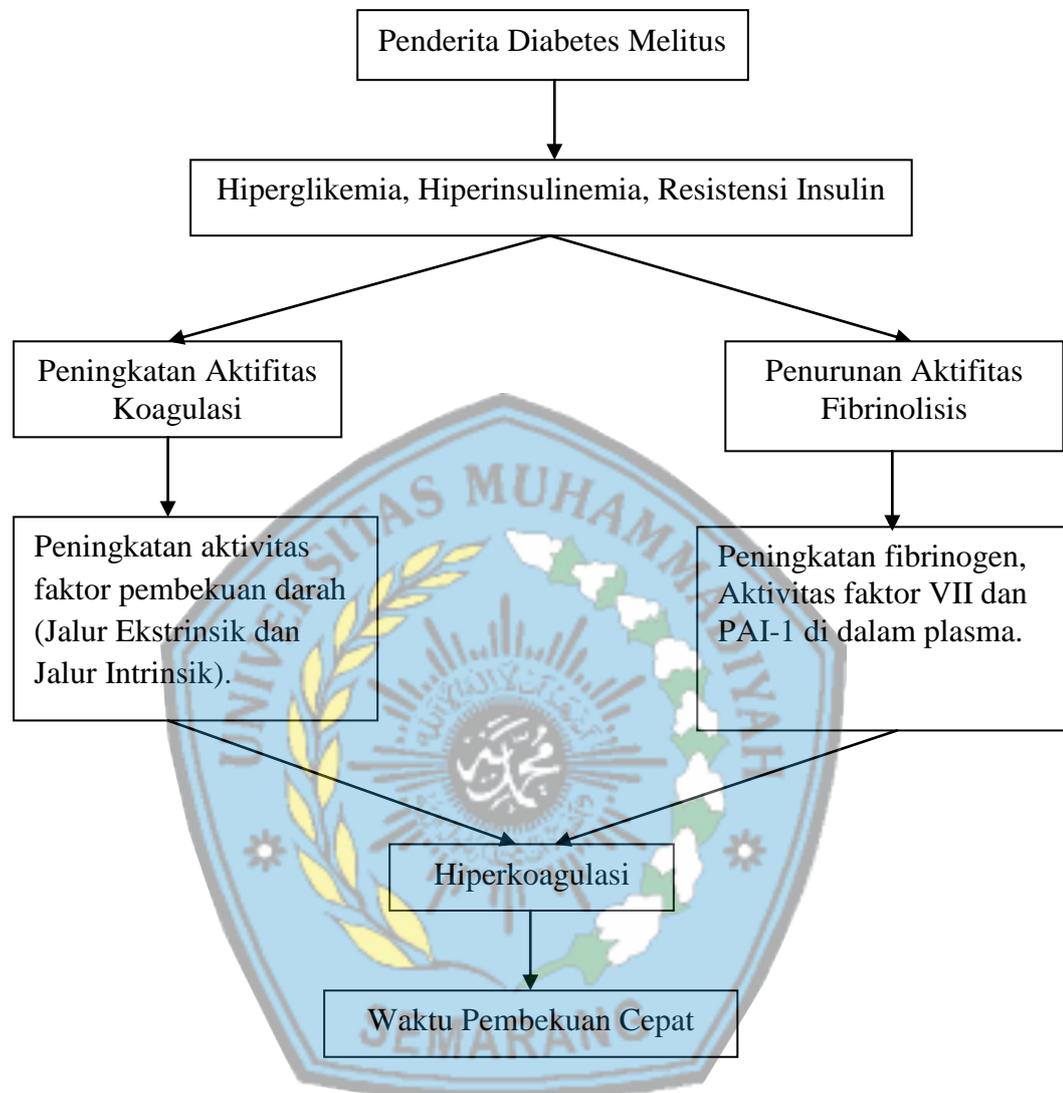
Diabetes melitus akan disertai dengan keadaan protrombotik yaitu perubahan – perubahan proses trombosis dan fibrinolisis. Kelainan ini disebabkan adanya resisten insulin terutama yang terjadi pada pasien DM Tipe 2. Peningkatan

fibrinogen serta aktivitas faktor VII dan Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1) di dalam plasma akan menyebabkan penurunan urokinase dan peningkatan agregasi trombosit. Ekspresi PAI-1 yang terjadi secara berlebihan diduga terjadi akibat pengaruh langsung dari insulin dan proinsulin. Berbagai penelitian yang dilakukan pada penderita diabetes melitus melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar dari berbagai faktor pembekuan darah yang berperan pada jalur intrinsik (prekalikrein, F VIII, F IX, F XII), maupun yang berperan pada jalur ekstrinsik (tissue faktor dan F VII).

Peningkatan viskositas darah dan fibrinogen menyebabkan fibrin pada keadaan hiperglikemia akan mengalami proses glikasi, sehingga akan menjadi fibrin yang lebih padat dan sulit untuk didegradasi (American Diabetes Association, 2003).



2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesis

Ada hubungan kadar glukosa darah dengan waktu pembekuan darah pada penderita Diabetes Melitus rawat jalan.