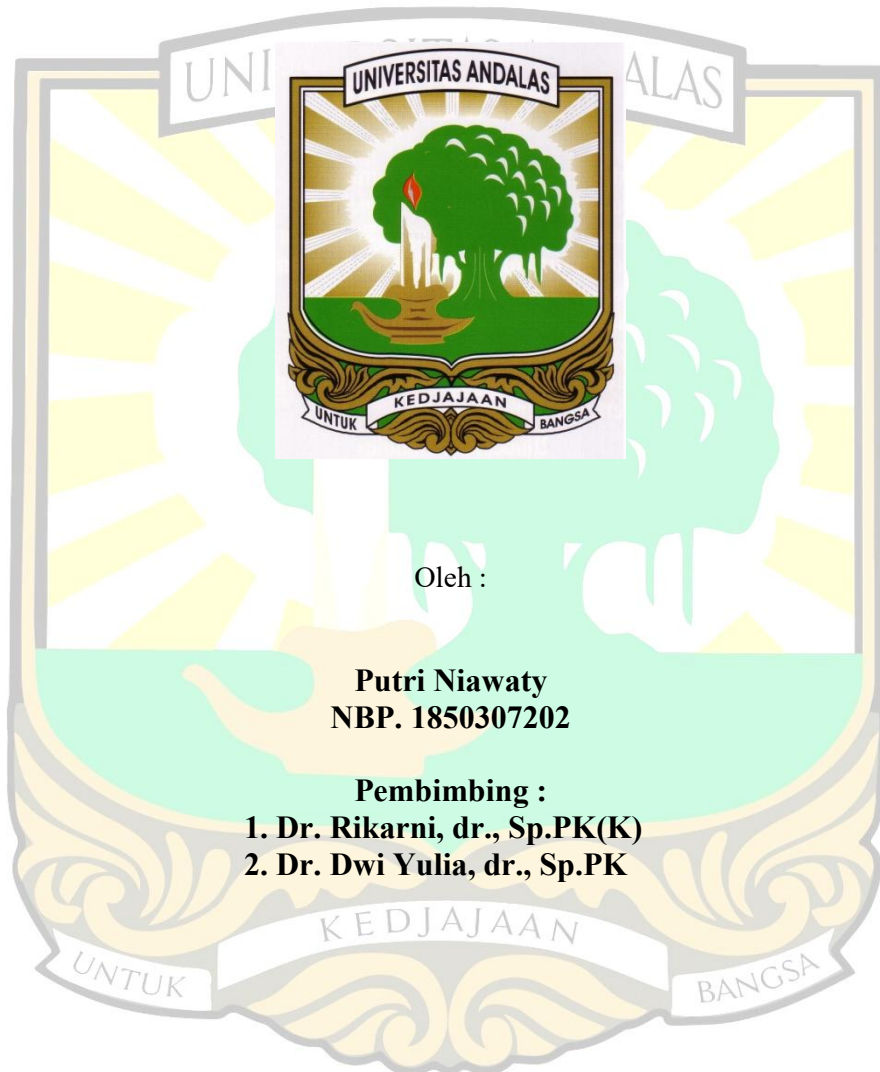


Tesis

**HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA DENGAN  
KONTROL GLIKEMIK PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE-2**



Oleh :

**Putri Niawaty  
NBP. 1850307202**

**Pembimbing :**

- 1. Dr. Rikarni, dr., Sp.PK(K)**
- 2. Dr. Dwi Yulia, dr., Sp.PK**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 PATOLOGI KLINIK  
FK UNAND / RSUP Dr. M. DJAMIL  
PADANG  
2022**



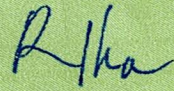

**HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA DENGAN  
KONTROL GLIKEMIK PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE-2**

Oleh :

**Putri Niawaty**

**Tesis ini diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter  
Spesialis Patologi Klinik Program Pendidikan Dokter Spesialis 1**

**Menyetujui:**

<b>Pembimbing I</b>	<b>Dr. Rikarni, dr., Sp.PK(K)</b>	
<b>Pembimbing II</b>	<b>Dr. Dwi Yulia, dr., Sp.PK</b>	



**HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA DENGAN  
KONTROL GLIKEMIK PADA PASIEN  
DIABETES MELITUS TIPE-2**

Oleh :

**Putri Niawaty**

**Tesis ini diajukan untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter  
Spesialis Patologi Klinik Program Pendidikan Dokter Spesialis 1**

**Telah disetujui oleh Tim Pembimbing pada  
tanggal tertera seperti dibawah ini**

**Padang, 15 Agustus 2022**

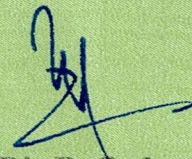
**Menyetujui**

**Kepala Departemen Patologi Klinik  
dan Kedokteran Laboratorium**



**Syofiati, dr., SpPK  
NIP. 196205171990032003**

**Ketua Program Studi Patologi Klinik**



**Dr. Zelly Dia Rofinda, dr., SpPK(K)  
NIP. 197210151999032002**



## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini Saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan doktor), baik di Universitas Andalas maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, dengan arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan jika dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Padang, Agustus 2022

Yang menyatakan,



Putri Niawaty



## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Dengan nama Allah SWT yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, puji syukur kehadiran Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Sholawat dan salam kepada Rasulullah Muhammad SAW yang telah menjadi tauladan bagi umatnya. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penulis menyadari bahwa tesis ini hanya dapat diselesaikan dengan bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, untuk itu penulis sampaikan rasa hormat yang tulus dan ucapan terima kasih kepada:

Kepada Rektor Universitas Andalas Prof. Dr. Yuliandri, SH, MH.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang terdahulu, Prof. Dr. Wirisma Arif Harahap, dr., Sp.B(Onk), Dr. Rika Susanti, dr., Sp.FM(K), dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Dr. Afriwardi, dr., SH, Sp.KO, MA, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Universitas Andalas.

Kepada Direktur RSUP Dr. M. Djamil Padang, Dr. Yusirwan Yusuf, dr., MARS, Sp.B, Sp.BA(K) atas kesempatan yang diberikan dalam menggunakan fasilitas rumah sakit selama menjadi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Ketua Tim Koordinasi Pelaksana PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Andalas terdahulu, Prof. Dr. Eva Decroli, dr., Sp.PD(KEMD), FINASIM, dan Ketua Tim Koordinasi Pelaksana PPDS sekarang, dr. Irvan

Medison, Sp.P(K), FISR atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjadi PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Kepada yang terhormat Dr. Efrida, dr., Sp.PK(K), M.Kes, Ketua Bagian Patologi Klinik terdahulu, Konsultan Patologi Klinik, dan Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Syofiati, dr., Sp.PK sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas bimbingan, arahan, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Dr. Zelly Dia Rofinda, dr., Sp.PK(K) sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinik dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada yang terhormat Prof. Dr. Ellyza Nasrul, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar, Konsultan Patologi Klinik dan Pembimbing Akademik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan,

arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Prof. Rismawati Yaswir, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan, dorongan semangat, dan ide-ide selama penulis menjalani pendidikan hingga tesis ini dapat diselesaikan.

Kepada yang terhormat Prof. Hanifah Maani, dr., Sp.PK(K) sebagai Guru Besar dan Konsultan Patologi Klinik, terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat H. Lillah, dr., Sp.PK(K) (alm) sebagai staf pengajar dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Dr. Rikarni, dr., Sp.PK(K) sebagai staf pengajar dan Konsultan Patologi Klinik yang telah berkenan menjadi Pembimbing I dalam penyusunan tesis ini. Terima kasih atas ilmu, bimbingan, arahan, nasehat, dan

motivasi selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Deswita Sari, dr., Sp.PK sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral yang telah membantu, memberikan saran dan menyediakan fasilitas yang dibutuhkan kepada penulis selama melakukan penelitian serta arahan selama penulis menjalani pendidikan hingga tesis ini dapat diselesaikan.

Kepada yang terhormat Desywar, dr., Sp.PK, MARS sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik dan staf pengajar Patologi Klinik. Terima kasih untuk motivasi, saran, arahan, dan dukungan selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Husni, dr., Sp.PK(K) sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik yang terdahulu dan Konsultan Patologi Klinik. Terima kasih atas bimbingan akademik, ilmu, motivasi, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Kepada yang terhormat Dr Dwi Yulia, dr., Sp.PK sebagai staf pengajar yang telah berkenan menjadi Pembimbing II. Terima kasih atas bantuan, saran dan asupan untuk kesempurnaan tesis ini. Terima kasih atas ilmu, motivasi, dan dorongan semangat selama penulis menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penghargaan, rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada semua guru penulis di Bagian Patologi Klinik yaitu Eugeny Alia, dr. Sp.PK, Desiekawati, dr., Sp.PK, Tuty Prihandani, dr., Sp.PK, Elfira Yusri, dr., Sp.PK(K), Yoshie Anto Chicamy, dr., Sp.PK, Nanda Oktavia, dr., Sp.PK, Dr. Almurdi, DMM, M.Kes, Dra. Dian Pertiwi, MS atas motivasi, saran, arahan, dan dukungan selama penulis



menjalani pendidikan. Terimakasih atas keikhlasan meluangkan waktu memberikan ilmu dan bimbingan dalam mempelajari ilmu Patologi Klinik. Aziz Djamal, dr., MSc, DTM&H, Sp.MK terima kasih atas bimbingannya terutama dalam mempelajari Mikrobiologi. Terima kasih atas ilmu dan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan dan kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan ilmu di tengah kesibukan Ibu dan Bapak.

Penghargaan dan ucapan terima kasih kepada: Dr. Mayetti, dr., Sp.A(K), atas kesempatan dan bimbingannya selama menjalani stase Ilmu Kesehatan Anak. Widyawarman., dr., beserta seluruh staf atas bimbingannya selama penulis menjalani stase Palang Merah Indonesia Kota Padang. Kepada Prof. Dr. Hardisman Dasman, M.HID., Dr.PH., FRSPH sebagai pembimbing statistik yang telah membantu metodologi dan statistik penelitian ini.

Terima kasih kepada seluruh analis kesehatan dan karyawan/i Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan ini.

Kepada suami Andri Widodo, S.STP, MM yang setia mendampingi dalam suka dan duka. Suami, sahabat, dan penyemangat terbaik yang selalu bersedia mendengarkan segala keluhan, terima kasih atas segala cinta, pengertian, kekuatan, kesabaran, dan pengorbanan tiada batas yang telah diberikan. Mohon maaf atas segala kewajiban yang belum terpenuhi seutuhnya. Kepada dua anakku tersayang Muhammad Fathih Aditya dan Muhammad Rayyan Alfarezel sebagai penyemangat terbesar dalam menyelesaikan pendidikan ini. Terima kasih atas pengertian dan kesabarannya. Peluk cium dan maaf untuk semua perhatian dan waktu yang terabaikan selama bunda menjalani pendidikan.



Kepada kedua orang tua Bapak Ir. Sentot Djoko Prayitno, MM dan Ibu Ir. Asniati serta Papa Saenawi (alm) dan Mama Aniati, terima kasih atas segala pengorbanan, pemberi dorongan semangat, bantuan moril dan materil, serta doa yang tak pernah putus sehingga menjadi kekuatan terbesar ananda dalam menjalani pendidikan ini.

Ucapan terima kasih kepada rekan-rekan PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, terkhusus kepada teman seangkatan Juli 2018 dr. Rachmi Fadillah yang telah menjadi teman dalam suka dan duka selama menjalani masa pendidikan Patologi Klinik.

Kepada Yumi Oktaviani, dr., sebagai *chief* residen dan Umar Syarif, dr., sebagai wakil *chief* yang telah membantu selama penulis menjadi PPDS. Terimakasih kepada kakak, adik, dan seluruh teman-teman PPDS (Rama, dr., Sp.PK, Hesty, dr., SpPK, Desta, dr., Sp.PK., Sri, dr., Sp.PK, Eka, dr., Sp.PK, Suci dr., Sp.PK, Maudy, dr., Sp.PK, Fiona, dr., Sp.PK, Isphandra, dr., Sp.PK, Kartika Aulia, dr., SpPK, Dian Eka, dr., Sp.PK, Agri dr., SpPK, Syarifah dr., SpPK, Jesi dr., SpPK, Ratih dr., Dian Jenova dr., Febrita dr., yang telah membantu dan memberikan beragam kenangan selama penulis menjalani pendidikan.

Ucapan terimakasih juga kepada Hevrina dr., Harika dr., Mulyanti dr., Yessi dr., Fransesia dr., Nissa dr., Tri dr., Raisa dr., Umar dr., Herpika dr., Hessa dr., Elsa dr., Endang dr., Popy dr., Putri Satriany dr., Wulan dr., Fhany dr., Ayu dr., Nitri dr., Doan dr., Suryo dr., Dila dr., Ami dr., Hedo dr., Nurul dr., Wella dr., Reni dr., Dyni dr., Rara dr., Hafni dr., Vania dr., Shinta dr., Khaula dr., Satria dr., Wawan dr., Kenny dr., Silma dr., Lili dr., Vici dr., Dina dr., yang telah membantu dan memberikan beragam kenangan selama penulis menjalani pendidikan.



Terima kasih kepada seluruh subjek penelitian atas kerelaannya ikut dalam penelitian ini. Semoga pengorbanan tersebut mendapat pahala dari Allah SWT dan menjadi sumbangan berharga bagi ilmu pengetahuan. Akhir kata mohon maaf bila ada kekhilafan dan kesalahan yang kurang berkenan di hati, semoga tesis ini dapat memberi manfaat bagi kita semua. Amiin. Wassalamualaikum.





# HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA DENGAN KONTROL GLIKEMIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE-2

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Fibrinogen adalah protein koagulasi utama di dalam darah dan penanda inflamasi. Hiperfibrinogenemia pada pasien diabetes melitus tipe-2 (DM tipe-2) dapat menimbulkan kelainan pada sistem hemostasis, menginduksi proinflamasi, protrombotik dan aterogenesis serta perkembangan komplikasi kardiovaskular. Pemeriksaan fibrinogen dapat digunakan mengidentifikasi keadaan protrombosis dan risiko aterosklerosis pasien DM tipe-2. Pemeriksaan HbA1c menggambarkan keadaan kontrol glikemik jangka panjang pada pasien DM tipe-2, yang jika kontrol glikemik baik ( $HbA1c < 7\%$ ) akan menurunkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular.

**Tujuan:** Penelitian ini untuk menganalisis hubungan antara kadar fibrinogen plasma dengan kontrol glikemik pada pasien DM tipe-2 di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

**Metode:** Penelitian analitik potong lintang dilakukan pada 85 pasien DM tipe-2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang mulai bulan November 2021 sampai Agustus 2022. Pemeriksaan kadar fibrinogen menggunakan metode *clotting assay (claus method)*. Pemeriksaan HbA1c menggunakan metode *boronate affinity* untuk menentukan kontrol glikemik baik ( $HbA1c < 7\%$ ) atau buruk ( $HbA1c \geq 7\%$ ) pada pasien DM tipe-2. Analisis bivariat menggunakan uji Mann-Whitney dan korelasi Spearman untuk menganalisis hubungan kadar fibrinogen dengan kontrol glikemik.

**Hasil :** Rerata usia subjek penelitian yaitu 56,06(7,64) tahun, dengan laki-laki sebanyak 56% dan perempuan sebanyak 43,5%. Median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 adalah 349,9(237,5-636,1) mg/dL. Median HbA1c pada pasien DM tipe-2 adalah 7,2(5,4-12,3)%. Median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 332,0(237,5-530,1) mg/dL. Median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik buruk 368,0(305,1-636,1) mg/dL. Analisis bivariat menunjukkan perbedaan bermakna kadar fibrinogen antara pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik dan buruk ( $p=0,002$ ). Kadar fibrinogen memiliki korelasi sedang dan bermakna dengan HbA1c pada pasien DM tipe-2 ( $r=0,456, p<0,05$ ).

**Simpulan:** Hasil penelitian ini memperlihatkan hubungan kadar fibrinogen dengan kontrol glikemik pada pasien DM tipe-2.

**Kata Kunci:** fibrinogen, HbA1c, diabetes melitus tipe-2.



## ASSOCIATION BETWEEN FIBRINOGEN LEVEL WITH GLYCEMIC CONTROL IN TYPE-2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

### ABSTRACT

**Background:** Fibrinogen is a main coagulation protein in the blood and marker of inflammation. Hyperfibrinogenemia in type-2 diabetes mellitus (type-2 DM) patients can cause abnormalities in hemostasis system, induces the proinflammatory, prothrombotic and atherogenesis as well as the development of cardiovascular complications. Fibrinogen test can be used to identify the state of prothrombosis and the risk of atherosclerosis in type-2 DM. Hemoglobin A1c test describes the state of long term glycemic control in type-2 DM patients, which if good glycemic control (HbA1c<7%) will reduce macrovascular and microvascular complication.

**Aims:** This study to analyze the association between plasma fibrinogen levels and glycemic control in type 2 DM patient at Dr. M. Djamil Padang Hospital.

**Methods:** A cross-sectional analytical study at 85 type-2 DM patient who meet inclusion and exclusion criteria at Central Laboratory Installation of Dr. M. Djamil Padang Hospital from November 2021 to August 2022. Fibrinogen level was measured by clotting assay (claus method). Hemoglobin A1c test using boronate affinity method to determine glycemic control, good (HbA1c<7%) or poor (HbA1c≥7%) in type-2 DM patient. Bivariate analysis used Mann-Whitney test and Spearman correlation to analyzed association between fibrinogen levels with glycemic control.

**Results:** Mean age of subjects was 56.06(7.64) years, with 56% male and 43.5% female. Median fibrinogen level in type 2 DM patients was 349.9(237.5-636.1) mg/dL. Median HbA1c in type-2 DM patients was 7.2(5.4-12.3)%. Median fibrinogen level in type-2 DM with good glycemic control was 332.0(237.5-530.1) mg/dL Median fibrinogen level in type-2 DM with poor glycemic control was 368.0(305.1-636.1) mg/dL. Bivariate analysis showed significant difference between fibrinogen levels in type 2 DM patients with good and poor glycemic control ( $p=0.002$ ). Fibrinogen level had moderate significant correlation between fibrinogen levels with HbA1c in type-2 DM patients ( $r=0.456$ ,  $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The result of this study shows an association between fibrinogen and glycemic control in type 2 DM patients.

**Keywords:** fibrinogen, HbA1c, type-2 diabetes mellitus



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>LEMBAR PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>ABSTRAK</b> .....	xii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiv
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xviii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xix
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan.....	7
1.4.2 Bagi Klinisi.....	7
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
2.1 Diabetes Melitus Tipe-2.....	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Epidemiologi.....	8
2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan Etiologi.....	9
2.1.4 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe-2.....	9
2.1.5 Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus.....	12
2.1.6 Komplikasi Kronik Diabetes Melitus.....	13
2.2 Hemoglobin A1c.....	14
2.2.1 Definisi.....	14
2.2.2 Biologi.....	14
2.2.3 Hemoglobin A1c sebagai Monitoring Diabetes Melitus tipe-2.....	15
2.3 Fibrinogen.....	17
2.3.1 Definisi.....	17
2.3.2 Biologi.....	18
2.3.3 Fisiologis Fibrinogen.....	18
2.3.4 Fibrinogen dan Diabetes Melitus tipe-2.....	19
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN</b> .....	24
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian.....	24
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian.....	25
3.3 Hipotesis Penelitian.....	26
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b> .....	27
4.1 Desain Penelitian.....	27
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	27
4.3.1 Populasi Penelitian.....	27



4.3.2	Sampel Penelitian.....	27
4.3.2.1	Besar Sampel.....	28
4.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel.....	29
4.4	Alur Penelitian.....	29
4.5	Definisi Operasional.....	29
4.6	Prosedur Kerja.....	31
4.6.1	Pemeriksaan Pendahuluan.....	31
4.6.2	Pemeriksaan HbA1c.....	31
4.6.2.1	Prinsip.....	31
4.6.2.2	Pra Analitik.....	32
4.6.2.3	Analitik.....	32
4.6.2.4	Paska Analitik.....	32
4.6.3	Pemeriksaan Fibrinogen.....	32
4.6.3.1	Prinsip Pemeriksaan.....	32
4.6.3.2	Pra Analitik.....	32
4.6.3.3	Analitik.....	33
4.6.3.4	Paska Analitik.....	33
4.7	Pengolahan dan Analisis Data.....	33
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>35</b>
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	35
5.2	Hasil Pemeriksaan Kadar Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2.....	36
5.3	Perbedaan Kadar Fibrinogen pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Buruk.....	36
5.4	Korelasi antara Fibrinogen dengan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2.....	37
<b>BAB 6</b>	<b>PEMBAHASAN.....</b>	<b>39</b>
6.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	39
6.2	Hasil Pemeriksaan Kadar Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2.....	40
6.3	Perbedaan Kadar Fibrinogen pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Buruk.....	43
6.4	Korelasi antara Fibrinogen dengan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2.....	46
6.5	Keterbatasan Penelitian.....	47
<b>BAB 7</b>	<b>SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>48</b>
7.1	Simpulan.....	48
7.2	Saran.....	48

**DAFTAR PUSTAKA**  
**LAMPIRAN**

## DAFTAR GAMBAR

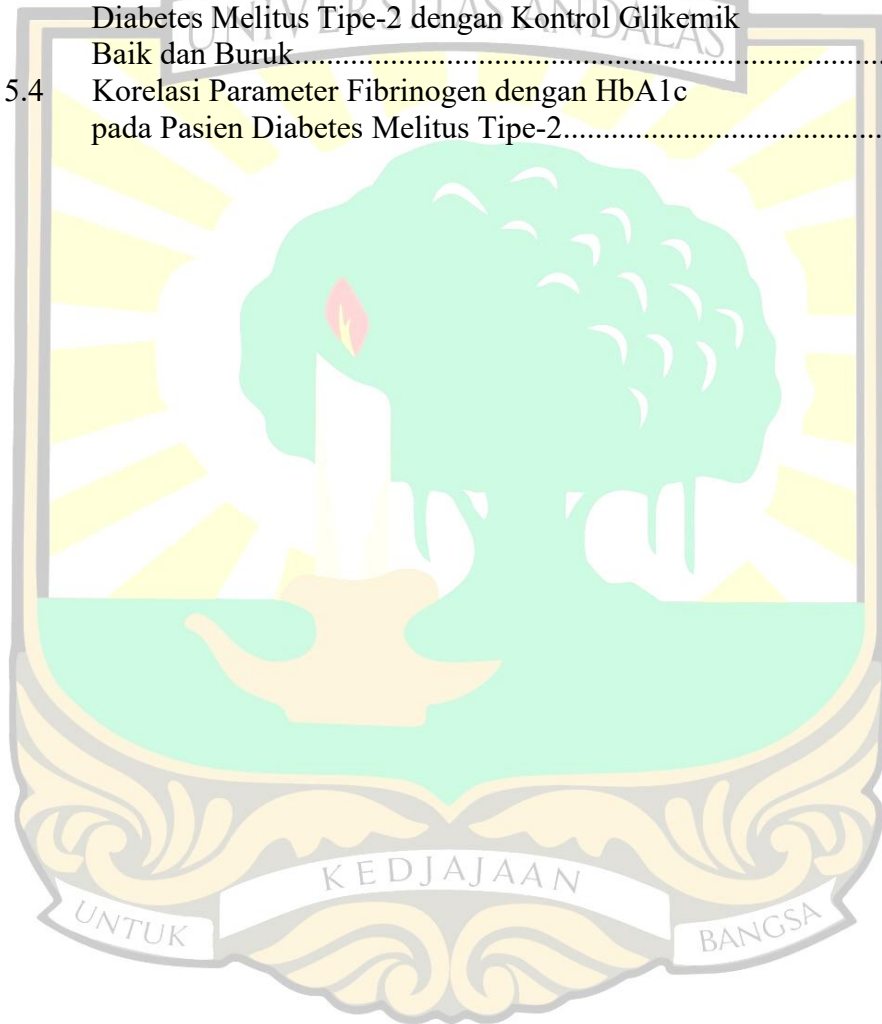
	Halaman
Gambar 2.1 <i>The Engregious Eleven</i> .....	11
Gambar 2.2 Pembentukan HbA1c.....	15
Gambar 2.3 Struktur Fibrinogen.....	18
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	24
Gambar 4.1 Alur penelitian.....	29
Gambar 5.1 Diagram Tebar Korelasi Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 .....	38



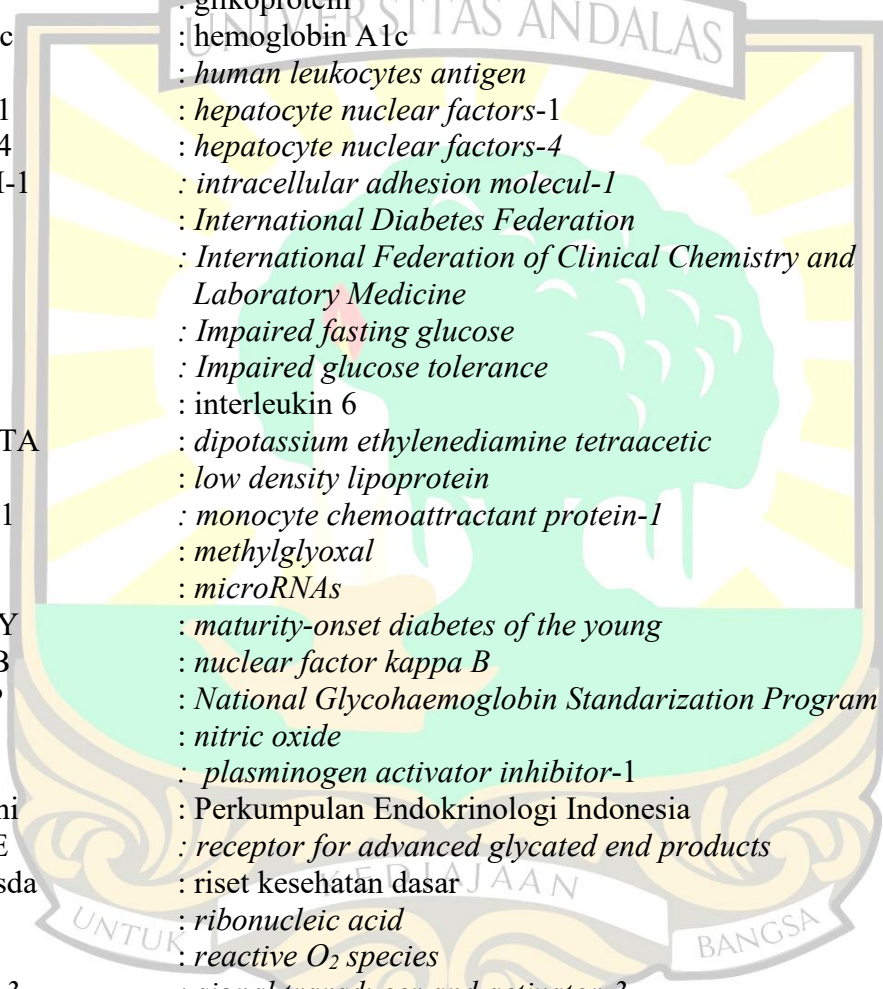


## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Etiologi..... 9
Tabel 2.2	Diagnosis Prediabetes dan Diabetes Melitus..... 13
Tabel 5.1	Karakteristik Subjek Penelitian..... 34
Tabel 5.2	Rerata Kadar Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2..... 35
Tabel 5.3	Perbedaan Kadar Fibrinogen pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Buruk..... 35
Tabel 5.4	Korelasi Parameter Fibrinogen dengan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2..... 36



## DAFTAR SINGKATAN

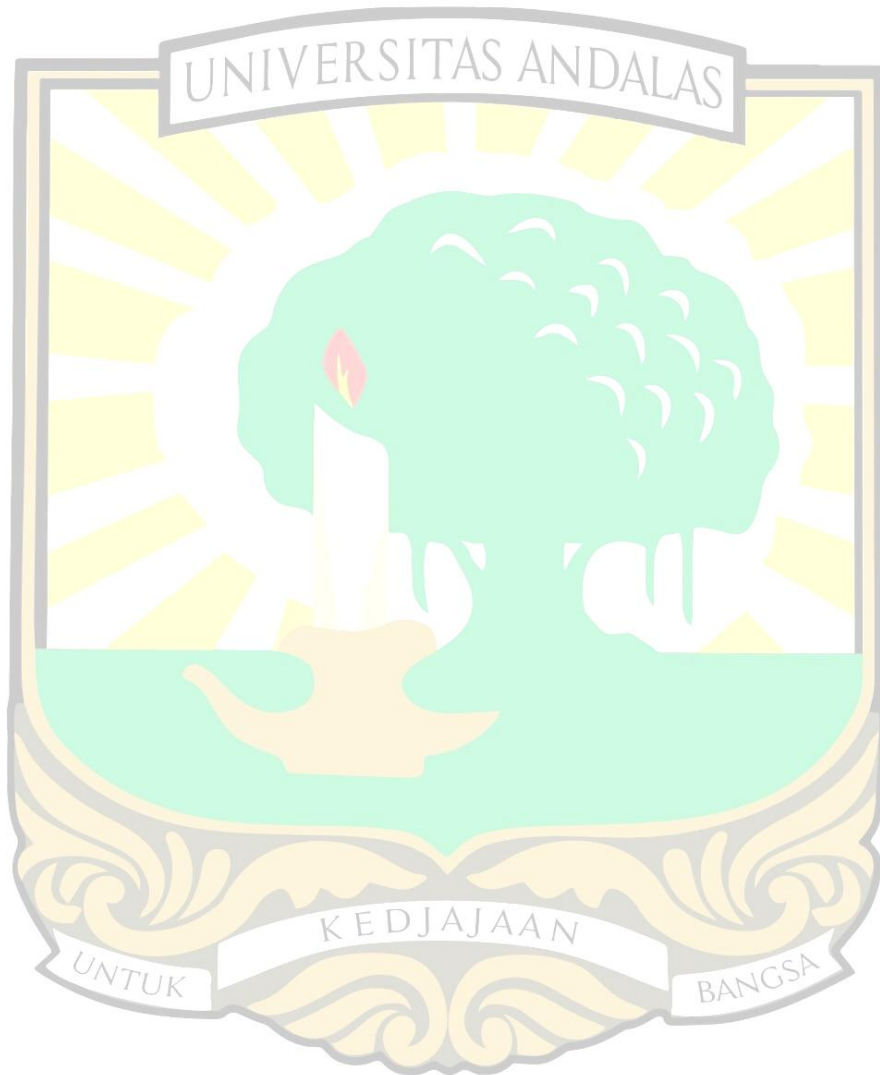


ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGEs	: <i>advanced glycated end products</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
eAG	: <i>estimated average glucose</i>
DM	: <i>diabetes melitus</i>
DCCT	: <i>Diabetes Control and Complication Trial</i>
FDP	: <i>Fibrin degradation product</i>
GP	: <i>glikoprotein</i>
HbA1c	: <i>hemoglobin A1c</i>
HLA	: <i>human leukocytes antigen</i>
HNF-1	: <i>hepatocyte nuclear factors-1</i>
HNF-4	: <i>hepatocyte nuclear factors-4</i>
ICAM-1	: <i>intracellular adhesion molecul-1</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IFCC	: <i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>
IFG	: <i>Impaired fasting glucose</i>
IGT	: <i>Impaired glucose tolerance</i>
IL-6	: <i>interleukin 6</i>
K <sub>2</sub> EDTA	: <i>dipotassium ethylenediamine tetraacetic</i>
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
MCP-1	: <i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MGO	: <i>methylglyoxal</i>
MiR	: <i>microRNAs</i>
MODY	: <i>maturity-onset diabetes of the young</i>
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa B</i>
NGSP	: <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
PAI-1	: <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>
Perkeni	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
RAGE	: <i>receptor for advanced glycated end products</i>
Riskesda	: <i>riset kesehatan dasar</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>reactive O<sub>2</sub> species</i>
STAT-3	: <i>signal transducer and activator-3</i>
TGT	: <i>toleransi glukosa terganggu</i>
TNF-α	: <i>Tumor necrotizing factor alpha</i>
TTGO	: <i>tes toleransi glukosa oral</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Keterangan Lolos Kaji Etik
Lampiran 2	Uji Ketelitian Pemeriksaan HbA1c dan Fibrinogen
Lampiran 3	Statistik Penelitian
Lampiran 4	Organisasi Penelitian
Lampiran 5	Surat Pernyataan
Lampiran 6	Data Penelitian
Lampiran 7	Curriculum Vitae



# 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.

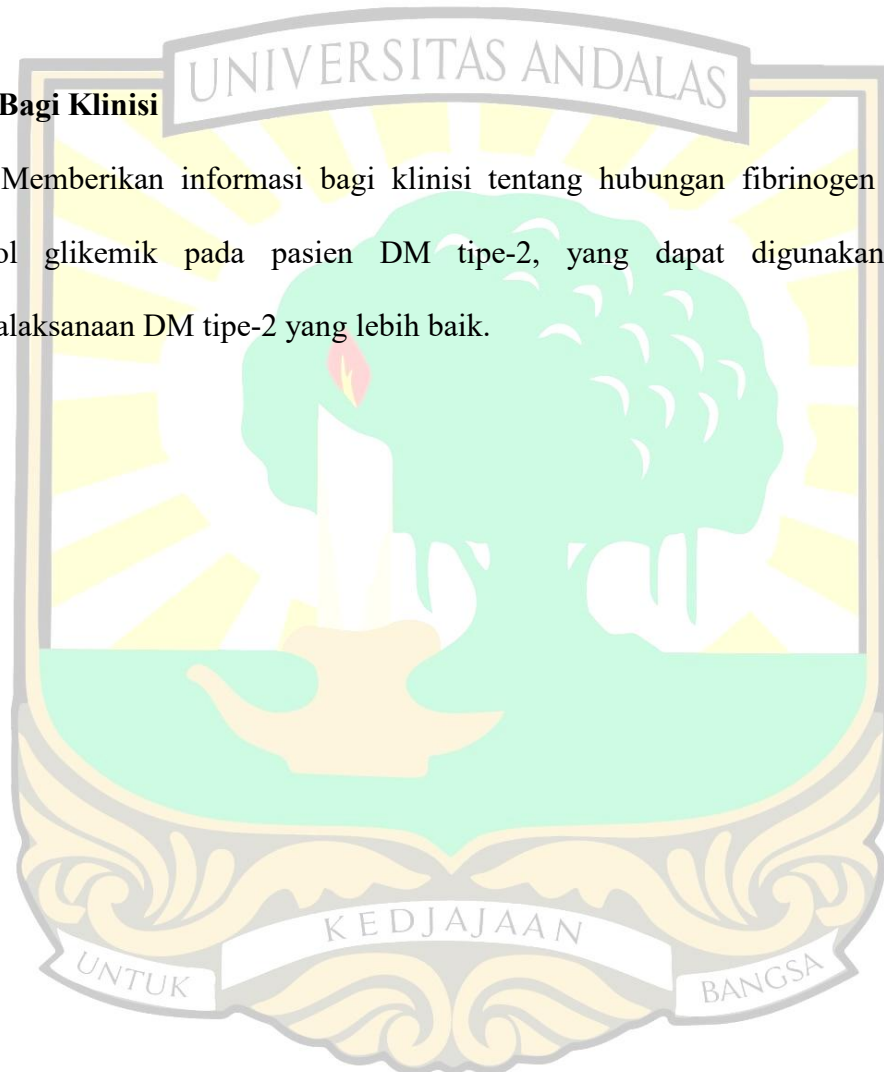
## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **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.





## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus Tipe-2**

##### **2.1.1 Definisi**

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Diabetes melitus adalah kelainan yang bersifat kronis ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak yang disebabkan defisiensi insulin baik absolut (DM tipe-1) dan atau relatif (DM tipe-2) (Freeman, 2018, Perkeni, 2019).

Diabetes melitus tipe-2 merupakan klasifikasi DM yang disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama, resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Diabetes melitus tipe-2 dalam perkembangannya dapat menyebabkan komplikasi mikrovaskular seperti retinopati diabetes, nefropati diabetes, dan makrovaskular seperti aterosklerosis (Sacks, 2016; Freeman, 2018).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

DM tipe-2 mewakili sekitar 90% dari semua kasus diabetes. Prevalensi DM pada tahun 2019 sekitar 9,3%, dan diperkirakan meningkat menjadi 10,2% di tahun 2030, yaitu sekitar 552 juta orang (Sacks, 2016; Ghongade, 2020).

World Health Organization (WHO) memprediksi adanya peningkatan pasien DM di Indonesia dari 8,7 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, prevalensi penderita DM di Indonesia mengalami peningkatan menjadi 8,5%. Laporan International

Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2017 menyatakan Indonesia sebagai negara peringkat ke-6 dengan jumlah penderita DM, mencapai 10,3 juta. Prediksi IDF akan terjadi peningkatan jumlah pasien DM menjadi 16,7 juta pada tahun 2045 (Ogurtsova *et al.*, 2017; Kemenkes RI, 2019; Perkeni, 2019).

### 2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus berdasarkan Etiologi

American Diabetes Association (ADA) dan World Health Organization *guidelines*, merekomendasikan klasifikasi DM sebagai berikut (Sacks, 2016; Perkeni, 2019):

**Tabel 2. 1. Klasifikasi Diabetes Melitus Berdasarkan Etiologi**

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoimun</li> <li>- Idiopatik</li> </ul>
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes melitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trisemester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity-onset diabetes of the young</i> (MODY).</li> <li>- Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis).</li> <li>- Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya menggunakan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi ginjal).</li> </ul>

(Perkeni, 2019)

### 2.1.4 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe-2

Diabetes melitus tipe-2 merupakan kelainan yang bersifat heterogen dan progresif, dengan kondisi metabolik berupa hiperglikemia yang disebabkan kelainan sekresi insulin dan/atau kerja insulin. Faktor predisposisi seperti faktor genetik dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain menyebabkan kelainan metabolik pada DM tipe-2 (Garcia *et al.*, 2020).



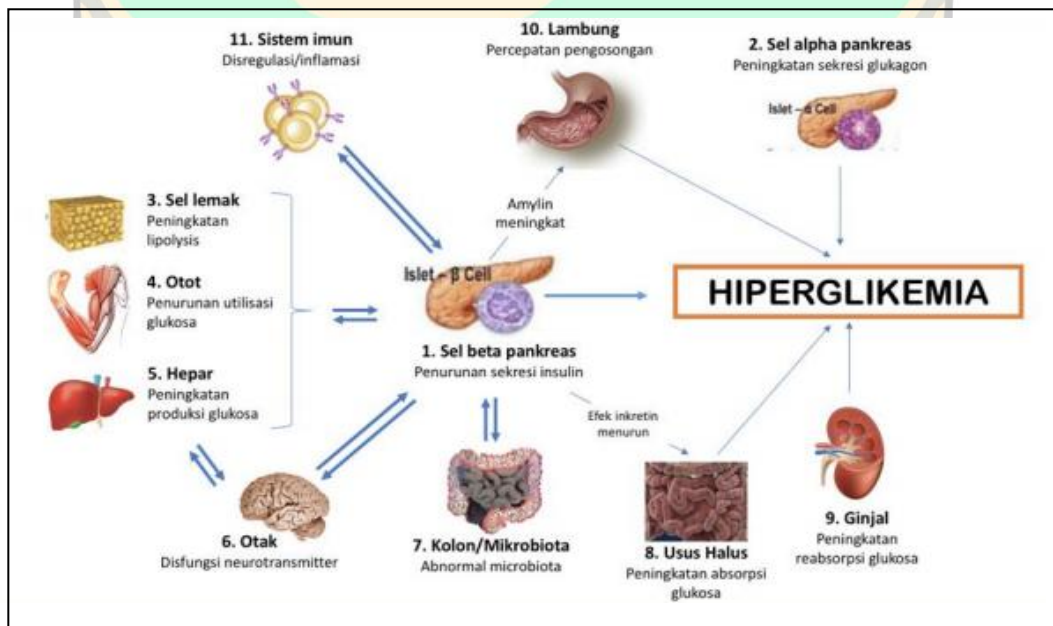
Dua kelainan utama pada pasien DM tipe-2, yaitu penurunan kemampuan kerja insulin pada jaringan perifer (resistensi insulin) dan disfungsi sel beta pankreas (ketidakmampuan sel beta memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin yang terjadi). Defisiensi insulin relatif terjadi pada tahap awal dan absolut pada tahap lanjut. Sindrom resistensi insulin meliputi resistensi insulin, hiperinsulinemia, obesitas, dislipidemia, dan hipertensi (Sacks, 2016).

Kelebihan nutrisi (hiperglikemia, lipid plasma meningkat, obesitas) dan kerentanan genetik sel beta pankreas berperan dalam terjadinya disfungsi sel beta pankreas. Hiperglikemia dan peningkatan asam lemak bebas mengaktifkan jalur *apoptotic unfolded protein response* (UPR), menyebabkan terjadinya stres pada retikulum endoplasma sel beta pankreas, pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Efek tersebut menyebabkan terganggunya mobilisasi ion  $Ca^{2+}$  yang dibutuhkan untuk proses fisiologis sekresi insulin pada sel beta pankreas ke sirkulasi. Peningkatan ROS menginduksi sinyal *proapoptotic*, degenerasi mRNA proinsulin, dan pelepasan interleukin (IL)-1 $\beta$  yang akhirnya menimbulkan inflamasi pada sel islet pankreas. Inflamasi pada sel beta pankreas menyebabkan integritas sel beta pankreas terganggu dan produksi insulin terganggu (Garcia *et al.*, 2020).

Produksi insulin yang berkurang, terdapat antagonis insulin di sirkulasi (kerja glukagon/ hormon *counter-regulatory* atau faktor non hormonal yang menyebabkan kelainan pada reseptor insulin atau jalur persinyalan insulin), kelainan respon insulin pada jaringan target merupakan bagian dari resistensi insulin pada DM tipe-2 (Schwartz *et al.*, 2016; Garcia *et al.*, 2020).

Tiga organ sensitif insulin yaitu sel otot skeletal, lemak, hepar selain pankreas berperan dalam resistensi insulin pada DM tipe-2. Mutasi pada reseptor insulin atau reseptor glukosa (*glucose transporter type-4/GLUT-4*), mutasi pada jalur persinyalan insulin di otot skeletal menyebabkan gangguan pada proses ambilan glukosa plasma ke dalam sel, menyebabkan hiperglikemia. Kegagalan translokasi GLUT-4 pada sel lemak menyebabkan aktivasi enzim lipolitik (peningkatan lipolisis) dan peningkatan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi. Asam lemak bebas yang meningkat akan menumpuk di otot dan hepar. Penumpukan asam lemak bebas di hepar menyebabkan terganggunya jalur persinyalan insulin dan menyebabkan glukoneogenesis, dan peningkatan produksi glukosa hepatic (Schwartz *et al.*, 2016; Garcia *et al.*, 2020).

Schwartz *et al.*, pada tahun 2016 menyampaikan bahwa terdapat delapan organ lain yang berperan dalam patogenesis DM tipe-2 selain otot, hepar, dan sel beta pankreas. Sebelas organ yang berperan dalam patogenesis DM tipe-2 disebut sebagai *the egregious eleven* (Perkeni, 2019).



**Gambar 2.1. The Egregious Eleven** (Perkeni, 2019)

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia pada pasien DM tipe-2 disebabkan oleh *egregious eleven*. Kelainan yang terjadi adalah kegagalan sel beta pankreas (penurunan sekresi insulin), sel alfa pankreas (meningkatkan sekresi glukagon), sel lemak (peningkatan lipolisis), otot (penurunan utilisasi glukosa), hepar (peningkatan produksi glukosa), otak (disfungsi neurotransmitter), kolon/mikroba (abnormal mikrobiota), usus halus (peningkatan absorpsi glukosa), ginjal (peningkatan reabsorpsi glukosa), lambung (percepatan pengosongan), dan disregulasi sistem imun (Schwartz *et al.*, 2016; Perkeni, 2019).

### 2.1.5 Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus

Glukosa plasma puasa dianggap normal bila kadar glukosa darah plasma <126 mg/dL (7 mmol/L). Diagnosis DM tipe-2 dapat ditegakkan apabila memenuhi salah satu kriteria sebagai berikut (Perkeni, 2019):

1. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/ dL (11.1 mmol/L) dengan keluhan klasik (poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya), atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq$  126 mg/dL (7 mmol/L), atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq$  200 mg/ dL (11.1 mmol/L) pada jam ke-2 setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), atau
4. Pemeriksaan HbA1c  $\geq$ 6.5% (dengan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standarization Program /NGSP).

Penderita yang asimtomatis dengan peningkatan kadar glukosa plasma sewaktu (>200 mg/dL) harus dikonfirmasi dengan kadar glukosa plasma puasa atau dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Diagnosis tidak ditegakkan berdasarkan satu kali pemeriksaan. Glukosuria tidak spesifik untuk DM sehingga



perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan glukosa darah. Penilaian glukosa plasma puasa dan tes toleransi glukosa oral adalah sebagai berikut (Nadkarni, 2017).

**Tabel 2.2 Diagnosis Prediabetes dan Diabetes Melitus**

Diagnosis	Glukosa darah Puasa		Glukosa darah 2 jam post prandial (setelah TTGO)		HbA1c
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	%
Normal	<100	<5,6	<140	<7,8	
Prediabetes					5,7-6,4
Gangguan Puasa Glukosa	Glukosa 100-125	5,6-6,9			
Gangguan Toleransi Glukosa			140-199	7,8-11,9	
Diabetes Melitus	≥126	≥7,0	≥200	≥11,1	≥6,5

(Nadkarni, 2017)

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan skrining DM tipe-2 pada individu yang berisiko. Skrining direkomendasikan pada individu usia >45 tahun setiap tiga tahun, namun harus dilakukan lebih sering pada individu yang berisiko tinggi (Nadkarni, 2017).

### 2.1.6 Komplikasi Kronik Diabetes Melitus

Diabetes melitus menyebabkan peningkatan kadar glukosa di dalam darah/hiperglikemia yang dapat memengaruhi fisiologi tubuh, metabolisme lipid, regulasi inflamasi, vasodilatasi, pertumbuhan dan replikasi sel. Keadaan hiperglikemia yang tidak terkontrol berisiko tinggi berkembang menjadi komplikasi kronik (Sacks, 2016; Nadkarni, 2017).

Komplikasi mikrovaskular meliputi kelainan retina (retinopati diabetes), renal glomerulus (nefropati diabetes), saraf perifer (neuropati diabetes). Komplikasi makrovaskular DM tipe-2 meliputi kelainan di jantung (infark miokard), *cerebral* (stroke) dan pembuluh darah perifer (amputasi *limb*) (Sacks, 2016; Sobczak *et al.*, 2019).

Hiperglikemia kronis berhubungan dengan komplikasi kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular merupakan komorbiditas utama pada DM tipe-2, umumnya berupa penyakit kardiovaskular aterosklerosis (Kosmopoulos, 2019).

## 2.2 Hemoglobin A1c

### 2.2.1 Definisi

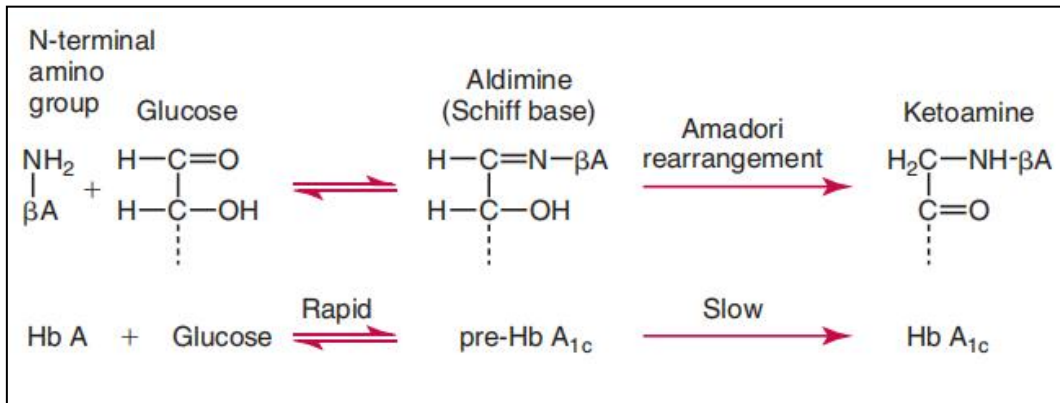
Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah hemoglobin yang terlikasi, yang terbentuk secara nonenzimatik antara hemoglobin (N terminal valin rantai- $\beta$ ) dan glukosa. Konsentrasi HbA1c tergantung dari konsentrasi glukosa dalam darah dan usia eritrosit. Hemoglobin A1c mencerminkan kondisi glikemik (rerata glukosa darah) selama 8-12 minggu sebelumnya. Hemoglobin A1c digunakan untuk mendiagnosis diabetes, memonitor kontrol glikemik, evaluasi terapi, memprediksi perkembangan komplikasi mikrovaskular (Sacks, 2016; Nadkarni, 2017; Perkeni, 2019).

### 2.2.2 Biologi

Hemoglobin (Hb) manusia dewasa terdiri dari HbA (97%), HbA2 (2,5%) dan HbF (0,5%). Hemoglobin A dibentuk dari empat rantai polipeptida, dua rantai  $\alpha$  dan dua rantai  $\beta$ . Hemoglobin A terdiri dari tiga varian yaitu HbA1a, HbA1b dan HbA1c dengan persentase berturut-turut 1,6%, 0,8% dan 5%. Persentase terbesar adalah HbA1c, sehingga yang sering diperiksa adalah HbA1c (Sacks, 2016).

Glikasi merupakan proses penambahan gugus glukosa ke grup amino dari suatu protein. Glukosa berikatan dengan N-terminal valin pada rantai beta hemoglobin secara non enzimatik membentuk *schiff base (aldimine)*, pra-HbA1c. *Schiff base* dapat berdisosiasi atau mengalami *amadori rearrangement* membentuk

*ketoamine* yang stabil, HbA1c (Sacks, 2016; Nadkarni, 2017). Pembentukan HbA1c dapat dilihat pada Gambar. 2.2.



Gambar 2.2 Pembentukan HbA1c (Sacks, 2016)

### 2.2.3 Hemoglobin A1c sebagai Monitoring Diabetes Melitus Tipe-2

Kontrol glikemik merupakan hal yang fundamental pada manajemen pasien diabetes. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) menunjukkan kontrol glikemik yang baik pada pasien diabetes berhubungan dengan penurunan progresifitas dan perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular secara bermakna (ADA, 2017). Penelitian Chen *et al.*, (2020) menyimpulkan bahwa kontrol glikemik yang buruk (*poor*) (HbA<sub>1c</sub> ≥ 7%) berhubungan dengan terjadinya disfungsi endotel dan penyakit arteri koroner pada pasien DM tipe-2.

Pemeriksaan HbA<sub>1c</sub> merupakan cara yang efektif dalam memantau kontrol glikemik jangka panjang pada pasien DM tipe-2. Hemoglobin A<sub>1c</sub> diperiksa setiap tiga bulan sebagai evaluasi terapi, dan paling sedikit dua kali dalam satu tahun setelah pasien mencapai sasaran terapi disertai indeks glikemik stabil (Perkeni, 2019).



Target kontrol glikemik untuk pasien diabetes laki-laki dewasa atau perempuan dewasa (tidak hamil) adalah <7%, sedangkan target untuk usia lanjut adalah 7,5-8,5% (ADA 2018; Perkeni 2019). Target HbA1c berdasarkan rekomendasi American Diabetes Association (2018) dibagi menjadi :

1. *Reasonable goal* : target HbA1c <7% (53 mmol/mol) untuk pasien laki-laki dewasa atau perempuan dewasa (tidak hamil).
2. *Stringent goal* : target HbA1c <6,5% (48 mmol/mol) untuk pasien dewasa tanpa riwayat hipoglikemia atau efek samping terapi lainnya setelah mendapat terapi, mendapat terapi modifikasi *lifestyle*/metformin saja, tanpa penyakit kardiovaskular.
3. *Less Stringent Goal* : target HbA1c <8% (64 mmol/mol) untuk pasien dewasa dengan riwayat hipoglikemia berat, komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular lanjut, komorbid, mendapat terapi obat multipel antidiabetik/insulin.

American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan laboratorium menggunakan metoda pemeriksaan HbA1c yang telah tersertifikasi oleh National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), sebagaimana direferensikan oleh Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Alat penguji HbA1c yang tersertifikasi oleh NGSP dapat dilihat pada *website* NGST, yang selalu diperbaharui beberapa kali dalam satu tahun (Sacks, 2016).

Pemeriksaan HbA1c mempunyai keterbatasan pada beberapa keadaan yang memengaruhi umur eritrosit. Hemoglobin A1c juga tidak dapat digunakan sebagai alat evaluasi kontrol glikemik pada kondisi seperti anemia, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, dan gangguan fungsi ginjal (Perkeni, 2019).

Berdasarkan kepustakaan metode pemeriksaan HbA1c dapat memengaruhi nilai HbA1c yang didapat, seperti metode pemeriksaan HbA1c berdasarkan *charged method* tidak dapat digunakan pada keadaan hemoglobinopati (Sacks, 2016) Penelitian Asryani *et al.*, (2018) pada pasien DM tipe-2, mendapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada nilai HbA1c antara metode pemeriksaan *boronate affinity* dengan metode *ion exchange high performance liquid chromatography*.

## 2.3 Fibrinogen

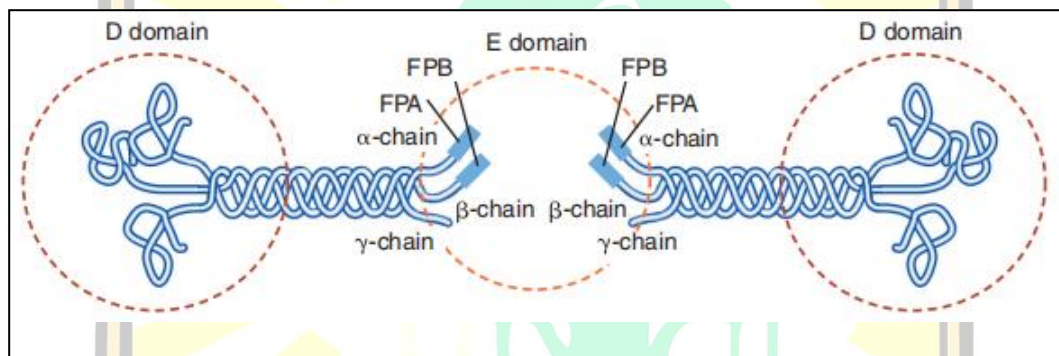
### 2.3.1. Definisi

Fibrinogen merupakan glikoprotein berukuran 340 kDa yang disintesis secara reguler di hepar. Fibrinogen merupakan protein fase akut dan berperan dalam sistem hemostasis tubuh. Fibrinogen merupakan protein koagulasi utama di dalam darah serta penentu utama viskositas darah dan agregasi trombosit. Fibrinogen merupakan substrat trombin yang merubah fibrinogen *soluble* menjadi fibrin *insoluble* untuk menghasilkan *clot*/bekuan. Fibrinogen berperan dalam agregasi trombosit dimana fibrinogen akan berikatan dengan reseptor GPIIb/IIIa trombosit (Li *et al.*, 2016; Pieters, 2019; Liu *et al.*, 2020; Walenga, 2020).

Nilai normal fibrinogen plasma adalah 200-400 mg/dL. Kadar fibrinogen di dalam plasma meningkat pada keadaan inflamasi (protein fase akut), infeksi, kehamilan dan kondisi stres lainnya (Kattula, 2017; Pieters, 2019; Razak *et al.*, 2019; Walenga, 2020).

### 2.3.2 Biologi

Molekul fibrinogen merupakan dimer yang sama pada kedua sisinya (*mirror image*), dimana pada setiap sisi terdiri dari tiga polipeptida yang tidak identik,  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ , yang dihubungkan dengan ikatan disulfida (Gambar 2.3). Bagian N-terminal ke-6 membentuk regio sentral yang disebut domain E. Bagian rantai terminal karbon pada masing-masing ujung membentuk dua domain D (Katulla, 2017; Walenga, 2020; Vilar *et al.*, 2020).



Gambar 2.3 Struktur Fibrinogen (Walenga, 2020)

### 2.3.3 Fisiologis Fibrinogen

Sintesis fibrinogen di hepar diregulasi oleh faktor transkripsi dan translasi. Rantai fibrinogen dikode oleh tiga gen fibrinogen yang terletak pada kromosom-4 manusia. Mekanisme yang meregulasi ekspresi gen fibrinogen masih belum diketahui. Penelitian molekuler tentang gen fibrinogen mengidentifikasi adanya polimorfisme nukleotida tunggal dalam gen fibrinogen, serta *loci* yang berbeda yang melibatkan faktor transkripsi (*hepatocyte nuclear factors-1/HNF-1* dan *hepatocyte nuclear factors-4/HNF-4*), *signal transducer and activator-3* (STAT-3), dan jalur persinyalan inflamasi interleukin-6. *MicroRNAs*



(MiR) pada *hsa-miR-29 family* and *hsa-miR-409-3p* menghambat regulasi fibrinogen pada sel hepar (Katulla, 2017; Pieters, 2019; Vilar *et al.*, 2020).

Fibrinogen yang disintesis di hepar selanjutnya disekresikan ke sirkulasi. Fibrinogen yang *soluble* disimpan dalam trombosit dan akan disekresikan jika trombosit teraktivasi oleh stimulus trombin atau kolagen (Luzak, 2020). Fibrinogen akan dirubah oleh trombin menjadi fibrin selama proses koagulasi, dengan memisahkan rantai A dan B, selanjutnya terjadi polimerisasi fibrin dan terbentuk bekuan/*clot* (Vilar *et al.*, 2020; Krycska *et al.*, 2021).

Fibrinogen merupakan komponen utama pada *cascade coagulasi*. Jaringan sub endotel akan terekspos dengan darah yang bersirkulasi saat terjadi perlukaan. *Tissue factor* (TF) akan membentuk kompleks dengan Faktor VII teraktivasi, memicu umpan balik positif dan melalui aktivasi faktor koagulasi (Faktor V, VIII, dan IX). Kompleks ini selanjutnya menginduksi pembentukan trombin dan fibrin (Vilar *et al.*, 2020; Krycska *et al.*, 2021).

Kadar fibrinogen dapat meningkat diatas 700 mg/dL pada keadaan inflamasi. Beberapa faktor memengaruhi peningkatan fibrinogen pada DM tipe-2 dibagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia, jenis kelamin, dan faktor yang dapat dimodifikasi seperti merokok, *body mass index* (BMI), hipertensi, alkoholisme, kontrol glikemik, profil lipid dan *urine albumin excretion ratio* (UACR) (Katulla, 2017; Pieters, 2019, Razak *et al.*, 2019).

## **2.5 Fibrinogen dan Diabetes Melitus Tipe-2**

Peningkatan kadar dan kelainan fungsi fibrinogen ditemukan pada diabetes melitus. Peningkatan fibrinogen karena produksi hepar disebabkan oleh aksi

sitokin proinflamasi dan resistensi insulin. Kelainan fungsi fibrinogen disebabkan perubahan struktur fibrinogen terglikasi (Razak, 2019; Pieters, 2019).

Hiperglikemia pada DM menyebabkan terjadi modifikasi/glikasi protein ekstraseluler dan intraseluler. Permulaan glikasi terjadi pada residu lisin dan membentuk *glucosylamines (aldimines; schiff base)* dan *fructosamines (ketoamines; Amadori compounds)* yang dinamakan *early glycation product*. Reaksi irreversibel selanjutnya terjadi meliputi *crosslink*, pembentukan *aromatic heterocycles* dan komponen teroksidasi yang menghasilkan *advanced glycation end products (AGEs)* (Luzak, 2020).

*Advanced glycation end products* intrasel yang berakumulasi di dalam retikulum endoplasma menimbulkan stres pada retikulum endoplasma sel beta pankreas, pembentukan ROS. Peningkatan ROS menginduksi sinyal *proapoptotic*, degenerasi mRNA proinsulin, dan pelepasan interleukin (IL)-1 $\beta$  yang akhirnya menimbulkan inflamasi pada sel islet pankreas. Ikatan antara AGEs dan reseptor AGEs (RAGE) pada transmembran sel, menstimuli pembentukan *reactive oxygen spesies (ROS)* dan mengaktifkan NF-kB. Aktivasi NF-kB menyebabkan produksi sitokin proinflamasi meningkat (Kosmopoulos *et al.*, 2019; Garcia *et al.*, 2020).

Perubahan kadar fibrinogen terjadi pada proses inflamasi. Peningkatan sintesis fibrinogen di hepar (protein fase akut) diregulasi oleh sitokin pro inflamasi, interleukin (IL)-6. Fibrinogen dapat memicu respons inflamasi dengan menginduksi ekposisi sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ ) pada monosit, menginduksi kemokin (IL-8 dan *monocyte chemoattractant protein-1/MCP-1*) pada endotel dan fibroblas. Proses ini meningkatkan diapedesis monosit dan akumulasi di dalam dinding pembuluh darah arteri, menyebabkan

terjadinya plak aterosklerosis. Fibrinogen menstimulasi trombosit melalui reseptor glikoprotein (GP) IIb/IIIa. Trombosit yang aktif memproduksi sitokin proinflamasi IL-1 $\beta$  dan CD40 ligand, yang berperan dalam perkembangan lesi aterosklerosis (Bosevski *et al.*, 2017; Krycska *et al.*, 2021).

Fibrinogen dapat menginduksi pembentukan aterosklerosis secara langsung. Fibrinogen dapat berikatan dengan *intracellular adhesion molecul-1* (ICAM-1) pada sel endotel. Fibrinogen meningkatkan ekspresi ICAM-1 yang juga mengikat leukosit, makrofag dan trombosit. Fibrinogen menginduksi sekresi zat vasoaktif yang meningkatkan permeabilitas endotel. Proses ini memicu pembentukan agregasi fibrinogen di dalam dinding arteri serta infiltrasi makrofag yang merupakan promotor sel busa. Deposit fibrinogen dapat mengadsorpsi molekul kolesterol-LDL. Fibrinogen memediasi adhesi neutrofil dan trombosit yang teraktivasi melekat pada dinding arteri yang cedera (Vilar *et al.*, 2020; Krycska *et al.*, 2021).

Hiperglikemia menginduksi stres oksidatif dan zat-zat yang reaktif, seperti *methylglyoxal* (MGO), yang menyebabkan modifikasi struktur dan perubahan fungsi berbagai protein termasuk fibrinogen. Penelitian Pieters *et al.*, (2007) menemukan kadar fibrinogen terglykasi 2-3 kali lebih tinggi pada pasien DM dibandingkan non-DM. Fibrinogen yang terglykasi memungkinkan adanya perubahan pada interaksinya dengan protein koagulasi lainnya (Razak, 2019; Pieters, 2019; Luzak, 2020).

Penelitian pada plasma pasien DM tipe-2 mendapatkan adanya pembentukan fibrinogen (fibrinogen terglykasi) yang resisten terhadap fibrinolisis dibandingkan pada pasien nondiabetes. Residu lisin diperlukan pada proses



*crosslink* oleh Faktor XIII dalam proses fibrinolisis secara fisiologis. Glikasi yang terjadi pada residu lisin berefek terhadap fungsi fibrinogen, berupa kelainan pada struktur jaringan fibrin yang terbentuk (Razak, 2019; Pieters, 2019; Luzak, 2020).

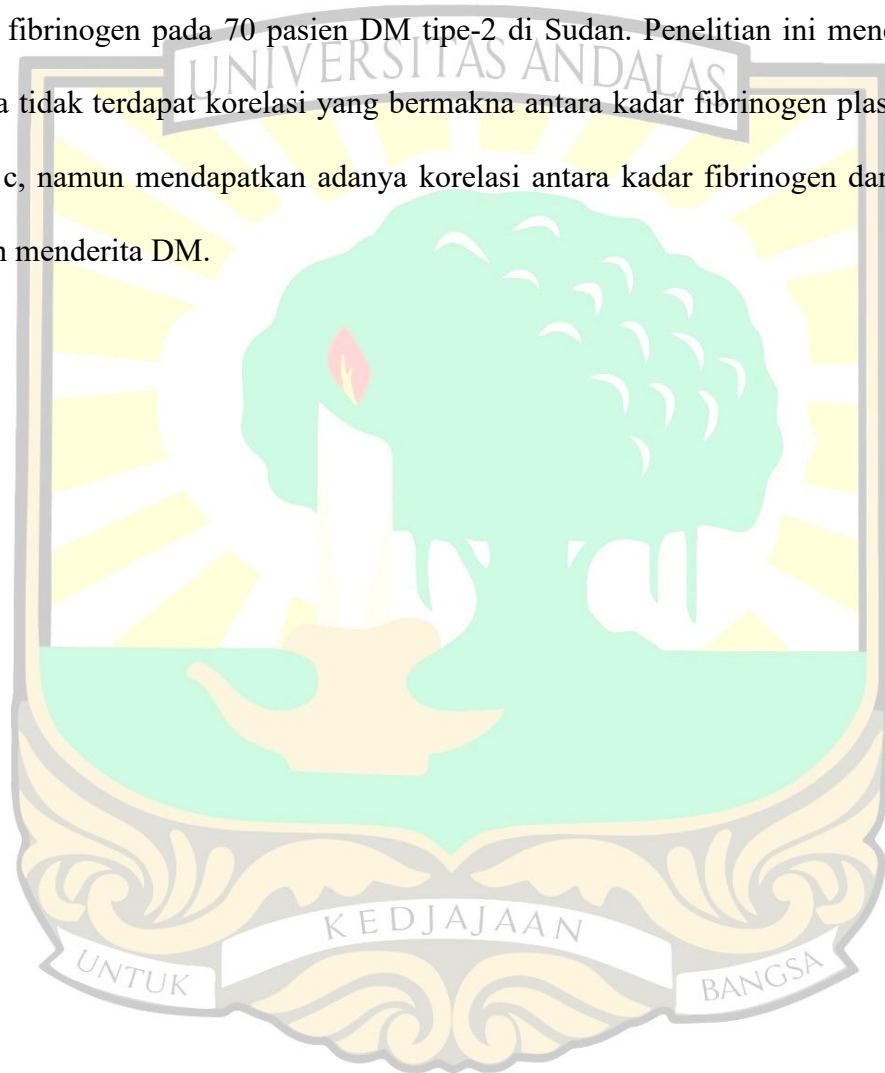
Penurunan fibrinolisis yang disebabkan peningkatan kadar *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) ditemukan pada pasien DM tipe-2. Kadar PAI-1 berhubungan dengan banyak lemak visceral (sindroma resistensi insulin). Peningkatan sintesis fibrinogen hepatic juga disebabkan beberapa stimuli seperti pelepasan sitokin selama proses inflamasi (Alzahrani *et al.*, 2010; Bembde, 2012)

Peningkatan kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Peningkatan fibrinogen di dalam plasma darah menyebabkan peningkatan prokoagulan (peningkatan agregasi trombosit, peningkatan viskositas darah, peningkatan pembentukan fibrin). Stres oksidatif akibat hiperglikemia menghambat *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) sehingga terjadi disfungsi endotel. Faktor prokoagulan dan disfungsi endotel menyebabkan hiperkoagulabilitas pada DM tipe-2, yang selanjutnya menjadi tahap awal perkembangan aterosklerosis (Razak *et al.*, 2019; Pieters, 2019; Vilar *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian melakukan korelasi antara HbA1c dan fibrinogen pada pasien DM tipe-2. Penelitian *cross-sectional* Ghongade *et al.*, (2020) tentang studi korelasi 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 pentingnya pemeriksaan fibrinogen plasma pada 50 pasien DM tipe-2 di Irak mendapatkan korelasi positif antara kadar fibrinogen dan HbA1c ( $r=0,497$ ,

$p < 0,001$ ). Penelitian *cross-sectional* Dhawale *et al.*, (2016) tentang kadar fibrinogen plasma pada 60 pasien DM tipe-2 di India yang mendapatkan peningkatan kadar fibrinogen pada pasien diabetes tidak terkontrol ( $p < 0,05$ ).

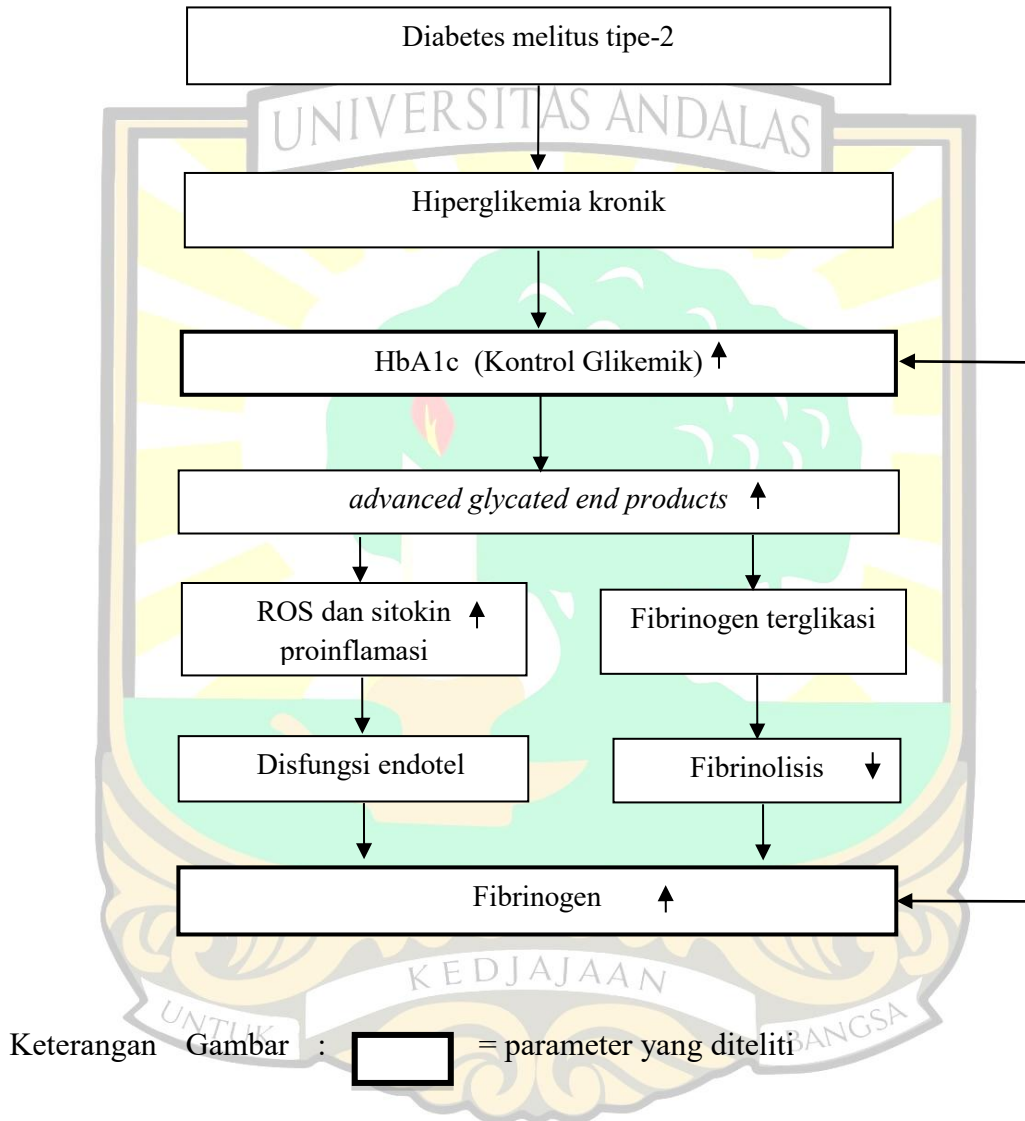
Penelitian yang menyatakan tidak ditemukan hubungan antara kadar fibrinogen dengan DM tipe-2 adalah penelitian Ali *et al.*, (2017) tentang evaluasi kadar fibrinogen pada 70 pasien DM tipe-2 di Sudan. Penelitian ini menemukan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar fibrinogen plasma dan HbA1c, namun mendapatkan adanya korelasi antara kadar fibrinogen dan durasi pasien menderita DM.



## BAB 3

### KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN

#### 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian



**Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian**



### 3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual Penelitian

Keadaan resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas pada DM tipe-2 menyebabkan terjadinya hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronis ditandai dengan peningkatan HbA1c yang merupakan marker utama kontrol glukosa darah (kontrol glikemik) jangka panjang. Hiperglikemia kronis menyebabkan peningkatan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs).

*Advanced glycation end products* intrasel yang berakumulasi di dalam retikulum endoplasmik menimbulkan stres pada retikulum endoplasma sel beta pankreas, pembentukan ROS. Peningkatan *reactive oxygen spesies* (ROS) intrasel menginduksi sinyal *proapoptotic*, degenerasi mRNA proinsulin, dan pelepasan interleukin (IL)-1 $\beta$  yang akhirnya menimbulkan inflamasi pada sel islet pankreas. Ikatan antara AGEs dan reseptor AGEs (RAGE) pada transmembran sel, menstimuli pembentukan ROS dan mengaktifkan NF-kB. Aktivasi NF-kB menyebabkan produksi sitokin proinflamasi meningkat.

Peningkatan ROS dan sitokin proinflamasi yang diikuti peningkatan stres oksidatif menyebabkan terjadi inflamasi sel endotel. Stres oksidatif menghambat eNOS sehingga terjadi disfungsi endotel.

Peningkatan sintesis fibrinogen di hepar diinduksi oleh sitokin pro inflamasi. Pembentukan fibrinogen (fibrinogen terglikasi) yang resisten terhadap fibrinolisis terjadi akibat peningkatan AGEs. Peningkatan sintesis dan penurunan fibrinolisis menyebabkan peningkatan kadar fibrinogen plasma.

### 3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian adalah terdapat hubungan kadar fibrinogen plasma dan kontrol glikemik pada pasien DM tipe-2.



## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini adalah suatu penelitian analitik dengan rancangan potong lintang.

#### 4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral dan Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian dilakukan mulai bulan November 2021 sampai Agustus 2022.

#### 4.3. Populasi dan Sampel Penelitian

##### 4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi adalah semua pasien yang didiagnosis diabetes melitus tipe-2 yang memeriksakan darah di Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang.

##### 4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

##### **Kriteria Inklusi :**

- Pasien yang sudah menandatangani *informed consent*
- Usia 40-65 tahun

##### **Kriteria Eksklusi :**

- Pasien dengan penyakit kardiovaskular, penyakit hepar kronik, penyakit ginjal kronik, keganasan.
- Pasien dengan riwayat transfusi darah 3 bulan terakhir.



- Pasien dengan anemia.
- Pasien dengan infeksi dan inflamasi akut.
- Perokok aktif
- Pasien obesitas
- Pasien hamil

#### 4.3.2.1 Besar Sampel

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus dua kelompok populasi, dengan uji beda rata-rata, jenis data numerik (Hardisman, 2021):

$$n = 2 \times \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta) \times S}{(X1 - X2)} \right)^2$$

Keterangan :

n = hasil perhitungan jumlah sampel minimal untuk masing-masing kelompok

Z $\alpha$  = nilai Z $\alpha$  pada derajat kepercayaan tertentu, (sesuai nilai  $\alpha$ -nya).  
Derajat kepercayaan 95% ( $\alpha = 5\%$ ), nilai Z $\alpha = 1,96$ .

Z $\beta$  = nilai Z $\beta$  atau *power* penelitian pada distribusi normal yang sama pada penentuan Z $\beta$  (Nilai  $\beta = 20\%$ ), nilai Z $\beta = 0,84$ .

S = simpangan baku gabungan dari variabel yang diteliti pada kedua kelompok populasi  $[(S1+S2)/2] = 115,14$  (Gupta *et al.*, 2016).

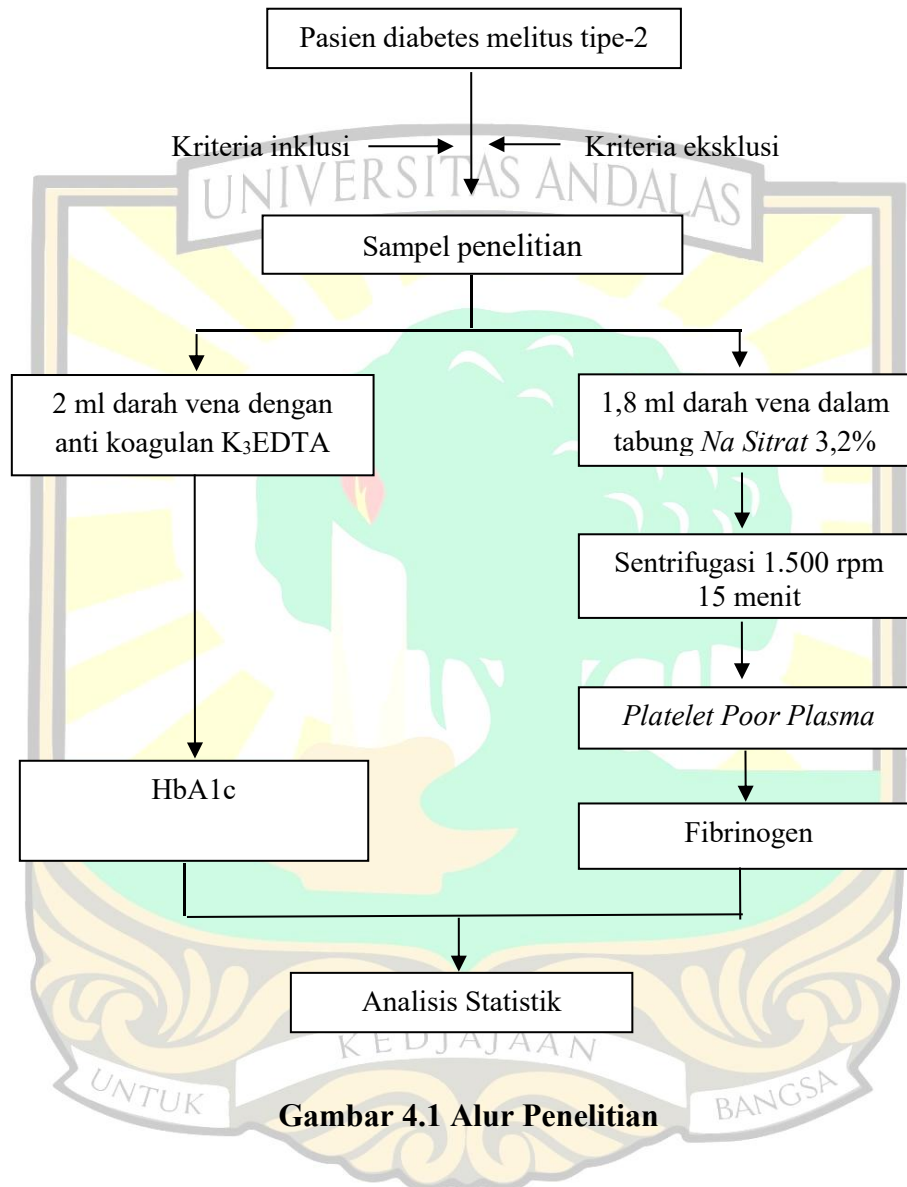
X1-X2 = selisih rerata perbedaan efek yang diinginkan pada dua kelompok = 71,669 (Gupta *et al.*, 2016).

Besar sampel minimal dengan rumus diatas didapatkan untuk masing-masing kelompok adalah 40 sampel.

#### 4.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*.

#### 4.4. Alur Penelitian



**Gambar 4.1 Alur Penelitian**

#### 4.5. Definisi Operasional

##### 1. Fibrinogen

Definisi : Kadar protein fibrinogen di dalam plasma yang dinilai secara kuantitatif.

Cara ukur : *Clotting assay (Clauss method)*

Alat ukur : *Blood coagulation analyzer*

Hasil ukur : mg/dL

Skala ukur : rasio

## 2. Hemoglobin A1c

Definisi : Nilai hemoglobin A1c yang terglikasi pada N-terminal valin rantai- $\beta$  hemoglobin.

Cara ukur : *Boronate affinity*

Alat ukur : *HbA1c analyzer*

Hasil ukur : persentase (%)

Skala ukur : ratio

## 3. Kontrol Glikemik

Definisi : Sasaran pengendalian gula darah pada DM tipe-2, menggunakan HbA1c yang menggambarkan kadar rerata glukosa darah 8-12 minggu sebelumnya (kontrol glikemik jangka panjang).

Cara ukur : Berdasarkan *reasonable goal* dari HbA1c, rekomendasi ADA 2018

Alat ukur : tabel

Hasil ukur : DM tipe-2 dengan kontrol glikemik jangka panjang baik :  
HbA1c < 7%

DM tipe-2 dengan kontrol glikemik jangka panjang buruk :  
HbA1c  $\geq$  7%

Skala ukur : nominal



## 4.6. Prosedur Kerja

### 4.6.1 Pemeriksaan Pendahuluan

Kontrol kualitas *between day* dilakukan pada *blood coagulation analyzer* dan alat HbA1c *analyzer*, sebelum melakukan pemeriksaan sampel.

### 4.6.2 Pemeriksaan HbA1c

#### 4.6.2.1 Prinsip

Prinsip pemeriksaan HbA1c dengan menggunakan metode *Boronate affinity*. *Catridge* tes mengandung reagen yang diperlukan untuk menentukan konsentrasi HbA1c. Bahan sampel diambil menggunakan perangkat pengambil sampel yang terintegrasi dan *catridge* tes ditempatkan pada alat HbA1c *analyzer* otomatis. Sampel darah diencerkan dan dicampur secara otomatis dengan cairan yang melepaskan hemoglobin dari eritrosit. Hemoglobin mengendap. Pencampuran sampel dengan konjugat asam boronat biru selanjutnya dilakukan, asam boronat biru akan mengikat *cis-diol* hemoglobin terglykasi. Campuran reaksi ini direndam pada suatu membran filter dan semua hemoglobin diendapkan, hemoglobin terglykasi dan tidak terglykasi akan tertahan pada membran. Kelebihan konjugat akan dihilangkan dengan reagen pembersih (Abbott, 2019).

Hemoglobin A1c *analyzer* mengevaluasi endapan pada membran, dengan mengukur reflektansi, intensitas warna biru (HbA1c) dan merah (total Hb) dievaluasi. Rasio diantara keduanya berbanding lurus dengan persentase HbA1c dalam sampel. Konsentrasi HbA1c ditampilkan pada alat analisis dalam satuan persentase (%), sebagai perkiraan rerata glukosa (*estimated Average Glucose/eAG*) (Abbott, 2019).

#### 4.6.2.2 Pra Analitik

Sampel yang digunakan pada pemeriksaan HbA1c adalah *whole blood* dengan antikoagulan *ethylenediamine tetraacetic acid* (EDTA). Sampel stabil selama 7 hari pada suhu penyimpanan 2-8 °C, dan selama 3 hari pada suhu kamar (15-30 °C) (Abbott, 2019). Penelitian ini menggunakan antikoagulan *tripotassium ethylenediamine tetraacetic acid* (K<sub>3</sub>EDTA).

#### 4.6.2.3 Analitik

*Catridge* tes mengandung reagen yang diperlukan untuk menentukan konsentrasi HbA1c. Bahan sampel diambil menggunakan perangkat pengambil sampel yang terintegrasi dan *catridge* tes ditempatkan pada alat HbA1c *analyzer* otomatis. Seluruh langkah pemeriksaan dan suhu dikendalikan oleh alat secara otomatisasi (Abbott, 2019).

#### 4.6.2.4 Paska Analitik

Target HbA1c <7% (53 mmol/mol) untuk pasien DM tipe-2 laki-laki dewasa atau perempuan dewasa (tidak hamil) (*reasonable goal*) (ADA, 2018).

### 4.6.3 Pemeriksaan Fibrinogen

#### 4.6.3.1 Prinsip

Prinsip pemeriksaan adalah *Clotting assay (Claus method)*. Trombin akan merubah fibrinogen plasma yang *soluble* menjadi fibrin *insoluble*. Waktu pembekuan (*clotting time*) yang terjadi sebanding dengan kadar fibrinogen pada plasma yang diperiksa (Sysmex, 2018).

#### 4.6.3.2 Pra Analitik

Pemeriksaan fibrinogen menggunakan plasma dengan antikoagulan *sodium citrate* 3,2% dalam tabung plastik atau *silicone coated sample tube*.

Sampel darah dan antikoagulan dihomogenkan dengan perbandingan rasio 9 : 1. Darah (*whole blood*) dengan antikoagulan *sodium citrate* disentrifugasi pada 1500-2500 xg selama 15 menit pada alat sentrifugasi *horizontal-head* untuk menghasilkan plasma. Sampel segera dianalisis, jika ditunda sampel stabil selama 4 jam bila berada pada suhu 2-8 °C (Sysmex, 2018).

#### 4.6.3.3 Analitik

Seluruh langkah pemeriksaan sesuai dengan petunjuk yang ada sesuai manual operator. Sebanyak 200 µL *poor platelet plasma* (PPP) yang telah didilusi dengan *owner buffer*, dimasukkan ke dalam *cuvete* reaksi, diinkubasi pada suhu 37°C selama 3 menit. Setelah inkubasi, ditambahkan 100 µL reagen trombin. Waktu dari penambahan reagen trombin sampai terbentuk *clot* dicatat (nilai dalam detik). Nilai dalam detik dibandingkan dengan kurva kalibrasi dan hasil dilaporkan dalam mg/dL. Kurva kalibrasi dibuat setiap 6 bulan atau setiap penggantian lot reagen, dan setelah *maintenance* alat (Sysmex, 2018; Fritsma, 2020).

#### 4.6.2.4 Paska Analitik

Nilai rujukan fibrinogen plasma yaitu 200-400 mg/dL.

#### 4.7 Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian dianalisis menggunakan program komputer. Pengolahan dan analisis data dilakukan sebagai berikut:

1. Analisis univariat pada variabel kategorik disajikan dalam bentuk tabel frekuensi dan persentase, sedangkan variabel numerik disajikan dalam bentuk tendensi sentral (*mean*±*SD*) atau median (minimum-maksimum).



## 2. Analisis bivariat

Analisis diawali dengan uji normalitas data yang dilakukan dengan uji *Shapiro wilk* ( $n < 50$ ). Hasil uji normalitas diketahui data tidak terdistribusi normal sehingga pengolahan data menggunakan uji Spearman untuk menilai korelasi. Korelasi dinyatakan bermakna dengan nilai  $p < 0,05$ . Interpretasi kekuatan korelasi dilakukan

berdasarkan :

- korelasi sangat lemah ( $r = 0,00 - 0,199$ ),
- korelasi lemah ( $r = 0,20 - 0,399$ ),
- korelasi sedang ( $r = 0,4 - 0,599$ ),
- korelasi kuat ( $r = 0,60 - 0,799$ ), dan
- korelasi sangat kuat ( $r = 0,80 - 0,999$ ).

Analisis perbedaan kadar fibrinogen plasma antara kelompok kontrol glikemik baik dan buruk, dilakukan dengan menggunakan uji Mann-Whitney pada data tidak terdistribusi normal. Nilai  $p < 0,05$  menyatakan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

## BAB 5

### HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan secara analitik dengan pendekatan potong lintang terhadap 85 pasien diabetes melitus tipe-2 yang memeriksakan darah di Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi. Parameter yang diperiksa adalah fibrinogen plasma dan HbA1c dilakukan di Laboratorium Sentral. Data jenis kelamin, usia, riwayat penyakit diambil dari data rekam medis dan wawancara dengan subjek penelitian. Data dianalisis dengan program komputer.

#### 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada Tabel 5.1

**Tabel 5.1. Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	f (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	48 (56,5)	
Perempuan	37 (43,5)	
Usia (tahun)		56,06 (7,64)
Lama DM (tahun)		
< 5 tahun	45 (52,9)	
5-10 tahun	17 (20,0)	
>10 tahun	23 (27,1)	

Sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki (56,5%). Subjek penelitian memiliki rerata usia 56,06 (7,64) tahun. Lama DM tipe-2 terbanyak pada kelompok <5 tahun (52,9%).

## 5.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2

Kadar fibrinogen dan HbA1c pada pasien DM tipe-2 ditampilkan pada Tabel 5.2.

**Tabel 5.2. Kadar Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2**

Variabel	Median (min-maks)
Fibrinogen (mg/dL)	349,9 (237,5 - 636,1)
HbA1c (%)	7,2 (5,4 - 12,3)

Median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 adalah 349,9 mg/dL dengan kadar minimum 237,5 mg/dL dan kadar maksimum 636,1 mg/dL. Median nilai HbA1c pada pasien DM tipe-2 adalah 7,2% dengan nilai minimum 5,4% dan nilai maksimum 12,3%.

## 5.3 Perbedaan Kadar Fibrinogen pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Buruk

Data fibrinogen dan HbA1c subjek penelitian dilakukan uji normalitas dan didapatkan distribusi data tidak normal (Lampiran 3). Perbedaan kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik dan buruk dapat dilihat pada Tabel 5.3.

**Tabel 5.3 Perbedaan Kadar Fibrinogen pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Buruk**

Kontrol Glikemik	Fibrinogen (mg/dL)		Nilai p*
	Median	min-maks	
Baik (HbA1c < 7%) (n=41)	332,0	237,5-530,1	0,002
Buruk ( HbA1c ≥7%) (n=44)	368,0	305,1-636,1	

\* MannWitney-U : signifikan (p<0,05)

Kadar fibrinogen tertinggi pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 530,1 mg/dL. Kadar fibrinogen terendah pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 237,5 mg/dL. Kadar fibrinogen tertinggi pada pasien



DM tipe-2 dengan kontrol glikemik buruk yaitu 636,1 mg/dL. Kadar fibrinogen terendah pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik buruk yaitu 305,1 mg/dL. Median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 332,0 mg/dL, dan median kadar fibrinogen pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik buruk yaitu 368 mg/dL. Uji statistik dilakukan dan didapatkan perbedaan bermakna antara kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik dan buruk ( $p=0,002$ ).

#### 5.4 Korelasi antara Fibrinogen dengan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2

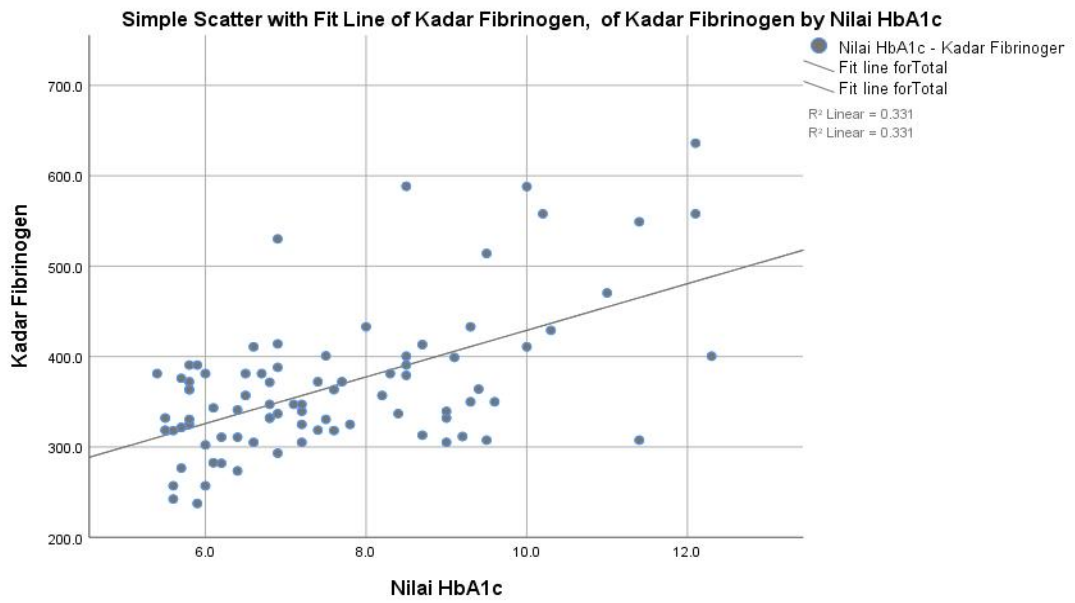
Uji korelasi dianalisis dengan menggunakan uji non parametrik Spearman. Korelasi antara fibrinogen dengan HbA1c pada pasien DM tipe-2 dapat dilihat pada Tabel 5.4.

**Tabel 5.4. Korelasi Parameter Fibrinogen dengan HbA1c**

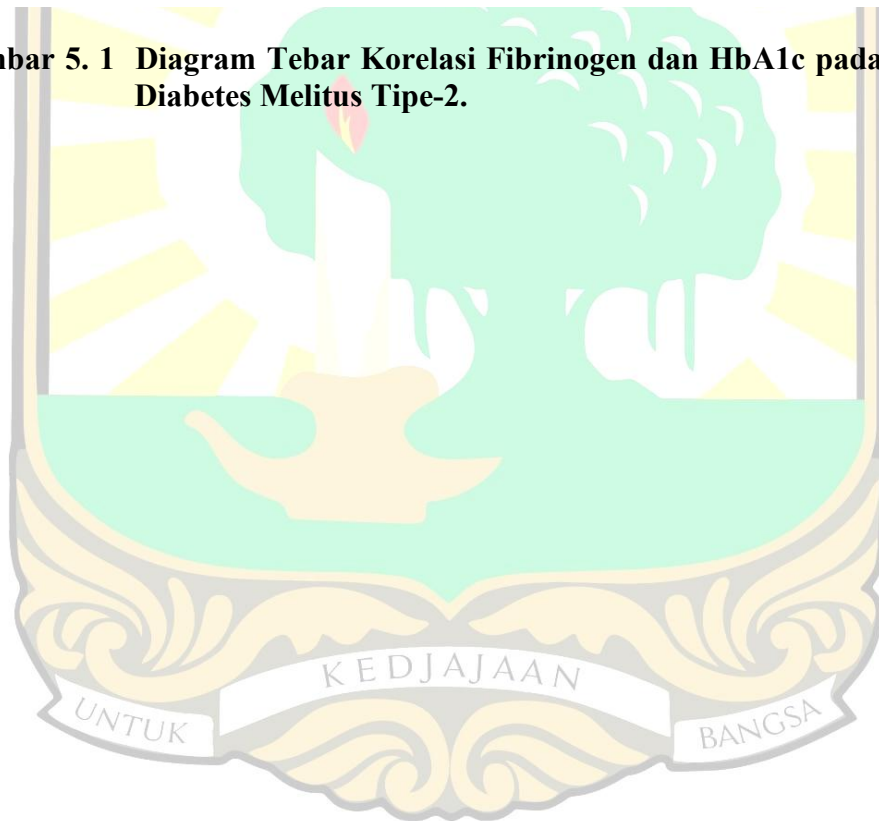
Variabel	r	Nilai p*
Fibrinogen HbA1c	0,456	0,000

\* Spearman : signifikan ( $p<0,05$ )

Korelasi kadar fibrinogen dan HbA1c didapatkan bermakna secara statistik ( $p<0,05$ ) dengan nilai kekuatan korelasi sedang ( $r=0,456$ ). Diagram tebar fibrinogen dan HbA1c dapat dilihat pada Gambar 5.1.



**Gambar 5.1** Diagram Tebar Korelasi Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2.



## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian sebanyak 85 orang yang terdiri dari 48 subjek laki-laki (56,5%) dan 37 subjek perempuan (43,5%). Hasil penelitian ini hampir sama dengan beberapa penelitian yang mendapatkan subjek laki-laki lebih banyak dibanding perempuan. Penelitian Ghongade *et al.*, (2020) tentang studi korelasi fibrinogen plasma dengan status glikemik pada pasien DM tipe-2 di India mendapatkan 64 subjek laki-laki (59,3%) dan 44 subjek perempuan (40,7%) dari 108 subjek DM tipe-2. Penelitian Mahendra *et al.*, (2015) di India tentang hiperfibrinogenemia pada diabetes dengan sindrom metabolik mendapatkan 67 subjek laki-laki (67%) dan 33 subjek perempuan (33%) dari 100 subjek DM tipe-2.

Hasil Riskesdas tahun 2018 melaporkan hasil yang berbeda, yaitu prevalensi perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki pada penderita DM (Kemenkes RI, 2019). Tramun *et al.*, (2020) menyatakan prevalensi DM tipe-2 di dunia lebih banyak dilaporkan pada laki-laki dibandingkan perempuan terutama pada usia paruh baya, karena laki-laki lebih cenderung menderita obesitas, resistensi insulin dan hiperglikemia dalam respon terhadap perubahan nutrisi.

Penelitian ini mendapatkan rerata usia 56,06 (7,64) tahun dengan rentang usia 48-63 tahun. Hasil penelitian hampir sama dengan beberapa penelitian yang mendapat rerata usia pada rentang 50-60 tahun. Penelitian *cross-sectional* Ghongade *et al.*, (2020) pada 108 subjek DM tipe-2 di India mendapatkan rerata

usia subjek penelitian 57,85 (11,33) tahun. Penelitian *case control* Razak *et al.*, (2019) tentang pentingnya pemeriksaan fibrinogen plasma pada 50 subjek DM tipe-2 di Irak mendapatkan rerata usia subjek penelitian 59,04 (12,2) tahun. Penelitian *case control* Saini *et al.*, (2016) tentang kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe-2, hubungannya dengan mikroalbuminuria dan kontrol glikemik di India mendapatkan rerata usia 56,5 (9,33) tahun dari 60 subjek DM tipe-2.

Laporan Riskesdas tahun 2018 mendapatkan hasil hampir sama, prevalensi terbanyak DM berusia 55-64 tahun di Indonesia (Kemenkes RI, 2019). Peningkatan risiko DM pada usia lanjut dikaitkan dengan disfungsi sel beta pankreas, dan penurunan sensitivitas insulin pada individu usia lanjut karena penurunan reseptor insulin dan jalur persinyalan insulin, penurunan aktivitas mitokondria di otot, dan peningkatan lemak tubuh (Bryhni *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2019).

Lama menderita DM terbanyak adalah kurang dari 5 tahun sebanyak 45 orang (52,9%). Hasil penelitian Nikma *et al.*, (2016) tentang gambaran kadar fibrinogen pada penderita DM tipe-2 di Makasar mengelompokkan durasi DM dalam 3 kategori sama seperti penelitian ini; < 5 tahun, 5-10 tahun dan >10 tahun, mendapatkan hasil sama dengan lama DM terbanyak pada kategori < 5 tahun (47,5%).

## **6.2 Hasil Pemeriksaan Kadar Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2**

Penelitian ini mendapatkan median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 adalah 349,9 mg/dL dengan kadar minimum 237,5 mg/dL dan kadar maksimum 636,1 mg/dL. Kadar median fibrinogen plasma pada penelitian ini menunjukkan normal tinggi. Hasil ini hampir sama dengan penelitian *case control*



Saini *et al.*, (2016) di India yang mendapatkan rerata kadar fibrinogen yaitu 389,03 (101,07) mg/dL pada 60 pasien DM tipe-2. Penelitian ini sedikit berbeda dengan penelitian *case control* Razak *et al.*, (2019) di Irak yang mendapatkan rerata kadar fibrinogen sedikit lebih tinggi yaitu 4,01 (1,89) g/dL pada 50 pasien DM tipe-2. Penelitian *cross-sectional* Ghongade *et al.*, (2020) di India mendapatkan rerata fibrinogen yaitu 422 (119,77) mg/dL pada 108 pasien yang didiagnosis DM tipe-2.

Pemeriksaan fibrinogen pada penelitian Saini *et al.*, (2016), Razak *et al.*, (2019), Ghongade *et al.*, (2020) menggunakan metode yang sama dengan penelitian ini (*claus method*), namun dengan alat *coagulation analyzer* yang berbeda-beda. Metoda *claus* merupakan metode rekomendasi untuk pemeriksaan fibrinogen (Fritsma, 2020).

Fibrinogen merupakan protein koagulasi utama di dalam darah serta penentu utama viskositas darah. Peningkatan fibrinogen di dalam plasma darah menyebabkan peningkatan prokoagulan (peningkatan agregasi trombosit, peningkatan viskositas darah, peningkatan pembentukan fibrin) (Li *et al.*, 2016; Razak *et al.*, 2019; Pieters, 2019; Zaidi *et al.*, 2019).

Perbedaan kadar fibrinogen pada penelitian ini dapat disebabkan karena perbedaan karakteristik subjek penelitian seperti rentang usia sampel penelitian. Penelitian Razak *et al.*, (2019) dan Ghongade *et al.*, (2020) menyertakan subjek penelitian berusia > 70 tahun. Keadaan lain seperti pasien perokok dan hipertensi dimasukkan dalam sampel penelitian pada penelitian Razak *et al.*, (2019).

Penelitian ini mendapatkan median nilai HbA1c pada pasien DM tipe-2 adalah 7,2% dengan nilai minimum 5,4% dan nilai maksimum 12,3%. Nilai

median HbA1c pada penelitian ini menggambarkan kontrol glikemik buruk (HbA1c  $\geq 7\%$ ). Penelitian Ghongade *et al.*, (2020) mendapatkan rerata HbA1c hampir sama yaitu 8,02 (1,88)% dengan nilai minimum 5,5% dan nilai maksimum 14,5% pada 108 pasien DM tipe-2. Penelitian *case control* Razak *et al.*, (2019) mendapatkan hasil rerata HbA1c yaitu 8,31(1,75)% pada 50 pasien DM tipe-2. Ketiga penelitian ini mendapatkan nilai HbA1c yang masuk dalam kelompok kontrol glikemik buruk ( $>7\%$ ), yaitu terdapat peningkatan rerata kadar glukosa darah dalam 8-12 minggu sebelumnya.

Pemeriksaan HbA1c pada penelitian ini menggunakan metoda *boronate affinity* sama dengan penelitian Razak *et al.*, (2019) namun berbeda dengan penelitian Ghongade *et al.*, (2020) yang menggunakan metoda imunoturbidimetri. Metode *boronate affinity* merupakan metode yang telah terstandar NGSP dan masuk dalam Food and Drug Administration (FDA) (Asryani *et al.*, 2018).

Hemoglobin A1c (HbA1c) atau hemoglobin terglukasi merupakan hasil reaksi non enzimatis antara hemoglobin pada N-terminal valin rantai- $\beta$  di dalam eritrosit dengan glukosa dan merupakan cara yang efektif dalam memantau kontrol glikemik jangka panjang pada pasien DM tipe-2 (Sacks, 2016; Nadkarni, 2017; Perkeni, 2019; Zhao *et al.*, 2021). Penelitian Chen *et al.*, (2020) menyimpulkan bahwa kontrol glikemik yang buruk (*poor*) (HbA1c  $\geq 7\%$ ) berhubungan dengan terjadinya disfungsi endotel dan penyakit arteri koroner pada pasien DM tipe-2.

Stres oksidatif akibat hiperglikemia (yang ditandai dengan kontrol glikemik buruk) menghambat eNOS sehingga terjadi disfungsi endotel. Faktor prokoagulan dan disfungsi endotel menyebabkan hiperkoagulabilitas pada DM,

yang selanjutnya menjadi tahap awal perkembangan aterosklerosis (Pieters, 2019; Vilar *et al.*, 2020).

### **6.3 Perbedaan Kadar Fibrinogen pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Buruk**

Median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 332,0 mg/dL, dan median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik buruk yaitu 368 mg/dL. Penelitian ini mendapatkan perbedaan bermakna secara statistik antara kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik dan buruk ( $p=0,002$ ).

Hasil penelitian ini sama dengan penelitian terkait hubungan antara fibrinogen dan kontrol glikemik, seperti penelitian *cross-sectional* Nikma *et al.*, (2016) tentang kadar fibrinogen plasma pada 59 pasien DM tipe-2 di Makasar. Hasil penelitian mendapatkan perbedaan bermakna antara median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 tidak terkontrol yaitu 306,5(259-506,7) mg/dL dibandingkan DM tipe-2 terkontrol yaitu 306,5(259-506,7) mg/dL ( $p<0,05$ ). Penelitian Nikma *et al.*, (2016) menggunakan HbA1c dengan nilai *cut-off* 7% sama dengan penelitian ini.

Penelitian lainnya yang mendapatkan hasil hampir sama, tetapi dengan nilai *cut off* HbA1c yang berbeda seperti penelitian *cross-sectional* Naik *et al.*, (2020) tentang kadar fibrinogen plasma pada 100 orang pasien DM tipe-2 di India mendapatkan kadar fibrinogen yang lebih tinggi ( $p=0,039$ ) pada pasien DM tipe-2 dengan HbA1c  $>6,5\%$  ( $476,23\pm 202,04$  mg/dL) dibandingkan pasien DM tipe-2 dengan HbA1c  $\leq 6,5\%$  ( $373,23\pm 178,11$  mg/dL). Penelitian Naik *et al.*, (2020) menggunakan HbA1c dengan nilai 6,5% untuk menetapkan target glikemik berdasarkan American Association of Clinical Endocrinologist and American

College of Endocrinology (AACE). Penggunaan nilai *cut-off* 6,5% merupakan pilihan kedua terbanyak untuk memulai terapi pada pasien DM tipe-2 di India berdasarkan *survey of Indian Physicians* (Das *et al.*, 2019).

Penelitian *case control* Saini *et al.*, (2016) di India mendapatkan kadar fibrinogen yang lebih tinggi ( $p < 0,001$ ) pada pasien DM tipe-2 dengan nilai HbA1c  $> 6\%$  dibandingkan pasien DM tipe-2 dengan nilai HbA1c  $\leq 6\%$ . Penetapan batas nilai HbA1c pada penelitian Saini *et al.*, (2016) lebih rendah dibandingkan penelitian ini. Penelitian Saini *et al.*, (2016) tidak menjelaskan secara rinci alasan penetapan *cut-off* HbA1c dengan nilai 6%.

Hasil berbeda ditemukan pada penelitian *cross-sectional* Palella *et al.*, (2019) yang menganalisis perbedaan kadar fibrinogen plasma pada 58 pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik (HbA1c  $< 7\%$ ) dan 75 pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik buruk (HbA1c  $\geq 7\%$ ) di Itali. Penelitian ini mendapatkan rerata fibrinogen pada kelompok pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 333,19 (97,2) mg/dL, sedangkan rerata fibrinogen pada kelompok kontrol buruk yaitu 338,75 (86,7) mg/dL dan menyimpulkan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ( $p = 0,739$ ) pada dua kelompok ini. Perbedaan hasil penelitian Palella *et al.*, (2019) ini dapat disebabkan perbedaan karakteristik sampel penelitian yang hanya menginklusi pasien DM tipe-2 dengan lama menderita DM tipe-2  $< 10$  tahun dan perbedaan etnik populasi penelitian.

Kadar fibrinogen maksimum didapatkan 530,1 mg/dL pada kelompok dengan kontrol glikemik baik. Kadar ini diatas nilai rujukan fibrinogen (200-400 mg/dL) dan diinterpretasikan fibrinogen meningkat. Karakteristik subjek penelitian yang memiliki kadar fibrinogen 530,1 mg/dL adalah laki-laki berusia



56 tahun dengan lama menderita DM tipe-2 yaitu 5-10 tahun dan nilai HbA1c 6,9%. Peningkatan kadar fibrinogen pada subjek penelitian dapat disebabkan lama menderita DM tipe-2 yaitu 5-10 tahun.

Penelitian *case control* Saini *et al.*, (2016) di India menganalisis perbedaan durasi menderita DM dalam 3 kelompok ( $\leq 1$  tahun,  $>1-5$  tahun dan  $>5$  tahun). Hasil penelitian mendapatkan kadar fibrinogen yang lebih tinggi ( $p < 0,05$ ) pada pasien DM tipe-2 kelompok  $> 5$  tahun dibandingkan kelompok lainnya.

Kadar fibrinogen minimum pada kelompok DM tipe-2 dengan kontrol glikemik buruk didapatkan 305,1 mg/dL yang berarti kadar fibrinogen dalam batas normal. Karakteristik subjek penelitian yang memiliki kadar fibrinogen 305,1 mg/dL adalah perempuan berusia 55 tahun, dengan lama menderita DM tipe-2  $< 5$  tahun dan nilai HbA1c 7,2%. Perbedaan hasil yang didapatkan pada subjek penelitian perempuan dan berusia menopause (45-55 tahun) ini dapat disebabkan karena efek terapi. Kepustakaan menyebutkan terapi insulin berhubungan dengan penurunan kadar fibrinogen 36%, dan 14% peningkatan permeabilitas bekuan (*clot*) (Bryk-Wiazania & Undas, 2021). Pengaruh terapi insulin tidak dianalisis pada penelitian ini

Kontrol glikemik buruk dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas karena efek langsung glukosa pada endotel. Keadaan hiperglikemia yang lama (kronis) dapat menyebabkan perubahan vaskular yang ireversibel (Zhao *et al.*, 2021).

Keadaan resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas pada DM tipe-2 menyebabkan terjadinya hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronis ditandai dengan peningkatan HbA1c yang merupakan penentu kontrol glikemik jangka

panjang. Hiperglikemia kronis menyebabkan peningkatan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs) (Ghongade *et al.*, 2020).

*Advanced glycation end products* intrasel yang berakumulasi di dalam retikulum endoplasma menimbulkan stres pada retikulum endoplasma sel beta pankreas, pembentukan ROS. Peningkatan ROS intrasel menginduksi sinyal *proapoptotic*, degenerasi mRNA proinsulin, dan pelepasan interleukin (IL)-1 $\beta$  yang akhirnya menimbulkan inflamasi pada sel islet pankreas. Ikatan antara AGEs dan reseptor AGEs (RAGE) pada transmembran sel, menstimuli pembentukan ROS dan mengaktifkan NF-kB. Aktivasi NF-kB menyebabkan produksi sitokin proinflamasi meningkat (Kosmopoulos *et al.*, 2019; Garcia *et al.*, 2020).

Peningkatan ROS dan sitokin proinflamasi yang diikuti peningkatan stres oksidatif menyebabkan terjadi inflamasi sel endotel. Stres oksidatif menghambat eNOS sehingga terjadi disfungsi endotel (Razak, 2019; Pieters, 2019; Krycska *et al.*, 2021).

Peningkatan sintesis fibrinogen di hepar diinduksi oleh sitokin pro inflamasi. Pembentukan fibrinogen (fibrinogen terglikasi) yang resisten terhadap fibrinolisis terjadi akibat peningkatan AGEs. Peningkatan sintesis dan penurunan fibrinolisis menyebabkan peningkatan kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe-2 (Sacks, 2016; Kosmopoulos *et al.*, 2019).

#### **6.4 Korelasi antara HbA1c dengan Fibrinogen pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2**

Penelitian ini mendapatkan adanya korelasi kadar fibrinogen dan HbA1c yang bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) dengan nilai kekuatan korelasi sedang ( $r = 0,456$ ). Hasil penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian

*cross-sectional* Ghongade *et al.*, (2020) yang mendapatkan hasil korelasi positif antara HbA1c dan rerata kadar fibrinogen pada 108 pasien DM tipe-2 di India ( $r=0,782$ ,  $p=0,001$ ). Penelitian *case control* Razak *et al.*, (2019) mendapatkan korelasi positif antara kadar fibrinogen dan HbA1c pada 50 pasien DM tipe-2 di Irak ( $r=0,497$ ,  $p<0,001$ ).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian *cross-sectional* Ali *et al.*, (2017) yang mengevaluasi kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 di Sudan. Penelitian Ali *et al.*, (2017) menemukan 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. Penelitian Ali *et al.*, (2017) dilakukan pada 70 pasien DM tipe-2 dengan rentang usia 30-82 tahun, dan durasi menderita DM yaitu 5-30 tahun. Pasien DM tipe-2 dengan komplikasi, riwayat merokok dan obesitas dimasukkan sebagai sampel penelitian. Perbedaan hasil pada penelitian Ali *et al.*, (2017) ini dapat disebabkan perbedaan karakteristik sampel penelitian.

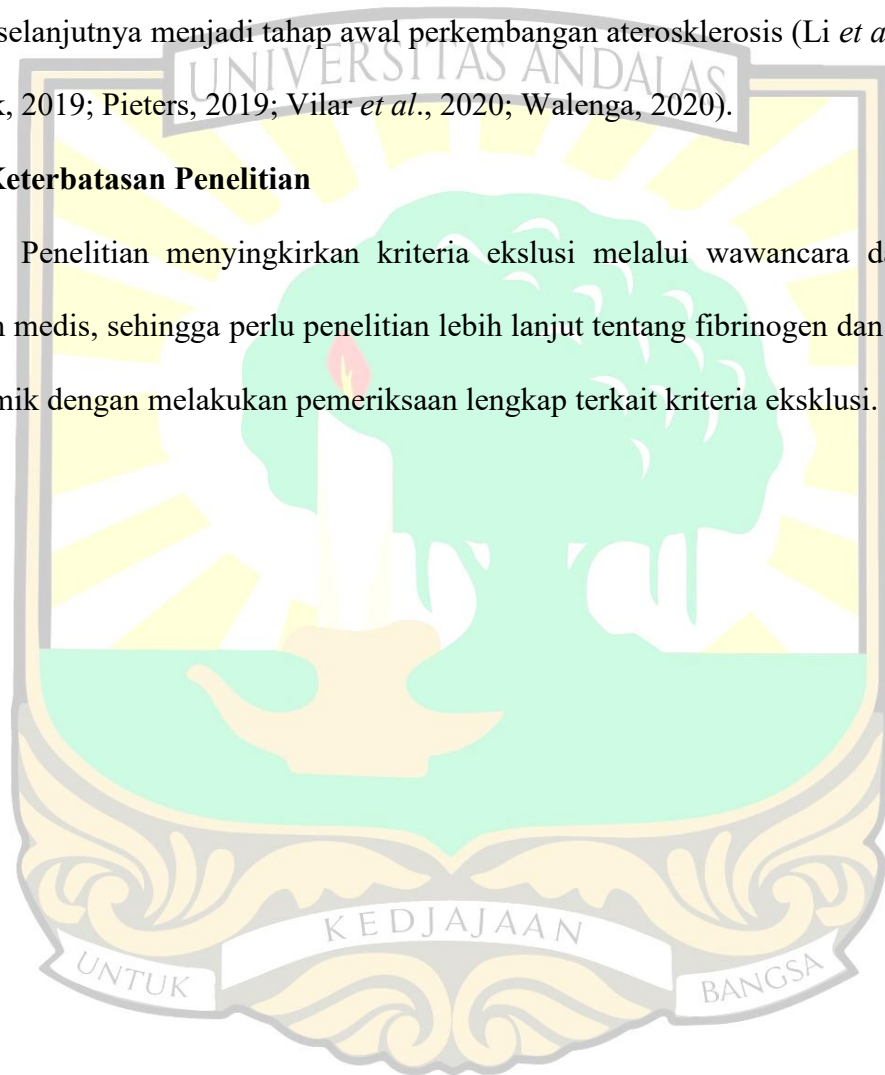
Fibrinogen merupakan protein fase akut dan berperan dalam sistem hemostasis tubuh. Fibrinogen merupakan protein koagulasi utama di dalam darah serta penentu viskositas darah. Peningkatan kadar dan kelainan fungsi fibrinogen ditemukan pada diabetes melitus. Peningkatan kadar fibrinogen disebabkan peningkatan produksi di hepar akibat aksi sitokin proinflamasi dan resistensi insulin. Kelainan fungsi fibrinogen disebabkan perubahan struktur fibrinogen terglifikasi yang lebih tahan terhadap fibrinolisis (Razak, 2019; Pieters, 2019).

Peningkatan kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Kadar fibrinogen yang meningkat

di dalam plasma darah menyebabkan peningkatan prokoagulan (agregasi trombosit meningkat, viskositas darah meningkat, dan peningkatan pembentukan fibrin). Stres oksidatif akibat hiperglikemia (yang ditandai dengan kontrol glikemik buruk) menghambat eNOS sehingga terjadi disfungsi endotel. Faktor prokoagulan dan disfungsi endotel menyebabkan hiperkoagulabilitas pada DM, yang selanjutnya menjadi tahap awal perkembangan aterosklerosis (Li *et al.*, 2016; Razak, 2019; Pieters, 2019; Vilar *et al.*, 2020; Walenga, 2020).

### **6.5 Keterbatasan Penelitian**

Penelitian menyingkirkan kriteria eksklusi melalui wawancara dan data rekam medis, sehingga perlu penelitian lebih lanjut tentang fibrinogen dan kontrol glikemik dengan melakukan pemeriksaan lengkap terkait kriteria eksklusi.





## BAB 7

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Simpulan

1. Median kadar fibrinogen pada pasien DM tipe-2 yaitu 349,9(237,5-636,1) mg/dL. Median HbA1c pada pasien DM tipe-2 yaitu 7,2(5,4-12,3)%.
2. Median kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik baik yaitu 332(237,5-530,1) mg/dL dan kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe-2 dengan kontrol glikemik buruk yaitu 368(305,1-636,1) mg/dL.
3. Penelitian ini mendapatkan perbedaan kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe-2 kontrol glikemik baik dengan pasien DM tipe-2 kontrol glikemik buruk.
4. Penelitian ini mendapatkan korelasi yang sedang antara kadar fibrinogen plasma dengan HbA1c pada pasien DM tipe-2.

#### 7.2 Saran

1. Pemeriksaan fibrinogen secara berkala perlu disarankan untuk menilai faktor risiko kardiovaskular pada pasien DM tipe-2.
2. Pasien DM tipe-2 perlu mencapai kontrol glikemik yang baik karena kontrol glikemik yang buruk berpotensi untuk terjadi peningkatan kadar fibrinogen dan berisiko untuk kejadian kardiovaskular.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbott, 2019. Afinion HbA1c. Buku manual. Ref 1116795. Abbott Diagnostics Technologies AS
- Agren A, Joneskog G, Elgue G, Henriksson P, Wallen H, Wiman B, 2014. Increased Incorporation of Antiplasmin Into The Fibrin Network in Patients with Type 1 Diabetes. In: *Diabetes care*. 37.p:2007-14.
- Ali EW, Edress HAG, 2017. Evaluation of Fibrinogen Level Among Patients with Diabetes Mellitus Type-2 [Theses]. Diakses dari <http://repository.sustech.edu/handle/123456789/21807>.
- Azahrani SH, Ajjan RA, 2010. Coagulation and Fibrinolysis in Diabetes. In: *Diabetes & Vascular Disease Research*. 7(4).p:260-73.
- American Diabetes Association, 2018. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes. 41(suppl):S55-S64.
- Asryani T, Nasrul E, Rikarni, Prihandani T, 2018. Perbedaan Hemoglobin Terглиkasi antara Metode Pemeriksaan Boronate Affinity dengan Metode Ion exchange High Performance Liquid Chromatography. In: *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*.25(2). p:42.
- Bembde AS, 2012. A Study of Plasma Fibrinogen Level in Type-2 Diabetes Mellitus and Its Relation to Glycemic Control. In: *Indian J Hematol Blood Transfus*. 28(2).p:105-8.
- Bryhni B, Arnesen A, Jessen TG, 2010. Association of Age with Serum Insulin, Proinsulin and The Proinsulin-to-insulin Ratio: A Cross-Sectional Study. In: *BMC Endocrine Disorders*. 10(21).p:1-9.
- Bryk-Wiazania AH, Undas A, 2021. Hypofibrinolysis in Type-2 Diabetes and Its Clinical Implications: from mechanisms to Pharmacological Modulation. In: *Cardiovascular Diabetology*. 20.p:191-207
- Bosevski M, Bosevska G, Stojanovska L, Apostolopoulos V, 2017. CRP and Fibrinogen Imply Clinical Outcome of Patients with Type-2 Diabetes and Coronary Artery Disease. In: *Acta Biochim Biophys Sin*.49(3).p:284-5.
- Das AK, Saxena G, Naik S, 2019. HbA1c in management of Type II Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Survey of Indian Physicians. In: *Journal of the Association of Physicians of India*. 67.p:1-4.
- Dhawale S, Jayant S, Gupta AK, 2016. Serum Fibrinogen Level in Type2 Diabetes Mellitus Patients. In: *International Journal of Advanced in Medicine*. 3(1):83-87.
- Chen S, Shen Y, Liu YH, Dai Y, Wu ZM, Wang XQ, et al, 2021. Impact of Glycemic Control on Association of Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Cardiovascular Diabetology*. 20:64.p:1-9
- Fritsma GA., 2020. Laboratory Evaluation of Hemostasis. In: Rodak's Hematology: Clinical Principles and Application. Sixth Edition. Elsevier. p:765-80.
- Freeman VS, 2018. Carbohydrates. In: Clinical Chemistry : Principles, techniques and correlations eighth edition. Editor Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. Wolter Kluwer. p: 754-66.

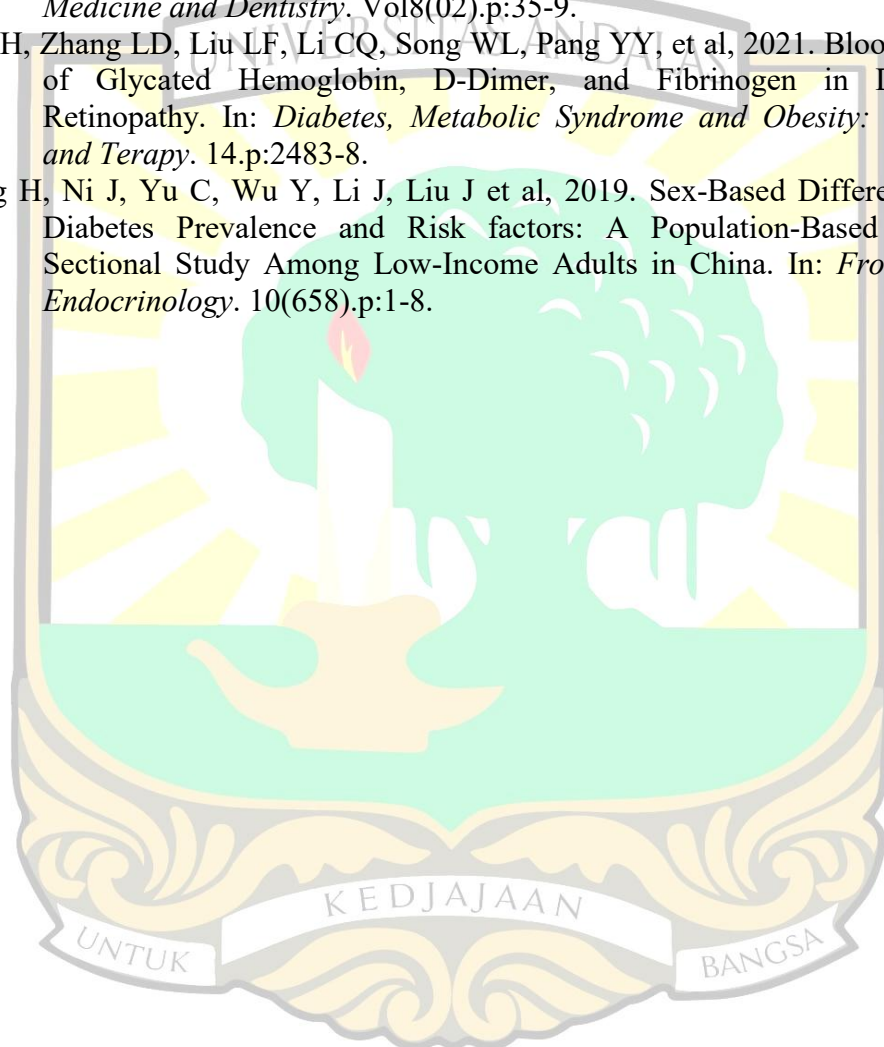
- Garcia UG, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al, 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Int.J.Mol.Sci.* 21.6275.p:1-34.
- Ghongade PV, Atram MA, Shivkumar VB, 2020. A Study of Correlation of Plasma Fibrinogen Levels with Glycemic Status in Type-2 Diabetes Mellitus Patients. In: *Journal of Pathology of Nepal.* 10.p:1746-50.
- Gupta P, Bhambani P, Narang S, 2016. Study of Plasma Fibrinogen Level and Its Relation to Glycemic Control in Type-2 Diabetes Mellitus Patients Attending Diabetes Clinica at a Tertiary care teaching Hospital in Madhya Pradesh India. In: *International Journal of research in Medical Sciences.* 4(9).p:3748-3754
- Hardisman, 2021. Tanya Jawab Metodologi Penelitian Kesehatan. Gosyen Publishing. Yogyakarta.p:152-201.
- Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS, 2017. Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 37.p:e13-e21.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), 2019. Laporan Nasional Risdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes), Jakarta.
- Kosmopoulos M, Drekolias D, Zavras P, Piperi C, Papavassiliou AG, 2019. Impact of Advanced Glycation End Product (AGEs) signaling in Coronary Artery Disease. In: *BBA Molecular Basis of Disease.* 1865.p:611-19.
- Kryczka KE, Kruk M, Demkow A, Lubiszewska B, 2021. Fibrinogen and Triad of Thrombosis, Inflammation and the Renin-Angiotensin System in Premature Coronary Artery Disease in Women : A New Insight into Sex-Related Differences in the Pathogenesis of the Disease. In: *Biomolecules.*11.1036.p:1-16
- Kunutsor SK, Kurl S, Zaccardi F, Laukkanen JA, 2016. Baseline and long-term Fibrinogen Level and Risk of Sudden Death Cardiac death: A New Prospective Study and Meta-Analysis. In: *Atherosclerosis.* Vol 245.p:171-89.
- Liu SL, Wu NQ, Shi HW, Dong Q, Dong QT, Gao Y, et al, 2020. Fibrinogen is Associated with Glucose Metabolism and Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. In: *Cardiovascular Diabetology.* 19(36).p:1-11.
- Li XH, Guan LY, Lin HY, Wang SH, Cao YQ, Jiang XY, et al, 2016. Fibrinogen : A marker in Predicting Diabetic Foot Ulcer Severity. In: *Journal of Diabetes Research.* p:1-5.
- Luzak, 2020. Fibrinogen Glycation and Presence of Glucose Impair Fibrin Polymerization-An In Vitro Study of Isolated Fibrinogen and Plasma from Patients with Diabetes Mellitus. In: *Biomolecules.* p:1-20.
- Mohiuddin SS, 2018. Correlation of glycaemic status with plasma fibrinogen level in insulin dependent as well as noninsulin dependent diabetic patients. In: *J Endocrinol Dia.* 5(5).p:1-6.
- Mahendra JV, Kumar S, Anuradha TS, Talikoti P, Nagaraj RS, Vishali V, 2015. Plasma Fibrinogen in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Syndrome and its Relation with Ischemic Heart Disease (IHD) and Retinopathy. In: *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 9(1).p:18-21.



- Nadkarni P, Weinstock RS, 2017. Carbohydrate. In: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Method 23th Edition. McPherson RA, Pincus MR, ed. Elsevier.p:225-36
- Naik MR, Mukkamalla S, 2020. Plasma Fibrinogen Level in Deranged Lipid of Type-2 Diabetes. In: *International Journal of Current Medical and applied Sciences*. 26(1).p:1-5.
- Nikma, Bahrum U, Sennang N, 2016. Gambaran kadar Fibrinogen pada Penderita diabetes melitus Tipe-2. In: *JST kesehatan*, 6(3).p:393-398.
- Ogurtsova K, da Rocha F, Huang JD, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. 2017. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for prevalence of diabetes for 2015 and 2040. In : *Clinical Research and Clinical Practice*. 128. p:40-50.
- Pase MA, Gatot D, Lindarto D, 2018. Association of Fibrinogen with HbA1c In Diabetic Foot Ulcer. In : *Earth and Environmental Science*. 125.p:1-4.
- Pallella E, Cimino R, Pullano SA, Fiorillo A, Gulletta E, Brunetti A, et al, 2020. Laboratory Parameters of hemostasis, adhesion molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17.300.p:1-9.
- Perkumpulan Endokrin Indonesia (Perkeni), 2019. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe-2 Dewasa di Indonesia 2019. PB Perkeni. Jakarta.
- Pieters M, 2019. Fibrinogen and Fibrin : An Illustrated Review. In : *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. p:1-12
- Razak MKA, Sultan AA, 2019. The Importance of Measurement of Plasma Fibrinogen Level Among Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. In: *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier. p:1151-8.
- Rikarni, Lillah, Yoesri, 2007. Hubungan Kadar Fibrinogen Plasma dan Mikroalbuminuria pada Penderita Diabetes Melitus Tipe-2. In: *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medicine Laboratory*. 14(1).p:11-5.
- Saini PK, Saluja M, Meena SR, Meena SB, 2016. Study of Plasma Fibrinogen Level in Type-2 Diabetes Mellitus and its Association with Microalbuminuria and Glycemic Control. In: *Current medicine Research and Practice*. Elsevier. p:133-6.
- Schwartz SS, Eipstein A, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Agulair RB, 2016. The Time is Right for New Classification System for Diabetes Rationale and Implications of the  $\beta$ -cell-Centric Classification Schema. In: *Diabetes care*.39.p179-86.
- Sysmex, 2018. CS-2400/CS2500 Automated Blood Coagulation Analyzer, Intructions for Use. Japan. Sysmex Corporation.
- Sacks DB, 2016. Diabetes. In: *Tietz Fundamental of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics*, Seventh edition. Elsevier, Inc. p: 608-59.
- Sobczak AIS, Stewart AJ, 2019. Coagulatory Defect in Type-1 and Type-2 Diabetes. In: *International Journal of Molecular Sciences*. 20. p:1-27.



- Tramun B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A et al, 2020. Sex Differences in Metabolic Regulation and Diabetes. In: *Diabetologia*.63.p:453-61.
- Vilar R, Fish R, Casini A, Arbez MN, 2020. Fibrinogen in Human disease. In: *Hematologica*. 105(2).p:284-96.
- Walenga JM, 2020. Normal Hemostasis. In: Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications, sixth edition. Elsevier Inc. p: 636-45.
- Zaidi IA, Jaleel A, Namoos K, Ali H, Iqtidar A, Malik FQ, 2019. Correlation of Plasma Fibrinogen levels with Variabel in Patients of Type-II Diabetes Mellitus with Microvascular Complications. In: *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry*. Vol8(02).p:35-9.
- Zhao H, Zhang LD, Liu LF, Li CQ, Song WL, Pang YY, et al, 2021. Blood Level of Glycated Hemoglobin, D-Dimer, and Fibrinogen in Diabetic Retinopathy. In: *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Terapy*. 14.p:2483-8.
- Zhang H, Ni J, Yu C, Wu Y, Li J, Liu J et al, 2019. Sex-Based Differences in Diabetes Prevalence and Risk factors: A Population-Based Cross-Sectional Study Among Low-Income Adults in China. In: *Frontier in Endocrinology*. 10(658).p:1-8.



## LAMPIRAN

### Lampiran 1

### KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK



**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**  
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
*DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL*  
"ETHICAL APPROVAL"

Nomor : LB.02.02/5.7/13/2022

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The research protocol proposed by*

Peneliti utama : **dr. Putri Niawaty**  
*Principal Investigator*

Nama Institusi : **PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran**  
*Name of the institution* **Universitas Andalas**

Dengan judul :  
*Title*

**"Hubungan Kadar Fibrinogen Plasma Dengan Kontrol Glikemik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2"**

Diryatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu Januari 2022 sampai dengan Januari 2023

*This declaration of ethics applies during the period January 2022 until January 2023*

Padang, 12 Januari 2022  
Chairperson



**Dr. dr. Dina Anum, SpKK(K), FINSRY FAADY**  
NIP. 19681126 200001 2 014

Lampiran 2

UJI KETELITIAN PEMERIKSAAN HbA1c, DAN FIBRINOGEN

Tabel 1. Hasil Uji Ketelitian *Between Day* Pemeriksaan HbA1c

No	HbA1c	
	C1	C2
1	6,3	8,7
2	6,3	8,7
3	6,1	8,7
4	6,1	8,7
5	6,1	8,7
6	6,1	8,7
7	6,1	8,7
8	6,1	8,7
9	6,3	8,6
10	6,4	8,7
11	6,3	8,7
12	6,4	8,7
13	6,4	8,6
14	6,3	8,6
15	6,3	8,7
16	6,3	8,7
17	6,3	8,8
18	6,3	8,8
19	6,4	8,7
20	6,4	8,5
21	6,4	8,5
22	6,1	8,5
23	6,1	8,6
24	6,1	8,6
25	6,4	8,7
26	6,3	8,6
27	6,4	8,6
Rerata	6,3	8,6
SD	0,12	0,07
CV(%)	1,9	0,9

Hasil uji ketelitian *between day* pemeriksaan HbA1c didapatkan koefisien variasi (KV) untuk level 1 sebesar 1,9%, level 2 sebesar 0,9%. Koefisien variasi pemeriksaan HbA1c tidak melebihi batas minimum presisi (KV maksimum 1,9%).

**Tabel 2. Hasil Uji Ketelitian *Between Day* Pemeriksaan Fibrinogen**

1. Nomor Lot. 565125A

No	Fibrinogen (Kontrol)
1	2,45
2	2,31
3	2,15
4	2,11
5	2,24
6	2,15
7	2,18
8	1,79
9	2,27
10	2,17
11	2,45
12	2,45
13	2,34
14	2,12
15	2,09
16	2,21
17	2,09
18	2,57
19	2,29
20	1,99
Rerata	2,22
SD	0,18
CV(%)	8,12

2. Nomor Lot. 565131

No	Fibrinogen (Kontrol)
1	1,95
2	2,11
3	2,61
4	2,32
5	2,29
6	2,09
7	2,06
Rerata	2,20
SD	0,22
CV(%)	10,02

Hasil uji ketelitian *between day* pemeriksaan fibrinogen didapatkan KV sebesar 8,12%, dan 10,02%. Koefisien variasi pemeriksaan fibrinogen tidak melebihi batas minimum presisi (KV maksimum 10,7%).



### Lampiran 3

## STATISTIK PENELITIAN

### 1. Uji Normalitas Data

	Tests of Normality					
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai HbA1c	.139	85	.000	.912	85	.000
Kadar Fibrinogen	.149	85	.000	.875	85	.000

a. Lilliefors Significance Correction

### 2. Karakteristik Subjek Penelitian

		Jenis Kelamin			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Perempuan	37	43.5	43.5	43.5
	Laki-laki	48	56.5	56.5	100.0
	Total	85	100.0	100.0	

		Umur Descriptive Statistics				
		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Umur		85	36	68	56.06	7.635
Valid N (listwise)		85				

		Durasi DM			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<5	45	52.9	52.9	52.9
	5-10	17	20.0	20.0	72.9
	>10	23	27.1	27.1	100.0
	Total	85	100.0	100.0	

		Descriptive Statistics				
		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Durasi DM		85	1.00	21.00	6.1412	6.12597
Valid N (listwise)		85				

		Kontrol Glikemik			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Kontrol Glikemik Baik	41	48.2	48.2	48.2
	Kontrol Glikemik Buruk	44	51.8	51.8	100.0
	Total	85	100.0	100.0	

### 3 . Hasil Pemeriksaan Kadar Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2

#### Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Nilai HbA1c	85	5.4	12.3	7.608	1.7602
Kadar Fibrinogen	85	237.5	636.1	367.398	78.9148
Valid N (listwise)	85				

#### Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Nilai HbA1c	Mean	7.608	.1909	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.229	
		Upper Bound	7.988	
	5% Trimmed Mean	7.484		
	Median	7.200		
	Variance	3.098		
	Std. Deviation	1.7602		
	Minimum	5.4		
	Maximum	12.3		
	Range	6.9		
	Interquartile Range	2.8		
	Skewness	.884	.261	
	Kurtosis	.075	.517	
	Kadar Fibrinogen	Mean	367.398	8.5595
95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	350.376	
		Upper Bound	384.419	
5% Trimmed Mean		361.525		
Median		349.900		
Variance		6227.551		
Std. Deviation		78.9148		
Minimum		237.5		
Maximum		636.1		
Range		398.6		
Interquartile Range		72.3		
Skewness		1.420	.261	
Kurtosis		2.273	.517	

### 4 . Hasil Pemeriksaan Kadar Fibrinogen dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Buruk

#### Descriptives

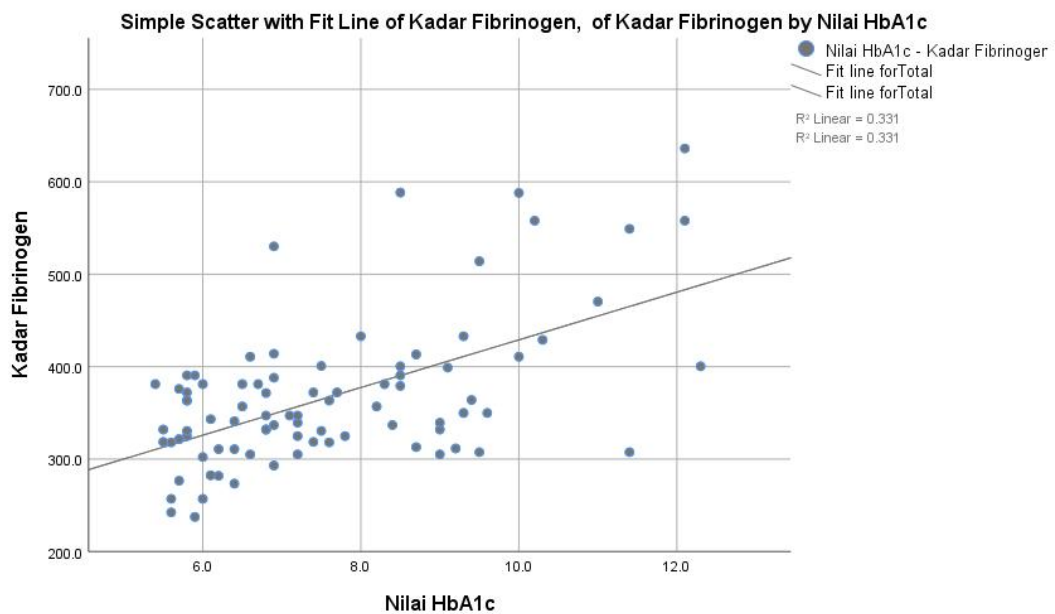
	Kontrol Glikemik		Statistic	Std. Error	
Kadar Fibrinogen	Kontrol Glikemik Baik	Mean	338.046	8.6493	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	320.566	
			Upper Bound	355.527	
			5% Trimmed Mean	336.111	
		Median	332.000		
		Variance	3067.191		
		Std. Deviation	55.3822		
		Minimum	237.5		
		Maximum	530.1		
		Range	292.6		
		Interquartile Range	74.9		
		Skewness	.738	.369	
		Kurtosis	2.301	.724	

Kontrol	Mean		394.748	13.2506
Glikemik	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	368.025	
Buruk		Upper Bound	421.470	
	5% Trimmed Mean		387.755	
	Median		368.050	
	Variance		7725.396	
	Std. Deviation		87.8942	
	Minimum		305.1	
	Maximum		636.1	
	Range		331.0	
	Interquartile Range		94.2	
	Skewness		1.297	.357
	Kurtosis		.793	.702

### 5. Korelasi antara Kadar Fibrinogen dengan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2

Correlations				
		Nilai HbA1c	Kadar Fibrinogen	
Spearman's rho	Nilai HbA1c	Correlation Coefficient	1.000	.456**
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	85	85
	Kadar Fibrinogen	Correlation Coefficient	.456**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	85	85

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).



Gambar 5. 1 Diagram Tebar Korelasi Fibrinogen Plasma dan HbA1c pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2.

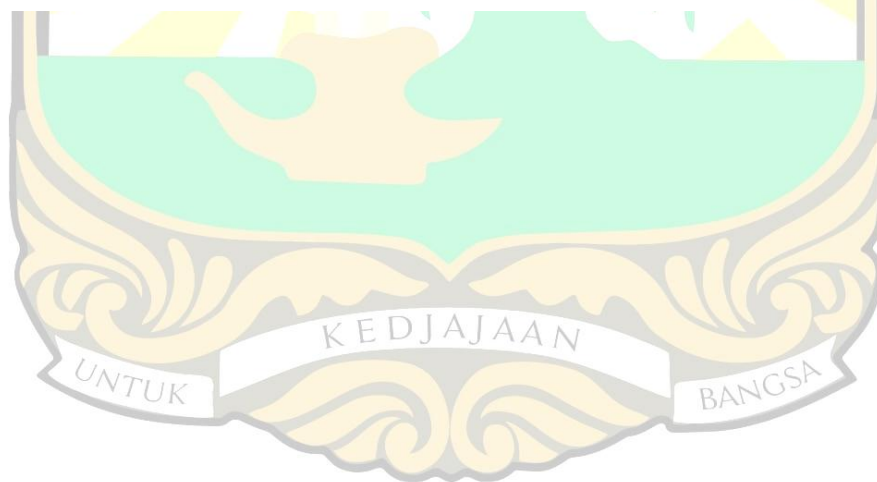
**6 . Perbedaan Kadar Fibrinogen pada Pasien Diabetes melitus tipe-2 dengan Kontrol Glikemik Baik dan Buruk**

		Levene's Test for Equality of Variances		Independent Samples Test					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Kadar Fibrinogen	Equal variances assumed	5.860	.018	-3.529	83	.001	-56.7014	16.0694	-88.6628	-24.7399
	Equal variances not assumed			-3.583	73.169	.001	-56.7014	15.8236	-88.2366	-25.1662

**Hypothesis Test Summary**

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Kadar Fibrinogen is the same across categories of Kontrol Glikemik.	Independent-Samples Mann-Whitney U Test	.002	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.





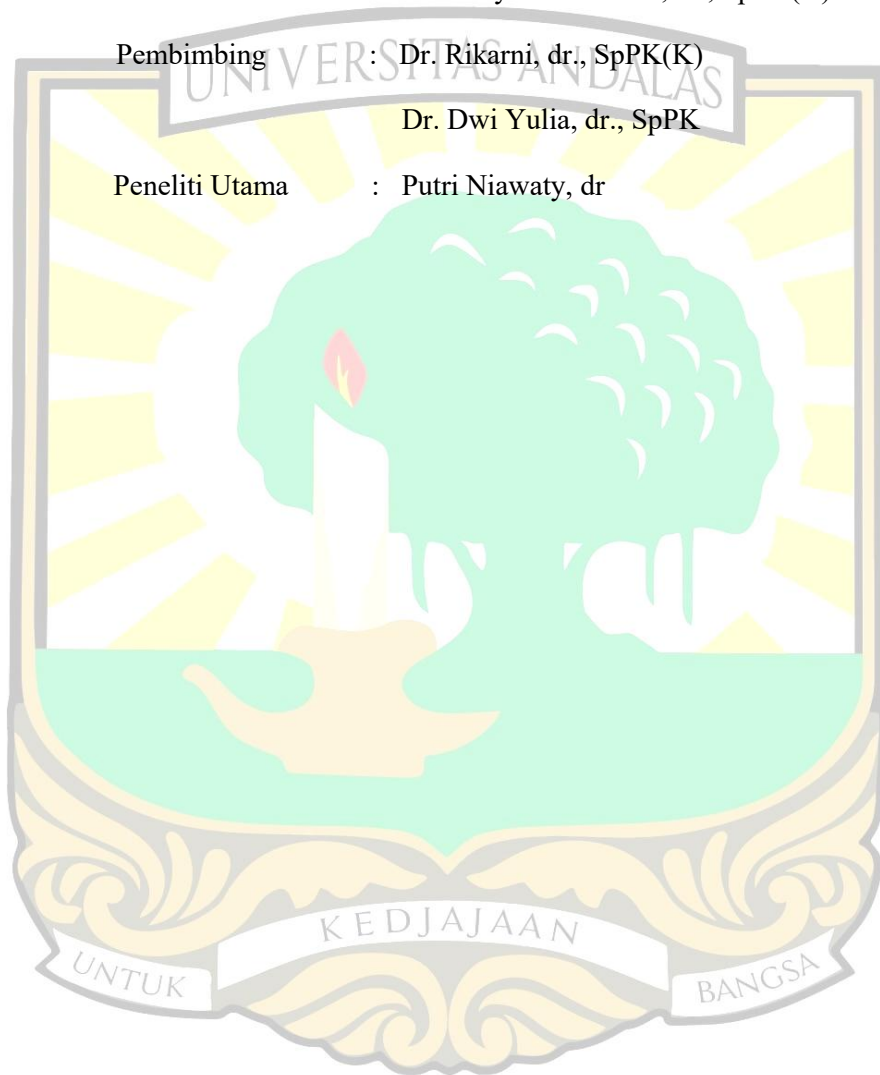
## Lampiran 4

### ORGANISASI PENELITIAN

Pelindung : Dr. Afriwardi, dr, SH, SpKO, MA  
Syofiati, dr., Sp.PK  
Dr. Zelly Dia Rofinda, dr., SpPK(K)

Pembimbing : Dr. Rikarni, dr., SpPK(K)  
Dr. Dwi Yulia, dr., SpPK

Peneliti Utama : Putri Niawaty, dr



## Lampiran 5

### SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : dr. Putri Niawaty

Status : Peserta PPDS Patologi Klinik FK UNAND/ RSUP

Dr. M. Djamil

Menyatakan bahwa saya bersedia menyerahkan hasil penelitian saya kepada Komite Etik RSUP Dr. M. Djamil Padang setelah penelitian saya selesai.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Agustus 2022

Yang menyatakan,

dr. Putri Niawaty

**Lampiran 6**

**Data Penelitian**

No	Jenis Kelamin	Umur (th)	Lama menderita DM		HbA1c (%)	Kontrol Glikemik	Kadar Fibrinogen (mg/dL)
			lama DM	kategori			
1	Perempuan	58	12 th	>10 th	6.40	DM Terkontrol	341.0
2	Perempuan	65	< 1th	< 5 th	6.00	DM Terkontrol	381.1
3	Perempuan	57	±1 th	< 5 th	6.50	DM Terkontrol	381.1
4	Laki-laki	58	±2 th	< 5 th	6.00	DM Terkontrol	257.0
5	Laki-laki	49	5 th	5-10 th	5.80	DM Terkontrol	324.9
6	Laki-laki	60	±7 th	5-10 th	5.80	DM Terkontrol	363.4
7	Perempuan	58	< 1th	< 5 th	5.80	DM Terkontrol	390.6
8	Laki-laki	56	±1 th	< 5 th	6.90	DM Terkontrol	293.1
9	Laki-laki	53	< 1th	< 5 th	6.20	DM Terkontrol	310.8
10	Laki-laki	56	< 1th	< 5 th	5.70	DM Terkontrol	321.6
11	Laki-laki	64	8 th	5-10 th	5.80	DM Terkontrol	372.1
12	Perempuan	40	< 1th	< 5 th	5.40	DM Terkontrol	381.1
13	Laki-laki	53	4 th	< 5 th	5.60	DM Terkontrol	318.1
14	Laki-laki	61	5 th	5-10 th	5.70	DM Terkontrol	276.6
15	Perempuan	64	3 th	< 5 th	6.20	DM Terkontrol	281.9
16	Laki-laki	48	5 th	5-10 th	5.60	DM Terkontrol	257.0
17	Laki-laki	61	13 th	>10 th	6.90	DM Terkontrol	414.0
18	Perempuan	61	1 th	< 5 th	5.90	DM Terkontrol	390.6
19	Laki-laki	61	5-10 th	5-10 th	5.50	DM Terkontrol	332.0
20	Perempuan	64	2 th	< 5 th	6.80	DM Terkontrol	332.0
21	Laki-laki	62	8 th	5-10 th	5.80	DM Terkontrol	363.4
22	Laki-laki	43	2 th	< 5 th	6.80	DM Terkontrol	347.1
23	Perempuan	59	<1 th	< 5 th	6.40	DM Terkontrol	310.8
24	Perempuan	58	<1 th	< 5 th	6.80	DM Terkontrol	332.0
25	Laki-laki	59	1-2 th	< 5 th	6.60	DM Terkontrol	410.8
26	Laki-laki	62	< 1th	< 5 th	5.90	DM Terkontrol	237.5
27	Laki-laki	64	15 thn	>10 th	6.70	DM Terkontrol	381.1
28	Laki-laki	66	4 th	< 5 th	6.60	DM Terkontrol	305.1
29	Laki-laki	40	<1 th	< 5 th	6.10	DM Terkontrol	343.2
30	Perempuan	48	<1 th	< 5 th	5.50	DM Terkontrol	318.6
31	Perempuan	53	17 th	>10 th	6.40	DM Terkontrol	273.5
32	Laki-laki	57	<1 th	< 5 th	5.60	DM Terkontrol	242.4
33	Perempuan	40	< 1th	< 5 th	5.70	DM Terkontrol	375.9
34	Perempuan	40	1 th	< 5 th	6.10	DM Terkontrol	282.5
35	Laki-laki	56	6 th	5-10 th	6.90	DM Terkontrol	530.1
36	Perempuan	45	< 1th	< 5 th	6.00	DM Terkontrol	302.2
37	Perempuan	63	18 th	>10 th	6.90	DM Terkontrol	388.0
38	Perempuan	63	< 1th	< 5 th	6.80	DM Terkontrol	371.5
39	Laki-laki	50	< 1th	< 5 th	6.50	DM Terkontrol	356.9
40	Laki-laki	63	1 th 3 bln	< 5 th	5.80	DM Terkontrol	330.5
41	Laki-laki	65	±10 th	>10 th	6.90	DM Terkontrol	336.8

42	Perempuan	50	< 1th	< 5 th	7.50	DM tdk terkontrol	400.8
43	Laki-laki	56	< 1th	< 5 th	7.20	DM tdk terkontrol	339.4
44	Laki-laki	49	2 th	< 5 th	8.50	DM tdk terkontrol	390.6
45	Laki-laki	52	3 th	< 5 th	7.60	DM tdk terkontrol	363.4
46	Laki-laki	53	5 th	5-10 th	8.50	DM tdk terkontrol	588.4
47	Perempuan	52	2 th	< 5 th	9.00	DM tdk terkontrol	332.0
48	Laki-laki	54	±21 th	>10 th	7.70	DM tdk terkontrol	372.1
49	Laki-laki	60	±10 th	>10 th	10.20	DM tdk terkontrol	557.9
50	Laki-laki	64	< 1th	< 5 th	9.00	DM tdk terkontrol	339.4
51	Perempuan	40	< 1th	< 5 th	10.30	DM tdk terkontrol	429.0
52	Laki-laki	57	3 th	< 5 th	12.10	DM tdk terkontrol	636.1
53	Laki-laki	65	20 th	>10 th	9.10	DM tdk terkontrol	399.0
54	Perempuan	40	5 th	5-10 th	9.20	DM tdk terkontrol	311.5
55	Perempuan	54	5-10 th	5-10 th	8.30	DM tdk terkontrol	381.1
56	Perempuan	58	5 th	5-10 th	7.40	DM tdk terkontrol	372.1
57	Laki-laki	55	10 th	>10 th	11.00	DM tdk terkontrol	470.4
58	Laki-laki	54	8 th	5-10 th	7.80	DM tdk terkontrol	324.9
59	Laki-laki	56	< 1th	< 5 th	7.20	DM tdk terkontrol	324.9
60	Perempuan	65	5-10 th	5-10 th	7.40	DM tdk terkontrol	318.6
61	Laki-laki	51	< 1th	< 5 th	7.10	DM tdk terkontrol	347.1
62	Perempuan	60	19 thn	>10 th	9.30	DM tdk terkontrol	432.9
63	Laki-laki	63	10 th	>10 th	7.20	DM tdk terkontrol	347.1
64	Perempuan	45	7 th	5-10 th	9.50	DM tdk terkontrol	514.0
65	Laki-laki	61	13 th	>10 th	12.30	DM tdk terkontrol	400.4
66	Laki-laki	65	17 th	>10 th	8.00	DM tdk terkontrol	432.9
67	Perempuan	52	22 th	>10 th	12.10	DM tdk terkontrol	557.9
68	Perempuan	63	21th	>10 th	8.50	DM tdk terkontrol	400.4
69	Laki-laki	55	15 thn	>10 th	9.00	DM tdk terkontrol	385.1
70	Laki-laki	62	1 th	< 5 th	7.60	DM tdk terkontrol	318.1
71	Perempuan	55	1,5 th	< 5 th	7.20	DM tdk terkontrol	305.1
72	Laki-laki	62	15 thn	>10 th	9.50	DM tdk terkontrol	307.5
73	Perempuan	40	5 th	5-10 th	10.00	DM tdk terkontrol	588.0
74	Perempuan	48	< 1th	< 5 th	9.30	DM tdk terkontrol	349.9
75	Perempuan	51	11 th	>10 th	11.40	DM tdk terkontrol	307.5
76	Laki-laki	68	5 th	5-10 th	7.50	DM tdk terkontrol	330.5
77	Laki-laki	62	12,5 th	>10 th	8.20	DM tdk terkontrol	356.9
78	Perempuan	51	1 th	< 5 th	11.40	DM tdk terkontrol	549.1
79	Perempuan	59	5 th	5-10 th	8.40	DM tdk terkontrol	336.8
80	Perempuan	54	< 1th	< 5 th	8.70	DM tdk terkontrol	313.0
81	Perempuan	57	2 th	< 5 th	9.60	DM tdk terkontrol	349.9
82	Laki-laki	65	10 th	>10 th	8.70	DM tdk terkontrol	413.2
83	Laki-laki	66	13 th	>10 th	9.40	DM tdk terkontrol	364.0
84	Perempuan	62	16 th	>10 th	8.50	DM tdk terkontrol	379.2
85	Laki-laki	54	2 th	< 5 th	10.00	DM tdk terkontrol	410.8



## Lampiran 7

### CURRICULUM VITAE

Nama : dr Putri Niawaty  
Jenis kelamin : Perempuan  
Tempat/Tanggal lahir : Wonogiri / 18 Maret 1984  
Status perkawinan : Menikah  
Alamat : Komplek Cendana Andalas Blokk ii no 5 Padang  
Agama : Islam  
Nama Suami : Andri Widodo, S.STP, MM  
Nama Anak : Muhammad Fathih Aditya  
Muhammad Rayyan Alfarezel  
Nama Orang Tua : Ayah : Sentot Djoko Prayitno  
Ibu : Asniati

Riwayat Pendidikan :

- SD Negeri 003 Sail Pekanbaru (1989-1995)
- SLTP Negeri 13 Pekanbaru (1995-1996)
- SLTP Negeri 1 Bengkalis (1996-1998)
- SMU Negeri 8 Pekanbaru (1998-2001)
- Pendidikan Dokter FK Universitas Andalas (2001-2007)
- PPDS Patologi Klinik FK Universitas Andalas (Juli 2018-sekarang)

Riwayat Pekerjaan :

- Dokter RSUD Tanjung Uban Kepulauan Riau (2009-2011)
- Dokter RSUD Raja Ahmad Thabib Tanjungpinang Kepulauan Riau (2011-sekarang)

# Tesis dr. Putri Niawaty

*by* Dr. Putri Niawaty

---

**Submission date:** 30-Aug-2022 05:59PM (UTC+0800)

**Submission ID:** 1889331467

**File name:** dr\_Putri\_Niawaty.pdf (727.39K)

**Word count:** 15842

**Character count:** 96414

## Tesis dr. Putri Niawaty

---

### ORIGINALITY REPORT

---

<b>8%</b> SIMILARITY INDEX	<b>9%</b> INTERNET SOURCES	<b>5%</b> PUBLICATIONS	<b>1%</b> STUDENT PAPERS
-------------------------------	-------------------------------	---------------------------	-----------------------------

---

### PRIMARY SOURCES

---

<b>1</b>	<b>adoc.pub</b> Internet Source	<b>3%</b>
<b>2</b>	<b>garuda.kemdikbud.go.id</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>3</b>	<b>docplayer.info</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>documents.mx</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Universitas Negeri Jakarta</b> Student Paper	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>repository.unair.ac.id</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>pdfcoffee.com</b> Internet Source	<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>scholar.unand.ac.id</b> Internet Source	<b>1%</b>

---