



HUBUNGAN HIPERKOAGULASI (Prothrombine Time (PT) dan Fibrinogen) TERHADAP KEJADIAN DIABETES MELITUS

Muhammad Daffa Attila Firjatullah

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Corresponding Author: Muhammad Daffa Attila Firjatullah, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: muhammaddaffaatilafirjatullah@gmail.com

Received 26 September, 2021; Accepted 30 September, 2021; Online Published 28 Januari, 2022

Abstrak

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai adanya peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal atau disebut juga dengan hiperglikemia. Hiperglikemia pada DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan berat pada jaringan tubuh, seperti saraf dan pembuluh darah. Hiperglikemia dapat terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya sehingga dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dan mengurangi aktivitas antikoagulasi dari system hemostasis sehingga menyebabkan keadaan hiperkoagulasi. Fibrinogen berperan penting pada proses aterotrombosis, hemostasis, agregasi trombosit, dan viskositas darah. Fibrinogen merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular pada penderita DM, yang dapat menandakan terjadinya hiperkoagulabilitas akibat inflamasi iskemik. Prothrombine time berperan dalam proses hemostasis yang dapat diperiksa untuk mengetahui kerusakan pada pembuluh darah. Metode analisis yang digunakan yaitu melalui *literature review* yang berisi uraian mengenai teori, dan hasil penelitian sebelumnya dengan fokus topik yang sesuai dan relevan. Kajian pustaka yang digunakan berjumlah 17 artikel dari tahun 2015 – 2020 dengan pencarian menggunakan pubmed dan google scholar. Dari beberapa penelitian yang telah dipaparkan didapatkan hasil

Keywords: Diabetes; Hiperkoagulasi; Prothombine Time; dan Fibrinogen

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit kronik yang menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia maupun di Indonesia. *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa pada tahun 2019 terdapat 463 juta penderita DM di seluruh dunia. Jumlah ini akan meningkat menjadi 578 juta pada tahun 2030 dan 700 juta pada tahun 2045. Pada tahun 2015, Indonesia menempati peringkat 7 sebagai negara dengan kasus DM terbanyak di dunia, dan diperkirakan akan naik peringkat 6 pada tahun 2040 (1). Salah satu

penyebab yang berperan pada terjadinya komplikasi pasien DM Tipe 2 yaitu adanya faktor hemostasis. Dari hasil penelitian menyatakan bahwa 80% pasien diabetes meninggal karena disebabkan oleh trombosis. Hal ini dapat terjadi karena adanya abnormalitas faktor koagulasi yang ditemukan pada pasien dengan DM Tipe 2 (2). Gangguan hemostasis berperan dalam proses aterosklerosis dan merupakan salah satu mekanisme penting terjadinya komplikasi kardiovaskuler (3).

Prevalensi penyakit kardiovaskuler pada pasien dengan riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 diperkirakan sebesar 32% dan salah satu penyebab kematian pada separuh pasien DM Tipe 2 yaitu adanya komplikasi baik secara mikrovaskuler, makrovaskuler maupun kematian memiliki hubungan dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol (4). Mekanisme gangguan vascular yang terjadi pada penderita DM yaitu hiperglikemia yang menginduksi adanya *Advance Glycation End Product* (AGE). AGE ini kemudian bersirkulasi ke dalam darah dan menarik sekresi sitokin. Sitokin ini akan memicu terjadinya gangguan vaskular melalui penurunan sintesis nitrit oksida, disfungsi endotel, dan menghambat komposisi matriks ekstraseluler (5).

Diabetes Melitus dibagi menjadi empat, yaitu DM tipe 1 yang diakibatkan oleh kerusakan dari sel beta pankreas, yang disebabkan karena adanya defisiensi insulin absolut, hal ini dapat terjadi karena autoimun atau idiopatik. DM tipe 2 disebabkan karena adanya resistensi insulin, defisiensi insulin relatif, serta defek sekresi insulin. DM tipe lain diakibatkan karena terjadinya defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, endokrinopati, infeksi, penyakit eksokrin pankreas, imunologi, pengaruh obat dan zat kimia, serta sindrom genetik. DM gestasional yang terjadi pada masa kehamilan (6). Kondisi hiperglikemia pada pasien DM dapat menyebabkan kerusakan sistemik pada tubuh. Hal ini diakibatkan karena adanya gangguan metabolisme glukosa, lemak, dan protein sebagai hasil dari defek sekresi insulin maupun gangguan fungsi insulin di perifer. Komplikasi akut dari DM seperti koma hiperglikemia, ketoasidosis dan koma hiperosmolar non-ketotik sedangkan komplikasi kronik DM dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah (endotel) meliputi makroangiopati yang mengenai pembuluh darah besar pada jantung, otak

dan mikroangiopati meliputi nefropati dan retinopati (7).

Diabetes melitus dapat menyebabkan hiperkoagulasi (pengentalan pada darah) yang menyebabkan penderita diabetes dapat mengalami thrombosis. Hiperkoagulasi ini diakibatkan oleh hiperglikemia, hiperinsulinemia, dan resistensi insulin dan memicu terjadinya perubahan pada komponen yang berperan dalam fungsi hemostatis sehingga memicu terjadinya peningkatan aktifitas koagulasi dan penurunan aktifitas fibrinolisis (8). Hemostasis merupakan mekanisme keseimbangan tubuh yang melibatkan pembuluh darah, trombosit, faktor koagulasi, fibrinolisis dan inhibitor yang bertujuan supaya tidak terjadi pengentalan darah dalam sirkulasi, menghentikan perdarahan apabila terjadi luka pada pembuluh darah, serta menormalkan kembali aliran darah (9). Keadaan hiperkoagulasi pada diabetes berkaitan dengan terjadinya peningkatan produksi dari faktor jaringan, prokoagulan poten yang dihasilkan sel endotel, serta peningkatan pengaktifan faktor koagulasi plasma misalnya faktor VII. Hemostatis yang timbul akan mempermudah terjadinya aktivasi proses hemostasis dan menyebabkan respon koagulasi yang terjadi berlangsung secara berlebihan (8).

Kondisi hiperglikemia, dan resistensi insulin pada pasien dengan riwayat diabetes melitus tipe 2 yang terjadi secara berkepanjangan dapat menyebabkan peningkatan pada aktivitas koagulasi dari system homeostasis. Perubahan keseimbangan hemostasis ini akan menyebabkan pasien DM tipe 2 mengalami keadaan hiperkoagulasi dan menimbulkan kelainan trombosit didalam darah (6). Selain itu adanya faktor viskositas darah sangat berpengaruh terhadap terjadinya resistensi insulin. Viskositas darah membatasi pengiriman glukosa, insulin oksigen, dan jaringan aktif secara metabolik. Viskositas darah

merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya disfungsi endotel. Perubahan viskositas darah berperan sebagai mediator resistensi vaskuler perifer. Meningkatnya viskositas darah menyebabkan pengiriman glukosa, insulin, dan oksigen menjadi terhambat sehingga hal tersebut menyebabkan stroke bahkan kematian (10). Tingginya angka mortalitas dan komplikasi yang sering ditimbulkan dari penyakit diabetes, maka dilakukannya *literature review* ini yang akan membahas hasil beberapa penelitian sebelumnya mengenai hubungan hiperkoagulasi (Prothrombine Time (PT) dan Fibrinogen) Terhadap Kejadian Diabetes Melitus.

ISI

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada penulisan artikel ini yaitu *literature review* atau disebut juga tinjauan pustaka yang merupakan sebuah pencarian literature dari beberapa jurnal nasional dan internasional. metode pencarian menggunakan 2 database yaitu google scholar dan pubmed. Jumlah artikel yang digunakan dalam penulisan *literature review* ini sebanyak 17 artikel dari tahun 2015 – 2020. Data yang digunakan dalam *literature review* ini yaitu berupa data sekunder yang diperoleh melalui hasil penelitian sebelumnya. Metode analisis yang digunakan yaitu *systematic literature review* dengan mengidentifikasi secara sistematis, mengkaji serta memaparkan kembali penelitian yang sebelumnya kemudian meringkas topik pembahasan.

HASIL PENELITIAN

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi di dunia. Aktivitas fisik dan diet berperan penting dalam perkembangan penyakit ini. Beberapa perubahan hematologi sering ditemukan pada pasien diabetes melitus, salah satunya yaitu pada kondisi hiperkoagulabilitas yang dapat menyebabkan terjadinya makroangiopati (11).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mukhyarjon, Wahid I, dan Manaf A tahun 2020 dengan judul “Profil dan Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Hemostasis Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Tak Terkontrol ” menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara fibrinogen dan prothrombine time dengan kejadian diabetes melitus (3). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wieczór *et al* tahun 2019 dengan judul “*Type 2 Diabetes and Cardiovascular Factors Contrasted with Fibrinolysis Disorders in the Blood of Patients with Peripheral Arterial Disease*” yang menyatakan bahwa kadar fibrinogen yang tinggi dan PT yang memendek pada pasien DM Tipe 2 dengan komorbid perifer arterial disease (PAD) maupun tanpa PAD dibandingkan dengan kontrol (12).

Penelitian yang dilakukan oleh Malik, Nasrul, dan Asterina pada tahun 2015 dengan judul “Hubungan Hiperglikemia dengan Prothrombin Time pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan” menyatakan bahwa terdapat pemendekan

prothrombin time pada mencit kelompok perlakuan (< 10 detik) (7). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Singh *et al* pada tahun 2012 dengan judul “Elevated Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity, Factor VII, And Plasminogen Activator Inhibitor-1 In Childhood Obesity: Evidence Of A Procoagulant State” menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar Faktor VII pada sampel anak dengan riwayat obesitas sehingga dapat meningkatkan pembentukan trombin dalam pembuluh darah yang ditandai hasil pemeriksaan PT memendek (13).

PEMBAHASAN

Kelainan koagulasi yang ditandai penurunan kadar antitrombin III, protein C dan protein pada pasien dm dapat menimbulkan peningkatan faktor pembekuan darah. Selain itu, terjadi peningkatan plasminogen activator inhibitor tipe 1 yang dapat berperan dalam menurunkan fibrinolisis sehingga darah lebih mudah membeku atau mengalami trombosis. Hiperkoagulabilitas pada pasien diabetes melitus dapat mempercepat terjadinya aterosklerosis yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (CVD). Kondisi hiperkoaguabilitas yang ditunjukkan dari pemendekan kadar PT dan APTT pada pasien dengan riwayat diabetes melitus (DM) dapat menyebabkan terjadinya trombus oklusif dalam arteri koroner. Oleh karena itu, pemendekan kadar PT dan APTT merupakan salah satu faktor risiko yang dapat menimbulkan komplikasi penyakit kardiovaskular tromboemboli pada pasien

diabetes melitus tipe 2 (14). Pemendekan PT pada DM Tipe 2 terjadi karena adanya peningkatan faktor-faktor pembekuan darah seperti Tissue factor (TF), Faktor VII, trombin dan fibrinogen. Hiperglikemia yang terjadi pada DM Tipe 2 yang tidak terkontrol dapat menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi tissue faktor melalui pembentukan advance glikation end product dan radikal bebas (12).

Diabetes melitus berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen yang merupakan suatu penanda adanya inflamasi sistemik subklinis. Fibrinogen merupakan glikoprotein yang dapat larut dalam plasma dan dihasilkan oleh hati. Fibrinogen berperan penting pada proses aterotrombosis, hemostasis, agregasi trombosit, dan viskositas darah. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa peningkatan kadar fibrinogen merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit kardiovaskular pada pasien DM. Fibrinogen yang meningkat dapat menandakan bahwa pembentukan thrombin pun meningkat. Peningkatan fibrinogen dan aktivitas prokoagulan dan diikuti oleh penurunan kapasitas fibrinolisis dapat menimbulkan aterosklerosis pada pasien DM (15). Peningkatan kadar fibrinogen dapat disebabkan karena terjadinya resistensi insulin yang memiliki peran penting terhadap perubahan hemostasis terutama dalam meningkatkan kadar PAI (Plasminogen Activator Inhibitor) serta penurunan tPA (tissue Plasminogen Activator) sehingga kadar fibrinogen dapat meningkat. Selain itu, hiperinsulinemia yang terjadi akibat adanya

resistensi insulin akan merangsang produksi fibrinogen secara berlebihan (16).

Endotelial merupakan suatu *monolayer cells* yang ikut berperan menjaga tonus dan struktur dari pembuluh darah, dalam menjaga homeostasis tubuh. Hiperglikemia kronis dan gula darah yang tidak terkontrol pada pasien DM terbukti dapat merusak fungsi endotel. Sel endotel pembuluh darah yang utuh akan melepaskan senyawa yang bersifat antitrombotik untuk mencegah thrombosis (17). Jika terjadi kerusakan pada endotel, maka sifat non trombogenik ini akan hilang. Hal ini dapat terjadi pada kasus hiperglikemia yang tidak terkontrol. Jika kerusakan endotel terjadi dalam waktu yang singkat, maka lapisan endotel normal dapat terbentuk kembali, proliferasi sel otot polos berkurang dan intima menjadi tipis kembali. Namun jika kerusakan endotel terjadi berulang-ulang dan dalam waktu yang lama, maka dapat menimbulkan proliferasi sel otot polos dan penumpukan jaringan ikat serta lipid sehingga dinding arteri akan menebal dan membentuk bercak aterosklerosis. Bila bercak aterosklerotik robek, maka jaringan yang bersifat trombogenik akan terpapar dan terjadi pembentukan trombus. Pada penderita trombosis darah akan lebih cepat membeku (kadar PT memendek) dibandingkan orang normal dan pada penderita thrombosis pula dijumpai peningkatan kadar faktor pembekuan terutama fibrinogen (18). Kerusakan endotel pada hiperglikemia dapat disebabkan oleh mekanisme stres oksidatif akibat adanya peningkatan aktivitas glikasi dan peningkatan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid*).

Aktivitas glikasi yang berlebihan dan peningkatan kadar asam lemak bebas akan menghasilkan produk metabolisme sampingan yang berupa spesies oksigen reaktif dan dapat merusak membran mitokondria serta membran sel endotel. Endotel yang sudah rusak akan melepaskan Faktor jaringan dan kemudian mengaktifkan Faktor VII. Faktor VII bersama ion kalsium akan mengaktifkan Faktor X bersama dengan Faktor V dan fosfolipid jaringan sehingga membentuk kompleks aktivator protrombin. Peningkatan kadar Faktor VII ini dapat menyebabkan meningkatnya pembentukan trombin dalam pembuluh darah sehingga hasil pemeriksaan PT dapat memendek (13).

SIMPULAN

Dari *literature review* ini dapat disimpulkan bahwa, terdapat hubungan hiperkoagulasi (PT dan Fibrinogen) terhadap kejadian diabetes melitus dikarenakan kondisi hiperkoagulasi merupakan gangguan koagulasi darah, yaitu pergeseran keseimbangan hemostatik karena adanya peningkatan dari faktor prokoagulan sehingga dapat menyebabkan thrombus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Widiastuti L. Acupressure dan Senam Kaki terhadap Tingkat Peripheral Arterial Disease pada Klien DM Tipe 2. *Jurnal Keperawatan Silampari*. 2020;3(2):694–706.
2. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, dan Gurel A, *et al*. Association Of Hematological Indices With Diabetes, Impaired Glucose Regulation And Microvascular Complications Of Diabetes. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(7):11420–7.

3. Mukhyarjon, Wahid I, dan Manaf A. Profil dan Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Hemostasis Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Tak Terkontrol. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2020;16(2):128–34.
4. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, dan Pantou UH. Prevalence Of Cardiovascular Disease In Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review Of Scientific Evidence From Across The World In 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(83):1–19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
5. Sa´nchez M, Anita E, Orive G, Mujika I, dan Andia I. Biological Approach For The Management Of Non-Healing Diabetic Foot Ulcers. *Jurnal Tissue Viability*. 2016;39(5):1–10.
6. Husen UFA. Gambaran Jumlah Trombosit Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rsud Kota Kendari Sulawesi Tenggara [Skripsi]. politeknik kesehatan kendari. 2018.
7. Malik MI, Nasrul E, dan Asterina A. Hubungan Hiperglikemia dengan Prothrombin Time pada Mencit (*Mus musculus*) yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2015;4(1):182–8.
8. Safitri NE, Sukeksi A, dan Ariyadi T. Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Waktu Pembekuan Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Rawat Jalan [Tesis]. Universitas Muhammadiyah Semarang; 2017.
9. Rahayu ET, Arjana AZ, Juwariyah J, Mulyaningrum U, dan Irfan RM. Profil Koagulasi Pasien Penderita Diabetes Mellitus Di Rs X, Kebumen, Jawa Tengah. *Biomedika Jurnal*. 2017;9(1).
Aktivitas Antifotooksidan Dan Komposisi Fenolik Dari Daun Cengkeh (*Eugenia aromatic L.*). *Chemistry Progress*. 2014;7(2):96–105.
11. Aprijadi H, Sumantri R, Heri T, Irani P, Oehadian A, dan Arifin AYL. Hypercoagulable State dan Diabetes Melitus Tipe 2: Korelasi antara Fibrinogen dan HbA1c. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2014;46(1):48–51.
12. Wiczór R, Wiczór AM, Kulwas A, dan Rośc D. Type 2 Diabetes And Cardiovascular Factors Contrasted With Fibrinolysis Disorders In The Blood Of Patients With Peripheral Arterial Disease. *Medicina Journal*. 2019;55(395):1–10.
13. Singh A, Foster GD, Gunawardana J, McCoy TA, Nguyen T, Vander Veur S, *et al.* Elevated Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity, Factor VII, And Plasminogen Activator Inhibitor-1 In Childhood Obesity: Evidence Of A Procoagulant State. *British Journal of Haematology*. 2012;158(4):523–7.
14. Karim F, Akter QS, Jahan S, Khanom A, Haque S, Yeasmin T, *et al.* Coagulation Impairment In Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal Bangladesh Soc Physiol*. 2015;10(1):26–9.
15. Nikma, Bahrun U, dan Sennang N. Gambaran Kadar Fibrinogen Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *JST Kesehat*. 2016;6(3):393–8.
16. Hong LF, Li XL, Luo SH, Guo YL, Zhu CG, Qing P, *et al.* Association Of Fibrinogen With Severity Of Stable Coronary Artery Disease In Patients With Type 2 Diabetic Mellitus. *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers*. 2014;2014:1–9.
17. Alnour MSM, dan Abdalla MHA. A Study of Fibrinogen Level and C-reactive Protein in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Their Relation to Glycemic Control. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*.
10. Lumingkewas M, Manarisip J, Indriaty F, Walangitan A, Mandei J, dan Suryanto E.

2015;5(5):201–3.

18. Hayanti PM. Korelasi Nilai Glycated Haemoglobindan Kadar Soluable Intercellular

Adhesion Molecule-1 Pada Diabetes Melitus Tipe 2 [Tesis]. Universitas Sebelas Maret; 2015.