

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronis pada pasien DM menyebabkan komplikasi mikrovaskular seperti retinopati diabetes (kebutaan), nefropati diabetes (gagal ginjal), dan makrovaskular seperti aterosklerosis (infark miokard akut, stroke dan amputasi ekstremitas bawah). Komplikasi kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian pada DM (Sacks, 2016; Nadkarni *et al.*, 2017; Freeman, 2018; Perkeni, 2019).

Prevalensi DM meningkat di seluruh dunia. Prevalensi DM pada tahun 2019 sekitar 9,3%, dan diperkirakan meningkat menjadi 10,2% di tahun 2030, yaitu sekitar 552 juta orang. World Health Organization memprediksi peningkatan pasien DM di Indonesia dari 8,7 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Data WHO menyebutkan terdapat 1,5 juta kematian di dunia disebabkan langsung oleh diabetes pada tahun 2019 dan terdapat 5% peningkatan kematian prematur akibat diabetes pada tahun 2016 dibandingkan tahun 2010 (Sacks, 2016; Perkeni, 2019; Ghongade *et al.*, 2020).

Diabetes melitus tipe-2 merupakan klasifikasi DM yang disebabkan oleh resistensi insulin (penurunan kemampuan kerja insulin pada jaringan perifer) dan disfungsi sel beta pankreas (ketidakmampuan sel beta memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin yang terjadi). Diabetes melitus

tipe-2 mewakili sekitar 90% dari semua kasus DM. Peningkatan prevalensi DM tipe-2 diperkirakan lebih cepat dibandingkan DM tipe-1 di seluruh dunia, karena kecenderungan peningkatan obesitas dan penurunan aktivitas fisik. Komplikasi kardiovaskular menyebabkan 50-75% kematian pada DM tipe-2 dan 25% pada DM tipe-1. Berbagai faktor risiko kardiovaskular penting untuk dikenali dan memodifikasi faktor risiko tersebut jika memungkinkan dengan melakukan intervensi secara primer dan sekunder (Nadkarni *et al.*, 2017; Ghongade *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2021).

Kepustakaan menunjukkan bahwa pembentukan oklusi trombus dari ruptur plak aterosklerosis merupakan faktor pencetus paling umum pada kejadian infark miokard akut (Chen *et al.*, 2021). Pasien DM lebih berisiko untuk terjadi ruptur plak (aterosklerosis) dan pembentukan trombus. Keadaan hiperkoagulabilitas dimana trombosit lebih hiperaktif, aktivasi faktor protrombotik meningkat dan fibrinolisis yang menurun terjadi pada pasien DM tipe-2. Kelainan profil lipid yang terjadi pada pasien DM tipe-2 dapat memengaruhi fungsi jantung dan akhirnya menyebabkan komplikasi kardiovaskular (Saini *et al.*, 2016; Sobczak *et al.*, 2019; Razak *et al.*, 2019).

Gangguan koagulasi (koagulopati) dan disfungsi endotel vaskular berperan terhadap kejadian hiperkoagulabilitas pada pasien DM tipe-2. Gangguan koagulasi disebabkan perubahan kadar dan aktifitas protein koagulasi yang menyebabkan defek trombin dan kelainan molekular pada bekuan fibrin yang terbentuk. Salah satu protein koagulasi yang ditemukan meningkat pada pasien DM tipe-2 adalah fibrinogen (Agren *et al.*, 2014; Sobczak *et al.*, 2019; Ghongade *et al.*, 2020).

Fibrinogen adalah protein koagulasi utama di dalam darah. Peningkatan sintesis fibrinogen ditemukan pada pasien DM, keganasan, obesitas, infeksi dan inflamasi. Hiperglikemia kronik pada DM tipe-2 menyebabkan peningkatan pembentukan molekul *advanced glycated end products* (AGEs), menstimulasi pembentukan *reactive oxygen spesies* (ROS) dan mengaktifkan *nuclear factor kappa B* (NF-kB). Aktivasi NF-kB menyebabkan produksi sitokin proinflamasi (interleukin-6) meningkat. Peningkatan produksi sitokin proinflamasi meningkatkan sintesis fibrinogen di hepar. Hal ini menggambarkan hubungan antara inflamasi dan koagulasi. Fibrinogen sebagai penanda inflamasi berperan dalam patogenesis inflamasi, aterosklerosis, trombogenesis dan perkembangan komplikasi vaskular pada DM tipe-2 (Kosmopoulos *et al.*, 2019; Krycska *et al.*, 2021).

Keadaan hiperfibrinogenemia menimbulkan kelainan pada sistem hemostasis dan menginduksi terbentuknya lingkungan yang proinflamasi, protrombotik dan anti fibrinolitik. Hiperfibrinogenemia berpengaruh terhadap penurunan aliran darah, predisposisi trombosis dan berperan dalam aterogenesis (akumulasi fibrinogen di dinding arteri yang memungkinkan ambilan kolesterol *low density lipoprotein* /LDL ke dalam dinding arteri) (Dhawale *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2021). Beberapa penelitian mendapatkan hiperfibrinogenemia merupakan penanda yang kuat dan bersifat independen terhadap kejadian ateroklerosis. Identifikasi fibrinogen sebagai salah satu komplikasi vaskular pada pasien diabetes dapat memberikan manfaat terhadap intervensi tatalaksana pasien DM tipe-2 (Rikarni *et al.*, 2007; Kunutsor *et al.*, 2016; Ali *et al.*, 2017; Mohiuddin *et al.*, 2018; Pase *et al.*, 2018).

Kontrol glikemik merupakan sasaran dalam pengelolaan DM dan sangat penting untuk pencegahan komplikasi jangka panjang. American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan HbA1c <7% sebagai target kontrol glikemik pada pasien DM tipe-2 laki-laki dewasa atau perempuan dewasa (tidak hamil). Pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik yang buruk (HbA1c \geq 7%) terjadi peningkatan komplikasi vaskular. Hemoglobin A1c (HbA1c) merupakan marker utama kontrol glukosa darah (kontrol glikemik) pada DM. Hemoglobin A1c terbentuk dari reaksi non enzimatis antara glukosa dan sel darah merah (hemoglobin), menggambarkan keadaan rerata glukosa darah pasien dalam 8-12 minggu sebelumnya dan merupakan baku emas yang diakui secara internasional untuk pemantauan kadar glukosa darah jangka panjang (ADA, 2018; Zhao *et al.*, 2021).

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara fibrinogen dan HbA1c sebagai kontrol glikemik jangka panjang pada pasien DM tipe-2. Penelitian *cross-sectional* Nikma *et al.*, (2016) tentang kadar fibrinogen plasma pada 59 pasien DM tipe-2 di Makasar. Hasil penelitian mendapatkan peningkatan kadar fibrinogen pada pasien diabetes tidak terkontrol ($p < 0,05$). Penelitian Naik *et al.*, (2020) pada 100 pasien DM tipe-2 di India mendapatkan kelompok pasien DM tipe-2 dengan nilai HbA1c $> 6,5\%$ memiliki kadar fibrinogen ($476,23 \pm 202,04$) yang lebih tinggi ($p = 0,039$) dibandingkan pasien DM tipe-2 dengan nilai HbA1c $\leq 6,5\%$ ($373,23 \pm 178,11$).

Penelitian Ghongade *et al.*, (2020) tentang korelasi kadar fibrinogen plasma dengan status glikemik pada 108 pasien DM tipe-2 di India mendapatkan hasil korelasi positif antara HbA1c dan rerata kadar fibrinogen ($r = 0,782$, $p = 0,001$).

Penelitian *case control* Razak *et al.*, (2019) tentang pemeriksaan fibrinogen plasma pada 50 pasien DM tipe-2 di Irak mendapatkan korelasi positif ($r=0,497$, $p<0,001$) antara kadar fibrinogen dan HbA1c pada pasien DM tipe-2.

Penelitian yang menyatakan tidak ditemukan hubungan antara kadar fibrinogen dengan HbA1c pada pasien DM tipe-2 adalah penelitian Ali *et al.*, (2017) tentang evaluasi kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 di Sudan. Penelitian ini menemukan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar fibrinogen plasma dan HbA1c ($r=0,1$; $p=0,3$), namun mendapatkan adanya korelasi antara kadar fibrinogen dan durasi pasien menderita DM tipe-2.

Pemeriksaan laboratorium yang mengidentifikasi keadaan protrombosis dan risiko aterosklerosis penting dilakukan untuk intervensi dalam tatalaksana pasien DM tipe-2. Pemeriksaan fibrinogen mengidentifikasi adanya kadar fibrinogen plasma yang jika jumlahnya meningkat di dalam plasma bersifat protrombotik, proinflamatori, dan anti fibrinolitik. Pemeriksaan HbA1c menggambarkan keadaan kontrol glikemik pada pasien DM tipe-2, yang jika kontrol glikemik buruk ($HbA1c \geq 7\%$) dapat menyebabkan risiko kejadian kardiovaskular. Peneliti tertarik untuk meneliti parameter fibrinogen agar dapat dimanfaatkan secara optimal terutama untuk pasien DM tipe-2 dengan melakukan penelitian menganalisis hubungan antara kadar fibrinogen plasma dengan kontrol glikemik pada pasien DM tipe-2 di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

1.2 Rumusan Masalah

Masalah penelitian dirumuskan berdasarkan uraian pada latar belakang, yaitu sebagai berikut:

1. Berapakah kadar fibrinogen plasma dan HbA1c pada pasien DM tipe-2 di RSUP. Dr. M. Djamil ?
2. Berapakah kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik dan buruk di RSUP. Dr. M. Djamil ?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar fibrinogen plasma antara pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik dan buruk ?
4. Apakah terdapat korelasi antara fibrinogen plasma dengan HbA1c pada pasien DM tipe-2 ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar fibrinogen plasma dengan kontrol glikemik pada pasien DM tipe-2 di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar fibrinogen plasma dan HbA1c pada pasien DM tipe-2 di RSUP. Dr. M. Djamil.
2. Mengetahui kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik dan buruk di RSUP. Dr. M. Djamil.
3. Menganalisis perbedaan kadar fibrinogen plasma pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik dan buruk.
4. Menganalisis korelasi antara kadar fibrinogen plasma dengan HbA1c pada pasien DM tipe-2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Memberikan data dasar untuk penelitian lanjutan tentang kadar fibrinogen plasma dengan kontrol glikemik serta hubungan keduanya pada pasien DM tipe-2 di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

1.4.2 Bagi Klinisi

Memberikan informasi bagi klinisi tentang hubungan fibrinogen dengan kontrol glikemik pada pasien DM tipe-2, yang dapat digunakan untuk penatalaksanaan DM tipe-2 yang lebih baik.

