

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah sekelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya, kelainan ini bersifat kronik yang dapat berdampak gangguan fungsi organ lain seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.<sup>1</sup>

Insidensi DM secara global cenderung semakin meningkat khususnya akibat semakin meningkatnya prevalensi DM tipe 2. *World Health Organization* (WHO) tahun 2016 memprediksikan jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2030 akan mencapai 21,3 juta, sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2015 memprediksikan akan meningkat hingga 2-3 kali lipat dibandingkan tahun 2009.<sup>2,3</sup> *World Health Organization* pada tahun 2012 melaporkan angka mortalitas akibat DM mencapai 1,5 juta, di mana 80% adalah populasi masyarakat negara-negara berkembang dengan pendapatan per kapita rendah dan menengah.<sup>2</sup> Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Indonesia tahun 2013 melaporkan bahwa DM merupakan penyebab kematian masyarakat kedua kelompok usia 45-54 tahun di wilayah perkotaan sebesar 14,7%, sedang di daerah pedesaan menduduki peringkat ke-6 yaitu sebesar 5,8%.<sup>4</sup>

Diabetes melitus merupakan penyakit menahun yang diderita seumur hidup. Penyakit DM, jika tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi yang dapat berakibat fatal. Komplikasi yang sering ditemukan pada penderita DM bergeser dari komplikasi akut (diabetes ketoasidosis, koma hiperosmolar hiperglikemia) ke komplikasi kronik yaitu makrovaskuler (pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi, pembuluh darah otak) dan mikrovaskuler (retinopati diabetik, nefropati diabetik). Dasar terjadinya komplikasi vaskuler pada DM adalah disfungsi endotel yang berlanjut menjadi aterosklerosis. Penelitian lain yang dilakukan oleh Sanjay Dhawale et al. yang dilakukan pada sekelompok pasien DM Tipe 2 didapatkan peningkatan kadar fibrinogen serum

pada pasien DM Tipe 2 dengan komplikasi makrovaskular lebih tinggi bila dibandingkan dengan DM Tipe 2 tanpa Komplikasi.<sup>5</sup>

Fibrinogen adalah protein utama untuk koagulasi darah dengan prekursor fibrin yang merupakan faktor penting dalam viskositas darah dan agregasi platelet.<sup>6</sup> Fibrinogen disintesis oleh sel-sel parenkim hati lalu masuk ke sistem sirkulasi. Delapan puluh sampai sembilan puluh persen fibrinogen tubuh beredar dalam plasma darah. Normal kadar fibrinogen plasma berkisar 200-400 mg/dL. Waktu paruh dari molekul itu sendiri adalah 3-6 hari. Selain perannya dalam trombosis, fibrinogen memiliki sejumlah fungsi lain yang memungkinkannya berperan dalam penyakit vaskular, yaitu: pengaturan adhesi, kemotaksis, dan proliferasi sel, vasokonstriksi di tempat cedera dinding pembuluh, stimulasi agregasi platelet dan penentuan kekentalan darah. Fibrinogen, seperti *C-Reactive Protein* (CRP), merupakan reaktan fase akut. Sintesis hepatic fibrinogen dapat meningkat hingga 4 kali lipat dalam menanggapi pemicu inflamasi atau infeksi. Data epidemiologi menunjukkan bahwa terdapat asosiasi independen antara kenaikan kadar fibrinogen dengan angka morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular.<sup>7</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas maka penulis tertarik untuk meneliti pengaruh kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi dan tanpa komplikasi.

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Apakah peningkatan Kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi kardiovaskular lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi kardiovaskular

## **1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian**

Maksud dan tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah peningkatan kadar fibrinogen plasma pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi

kardiovaskular lebih tinggi dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 tanpa komplikasi kardiovaskular

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Menambah pengetahuan tentang DM tipe 2 dalam kaitan antara kadar fibrinogen dan komplikasi kardiovaskular.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Mengetahui mekanisme peningkatan fibrinogen pada DM tanpa dan dengan komplikasi kardiovaskular, DM tipe 2 dapat ditangani dengan lebih baik dan tepat.

## **1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian**

### **1.5.1 Kerangka Pemikiran**

Pada penderita DM terjadi peningkatan aktivitas trombosit. Beberapa penelitian melaporkan terjadi peningkatan agregasi trombosit spontan in vitro dan peningkatan fungsi adhesi yang dihubungkan dengan peningkatan kadar *Von Willebrand Factor* (vWF). Hiperglikemi akan mengubah trombosit dengan jalan mengganggu keseimbangan kalsium sehingga terjadi hiperaktivitas trombosit dan agregasi trombosit termasuk perubahan bentuk trombosit dan pelepasan berbagai mediator.<sup>8</sup>

Fibrinogen adalah faktor I kaskade koagulasi merupakan salah satu jenis glikoprotein yang terdapat pada plasma darah. Hubungan antara fibrinogen dan kadar glikemik kontrol dapat terjadi karena *glycosylate fibrinogen* kurang rentan terhadap plasmin dan berkurangnya kadar insulin pada diabetes akan

menyebabkan perbedaan sintesis protein yaitu 29% penurunan sintesis albumin dan 50% peningkatan sintesis fibrinogen.<sup>9</sup>

Fibrinogen plasma umumnya meningkat pada DM tipe 2 sehingga dianggap bahwa hiperfibrinogenemia berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada penyakit ini. Viskositas plasma memiliki hubungan langsung dengan konsentrasi plasma total. Protein plasma utama adalah fibrinogen, globulin, dan albumin. Fibrinogen mempunyai efek positif paling besar terhadap viskositas plasma dibandingkan dengan globulin dan albumin. Peningkatan viskositas plasma akibat peningkatan konsentrasi fibrinogen berperan di dalam peningkatan viskositas darah pada DM. Hiperviskositas merupakan komponen penting kelainan mikro dan makrosirkulasi pada DM.<sup>8</sup>

Sel endotel vaskuler berada di antara aliran darah dan dinding pembuluh darah dalam regulasi fungsi darah. Fungsi sel endotel antara lain mempertahankan tonus pembuluh darah, fungsi hemostasis dan antitrombotik (antitrombosit, antikoagulan, fibrinolisis), dan inflamasi. Sel endotel memproduksi Nitrit Oksida (NO) yang berfungsi sebagai vasodilator pembuluh darah, inhibitor trombosit, menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos.<sup>10</sup> Nitrit Oksida disintesis oleh sel endotel dari

L-arginin oleh enzim NO sintase. Efek biologik NO terhadap pembuluh darah merupakan vasodilator untuk pembuluh darah dan sebagai inhibitor trombosit, yaitu NO dari sel endotel penting dalam regulasi fungsi trombosit (adhesi, agregasi, pelepasan, keseimbangan hemostasis, dan trombosis). Pada penderita diabetes melitus, adanya penurunan pelepasan NO, penurunan bioavailabilitas NO, defek respon terhadap NO yang akan mengarah pada kondisi protrombotik.<sup>10</sup>

Peningkatan kadar fibrinogen dapat merupakan indikator faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular dan proses aterosklerosis yang lanjut pada populasi orang sehat. Salah satu teori yang dikemukakan Ross R et al. bahwa peningkatan kadar fibrinogen dapat menjadi indikator risiko kelainan penyakit kardiovaskular karena fibrinogen sebagai protein fase akut menunjukkan adanya proses inflamasi pada dinding pembuluh darah.<sup>11</sup>

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

Peningkatan kadar fibrinogen plasma pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi kardiovaskular lebih tinggi dibandingkan dengan pasien diabetes melitus tipe 2 tanpa komplikasi kardiovaskular.

