

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus Tipe 2

a. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Nilai glukosa darah yang meningkat merupakan indikator masalah metabolik jangka panjang di mana disebut dengan diabetes melitus. Berjalannya waktu, hal ini mampu menimbulkan defek di pembuluh darah, ginjal, saraf, jantung dan mata (WHO, 2023). Diabetes melitus ialah suatu kelompok gangguan metabolik di mana mempunyai ciri-ciri hiperglikimia di mana terwujud dari dampak kelainan sekresi insulin, kerja insulin ataupun keduanya (Perkeni, 2019).

Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia di mana diakibatkan dari sel-sel tubuh gagal untuk menanggapi insulin atau disebut resistensi insulin (Rosita dkk., 2022). Diabetes tipe 2 ini tidak bergantung dengan insulin dengan nama lain *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) di mana pankreas tetap memproduksi insulin namun kadar insulin tidak memadai. Disebabkan oleh kebiasaan hidup serta pola makan tidak sehat. Sel lemak menghisap sebagian besar insulin mengakibatkan nilai glukosa di dalam darah meningkat sebab pankreas gagal menghasilkan insulin yang memadai guna menangani ketidakcukupan insulin. Hormon insulin di dalam tubuh tidak mampu berkerja dengan seharusnya. Kondisi tersebut dapat terjadi karena berbagai kemungkinan, seperti kelainan pada produk insulin, resistensi terhadap insulin, atau sensitifitas sel serta jaringan tubuh yang lebih rendah terhadap insulin (Masriadi, 2021).

Selama perkembangan, diabetes tipe 2 mampu mengakibatkan masalah pada pembuluh darah kecil, yaitu retinopati diabetes, nefropati diabetes, serta masalah pada pembuluh darah besar, yaitu aterosklerosis. Resistensi insulin serta disfungsi sel beta pankreas merupakan komponen pokok penyebab diabetes tipe 2 yang merupakan klasifikasi diabetes (Sacks, 2016; Freeman, 2018).

b. Epidemiologi

International Diabetes Federation (IDF) menyatakan bahwa diabetes merupakan salah satu masalah kesehatan yang pertumbuhan insidennya tercepat di

abad ke-21. Pada tahun 2024, umlah pasien diabetes di dunia yaitu 589 juta pasien dewasa (rentang usia 20-79 tahun), persentase pasien diabetes tipe 2 dapat mencapai 98% yang berasal dari diagnosis diabetes pada seluruh dunia, meskipun proporsi ini bervariasi antar negara. Angka tersebut diprediksi melonjak menjadi 643 juta di tahun 2030 serta 783 juta di tahun 2045. Menurut statistik *International Diabetes Federation* (IDF), negara Indonesia pada periode ini berada dalam situasi waspada terhadap diabetes dengan jumlah kasus diabetes pada orang dewasa sebanyak 19 juta jiwa (*International Diabetes Federation*, 2021).

Laporan Survei Kesehatan Indonesia (SKI) pada tahun 2023, yang dirilis oleh Kementerian Kesehatan, menunjukkan bahwa, berdasarkan pengukuran gula darah, prevalensi diabetes di Indonesia mencapai 10,9% di tahun 2018 serta akan bertambah menjadi 11,7% di tahun 2023 (Risikesdas, 2023).

c. **Klasifikasi Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) berdasarkan *American Diabetes Assosiation* terbagi menjadi 4 bagian umum, yakni :

1. Diabetes Tipe 1

Disebabkan oleh kerusakan sel β autoimun. Nama lain dari diabetes tipe 1 yaitu diabetes muda, diabetes di mana dimulai pada masa kanak-kanak, atau diabetes yang bergantung pada insulin. Salah satu zat yang memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel adalah insulin. Jenis insulin ini memiliki produksi insulin tubuh yang rendah atau tidak dapat memproduksi sama sekali. Penderita diabetes tipe 1 membutuhkan insulin setiap hari guna mengontrol gula darah mereka (Mugiyanto, 2022).

2. Diabetes Tipe 2

Disebabkan oleh ketidakmampuan sekresi insulin sel β yang cukup, di mana umumnya diakibatkan oleh resistensi insulin. Penggunaan insulin yang tidak berfungsi dengan baik oleh tubuh menyebabkan DM tipe 2, yang berarti tubuh penderita masih dapat menghasilkan insulin. Sebagian besar pasien diabetes di seluruh bumi menderita diabetes tipe 2 (Mugiyanto, 2022).

3. Jenis diabetes khusus di mana diakibatkan dari pemicu lainnya, contohnya sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal dan diabetes di mana terjadi pada usia muda), gangguan pankreas eksokrin (fibrosis kistik dan pankreatitis),

serta diabetes yang disebabkan akibat obat maupun zat kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ).

4. Diabetes Gestasional

Diabetes di mana sebelumnya didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan tidak menunjukkan gejala. Selama kehamilan, gestational diabetes mellitus (GDM) adalah kondisi sementara yang berpotensi menyebabkan diabetes tipe 2 dalam jangka panjang. Kondisi ini muncul ketika gula darah lebih tinggi dari normal namun belum didiagnosa diabetes. Diabetes gestasional meningkatkan risiko beberapa komplikasi selama kehamilan dan persalinan untuk ibu dan bayi. Selain gejala yang dilaporkan, diabetes gestasional didiagnosis melalui skrining prenatal (Mugiyanto, 2022).

d. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

Umumnya penderita diabetes masuk dalam klasifikasi diabetes tipe 2. Faktor risiko DM mencakup hal yang dapat diubah dan tidak dapat diubah. Faktor risiko yang dapat diubah termasuk gaya hidup, diet, berat badan, perilaku merokok, pengelolaan stres, serta kegiatan fisik atau olahraga. Riwayat penyakit tertentu juga mampu menjadi faktor risiko diabetes melitus lainnya, seperti gangguan dislipidemia dan hipertensi, dan lainnya. Faktor risiko yang tidak mampu diubah termasuk usia, genetik, jenis kelamin, serta riwayat berat badan lahir rendah (BBLR), serta diabetes dalam keluarga atau riwayat kehamilan sebelumnya (Aisyah, 2023).

Menurut Pranata dan Muhawaroh, (2020) beberapa faktor yang mampu meningkatkan risiko diabetes tipe 2, yaitu :

- a. Kelebihan berat badan yang merupakan faktor risiko utama untuk diabetes tipe 2.
- b. Distribusi lemak. Lemak berlebihan di perut berisiko diabetes tipe 2, yang lebih besar dari lemak di tempat-tempat lain seperti punggung bawah dan paha.
- c. Kurang melakukan aktivitas fisik. Semakin rendah aktivitas, semakin besar risiko diabetes tipe 2 karena aktivitas fisik dapat memakai glukosa guna energi serta menjadikan sel-sel lebih sensitif pada insulin.

- d. Riwayat keluarga. Ketika orang tua atau kerabat menderita diabetes tipe 2 maka risiko diabetes tipe 2 meningkat.
- e. Usia. Risiko diabetes tipe 2 meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 45. Kondisi tersebut kemungkinan terjadi disebabkan orang cenderung kurang berolahraga, kehilangan massa otot serta bertambahnya berat badan seiring bertambahnya usia. Namun sekarang diabetes tipe 2 dapat meningkat di kalangan remaja, dewasa muda, bahkan anak-anak.
- f. Prediabetes. Merupakan suatu situasi di mana nilai glukosa darah lebih tinggi dari normal, namun belum mencukupi untuk diklasifikasikan menjadi diabetes. Namun prediabetes mampu menjadi diabetes tipe 2 jika tidak diobati.

e. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

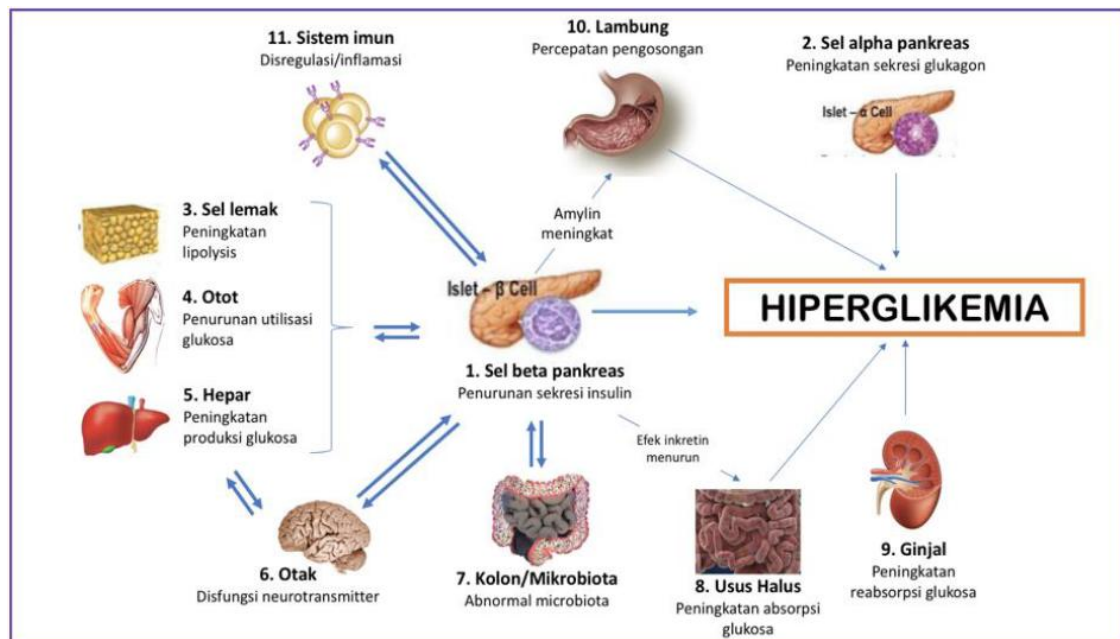
Makanan yang dikonsumsi kemudian dicerna oleh saluran pencernaan (usus) dan ditransformasikan menjadi bentuk gula di mana dikenal sebagai glukosa, yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar gula darah. Glukosa ini diserap ke dalam dinding usus kemudian bersirkulasi ke peredaran darah. Ini menyebabkan peningkatan nilai glukosa darah terjadi sesudah makan. Glukosa ini nantinya di disalurkan ke sel tubuh (Masriadi, 2021).

Insulin, yang bertanggung jawab guna mengangkut glukosa ke dalam sel tubuh, dibuat oleh pankreas. Di sebelah belakang lambung terdapat hormon kecil yang disebut insulin. Kadar glukosa yang lebih tinggi dapat menyebabkan produksi insulin yang lebih banyak. Insulin akan masuk ke dalam sel melalui aliran darah untuk memasukkan gula dan zat makanan lainnya. Selama insulin dalam jumlah yang cukup dan berfungsi secara normal, setelah makan, saat glukosa dalam darah memasuki sel dengan mudah, tingkat glukosa akan turun lagi pada batas sebelum makan. Mekanisme ini memastikan bahwa gula darah tidak terus naik sesudah makan dan tidak melebihi batas aman (Masriadi 2021).

Secara genetik, terdapat dua mekanisme patofisiologis utama yang berpengaruh dalam terjadinya diabetes tipe 2, yaitu resistensi insulin serta disfungsi sel beta pankreas. Kondisi resistensi insulin umumnya dialami oleh individu dengan kelebihan berat badan atau obesitas. Insulin tidak mampu berfungsi dengan baik di lemak, sel otot, serta hati, maka pankreas harus mengkompensasi dengan menghasilkan lebih banyak insulin. Ketika pembuatan insulin sel beta pankreas

kurang mencukupi guna mengkompensasi resistensi insulin yang lebih tinggi, nilai gula darah akan meningkat, sehingga menjadi hiperglikemia kronik. Di satu sisi, hiperglikemia kronik pada diabetes melitus tipe 2 memperburuk sel beta serta memperburuk resistensi insulin yang menyebabkan keadaan diabetes melitus tipe 2 semakin memburuk seiring waktu (Decroli, 2019).

Pada tahun 2016, Schwartz menemukan bahwa delapan organ lain dinilai ikut bertanggung jawab atas penyebab DMT2, bukan hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas. Hal ini disebut sebagai *the egregious eleven*.



Sumber : (Szhwatz SS, et al. 2016)

Gambar 2.1 *The Egregious Eleven*

Secara menyeluruh, patogenesis hiperglikemia penderita DMT2 diakibatkan dari *egregious eleven*. Berbagai jenis abnormalitasnya yaitu termasuk pada sel beta pankreas (pengurangan sekresi insulin), sel α -pankreas (peningkatan sekresi glukagon), adiposit (peningkatan lipolisis), otot (pengurangan penggunaan glukosa), hati (peningkatan produksi glukosa), otak (disfungsi neurotransmitter), organisme usus besar/mikroba (mikrobiota abnormal), usus kecil (peningkatan penyerapan glukosa), ginjal (kenaikan reabsorpsi glukosa), lambung (percepatan pengosongan), dan disregulasi sistem imun (Schwartz et al., 2016).

f. Diagnosis

Hasil dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang untuk mengukur kadar glukosa darah, dapat digunakan untuk mendiagnosis

diabetes melitus. Tidak semua orang yang menderita diabetes melitus memiliki gejala yang sama. Berbagai macam gejala diabetes melitus termasuk mata kabur, gatal, badan lemah, gangguan fungsi ereksi pada pria, rasa baal pada ujung ekstremitas, pruritus vulvae pada wanita, serta luka di mana sukar pulih. Namun, indikasi umum pada diabetes melitus yaitu lapar berlebihan (polifagia), haus berlebihan (polidipsia), penurunan berat badan, dan pengeluaran urin berlebih (poliuria) (Lestari, 2021).

Pemeriksaan kadar glukosa darah adalah langkah pertama dalam diagnosis DM. Pemeriksaan glukosa enzimatis menggunakan sampel plasma darah vena merupakan pemeriksaan yang dianjurkan. Dalam hal kontrol hasil pengobatan, glukometer dapat digunakan. Adanya glukosuria tidak cukup untuk menegaskan diagnosis (Perkeni, 2019).

Secara klinis, penetapan kondisi diabetes mengacu pada rekomendasi *American Diabetes Association* (ADA) dan *World Health Organization* (WHO) seperti pada tabel di bawah ini.

Tabel 2.1 Toleransi Glukosa Normal, Prediabetes dan Diabetes

Pemeriksaan	Toleransi Glukosa Normal	Prediabetes	Diabetes
Kadar glukosa plasma puasa (mg/dL)	< 100 (ADA) < 110 (WHO)	100 – 125 (ADA) 110 – 125 (WHO)	≥ 126 (ADA dan WHO)
Kadar glukosa 2 jam pasca pembebanan glukosa (mg/dL)	<140 (ADA dan WHO)	140 – 199 (ADA dan WHO)	≥ 200 (ADA dan WHO)
HbA1C (%)	5,7 (ADA)	5,7 – 6,4 (ADA)	≥ 6,5 (ADA)

Sumber : (American Diabetes Association, 2017; World Health Organization, 2006)

Cara penatalaksana Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) menurut WHO dalam PERKENI (2019) sebagai berikut:

- Tiga hari sebelum pemeriksaan pasien tetap makan seperti biasanya (dengan asupan karbohidrat yang cukup) dan lakukan aktivitas fisik seperti biasanya.
- Pasien diminta berpuasa atau tidak mengonsumsi gula minimal 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, tetap diperbolehkan minum air putih.
- Kemudian diperiksa kadar glukosa darah puasa.

- d. Diberikan glukosa 75 gr untuk pasien dewasa serta 1,75 gr/kgBB untuk pasien anak-anak, dilarutkan dengan air 250 mL kemudian diminum dalam waktu 5 menit.
- e. Pasien diminta berpuasa lagi hingga pengambilan sampel darah guna pemeriksaan 2 jam setelah setelah konsumsi larutan glukosa selesai.
- f. Kemudian diperiksa kadar glukosa darah 2 (dua) jam setelah beban glukosa.
- g. Selama tahapan pemeriksaan, pasien yang sedang diperiksa diharapkan untuk tetap istirahat dan tidak merokok.

g. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 sering kali bersifat asimtomatik pada tahap awal, sehingga banyak pasien tidak segera mencari bantuan medis. Akibatnya, sekitar 30–85% kasus diabetes melitus tipe 2 tidak terdiagnosis. Ketika diagnosis akhirnya ditegakkan, sekitar 20% pasien telah mengalami komplikasi (Ositadinma, 2019). Pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dapat mengalami komplikasi yang diklasifikasikan menjadi akut dan kronis. Komplikasi akut biasanya mendadak terjadi pada penderita DM baik itu kadar glukosanya terlalu meningkat atau menurun, dapat berupa hipoglikemia dan ketoasidosis (Pranata & Munawaroh, 2020). Baik makroangiopati maupun mikroangiopati adalah komplikasi kronis yang terjadi di penderita diabetes tipe 2. Komplikasi makroangiopati meliputi pembuluh darah perifer (ulkus kaki iskemik) dan pembuluh (penyakit jantung koroner). Komplikasi mikroangiopati yaitu, retinopati diabetik, nefropati diabetik, neuropati perifer, serta kardiomiopati diabetik (PERKENI, 2021)

Komplikasi makrovaskular terutama didasarkan pada resistensi insulin, sementara komplikasi mikrovaskular penyebabnya yaitu hiperglikemia kronis. Cidera pembuluh darah ini dimulai dengan disfungsi endotel karena proses glikosilasi dan stres oksidatif pada sel endotel. Disfungsi endotel memainkan peran utama guna mempertahankan hemostasis pembuluh darah. Guna meningkatkan resistensi fisik antara pembuluh dan dinding lumen, endotelium disekresikan oleh banyak mediator yang mengendalikan agregasi trombosit, koagulasi, fibrinolisis, serta tonus vaskular. Disfungsi endotel merujuk pada keadaan di mana endotel kehilangan fungsinya yang fisiologis, yaitu kecenderungan untuk meningkatkan vasodilatasi, fibrinolisis, dan antiagregasi (Decroli, 2019).

Salah satu komplikasi awal yang penting adalah disfungsi endotel, yang diketahui terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2. Kondisi ini berperan besar dalam mempercepat proses aterosklerosis, yaitu penyempitan pembuluh darah akibat penumpukan plak, yang dapat terjadi lebih dini dan dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi pada pasien diabetes (Ositadinma, 2019). Jika tidak ditangani, diabetes dan hiperglikemia akan memperburuk perubahan fisiologis tubuh pasien dan meningkatkan risiko terjadinya berbagai komplikasi. Secara khusus, penderita diabetes memiliki risiko dua hingga tiga kali lebih tinggi untuk mengalami penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan individu tanpa diabetes (Sobczak, 2019).

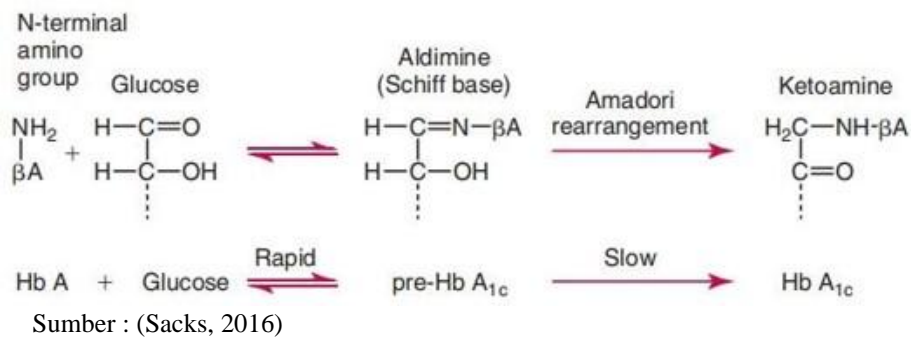
2. Hemoglobin A1c (HbA1c)

a. Definisi

HbA1c ialah hemoglobin terglukasi, di mana dibuat dengan cara nonenzimatik antara glukosa dan hemoglobin (N terminal valin rantai- β). Jumlah HbA1C dapat dipengaruhi oleh usia eritrosit dan tingkat glukosa dalam darah. Selama 8-12 minggu sebelumnya, HbA1c mencerminkan kondisi glikemik, atau rerata glukosa darah. HbA1c digunakan untuk diagnosis diabetes, evaluasi terapi, pengawasan kontrol glikemik, dan prediksi komplikasi mikrovaskular (Perkeni, 2019)

Hemoglobin (Hb) manusia dewasa meliputi HbA, HbA₂, dan HbF, masing-masing dengan persentase 97%, 2,5%, dan 0,5%. HbA terdiri dari 4 rantai polipeptida, 2 rantai α serta 2 rantai β . Terdapat tiga varian hemoglobin A, yaitu HbA_{1a}, HbA_{1b}, dan HbA_{1c}, masing-masing dengan persentase 1,6%, 0,8%, dan 5%. HbA_{1c} menjadi yang paling umum dilakukan pemeriksaan karena memiliki persentase terbesar diantara 2 varian hemoglobin A lainnya (Sacks, 2016).

Glikasi adalah penambahan gugus glukosa ke grup amino suatu protein. Secara non-enzimatik, glukosa mengikat valin N-terminal di rantai β hemoglobin dan menghasilkan schiff base (aldimine), disebut pra-HbA_{1c}. Base ini mampu berdisosiasi atau mengalami amadori rearrangement untuk menghasilkan ketoamine stabil, yaitu HbA_{1c} (Sacks, 2016).

Gambar 2.2 Pembentukan HbA_{1c}

b. HbA_{1c} Untuk Monitoring Diabetes Melitus Tipe 2

Kontrol glikemik sangat penting untuk merawat pasien diabetes. Menurut *Trial of Diabetes Control and Complications* (DCCT), jika kontrol glikemik penderita DM baik berpengaruh secara signifikan terkait penurunan progresifitas serta perkembangan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (ADA, 2017).

Pemeriksaan HbA_{1c} adalah metode yang efektif untuk melacak kontrol glikemik jangka panjang pada penderita diabetes. Pemeriksaan HbA_{1c} dilakukan setiap 3 bulan sebagai evaluasi terapi, dan paling sedikit dua kali dalam satu tahun setelah pasien mencapai sasaran terapi serta indeks glikemik yang stabil (Perkeni, 2019).

Target kontrol glikemik terhadap penderita diabetes laki-laki atau perempuan dewasa yang tidak dalam kondisi hamil yaitu kurang dari 7%. Target terhadap penderita DM lanjut usia yaitu 7,5-8,5% (ADA 2018; Perkeni 2019). Target HbA_{1c} menurut pedoman dari *American Diabetes Association* pada tahun 2018 adalah :

1. Tujuan Reasonable : target HbA_{1c} di bawah 7% (53 mmol/mol) pada pria dewasa atau wanita dewasa yang tidak dalam kondisi hamil.
2. Tujuan Stringent : target HbA_{1c} di bawah 6,5% (48 mmol/mol) pada orang dewasa yang tidak memiliki riwayat hipoglikemia maupun efek samping terkait terapi lain sesudah menjalani pengobatan, yang hanya mendapatkan pengobatan melalui modifikasi metformin, tanpa masalah jantung.
3. Tujuan Less Stringent : target HbA_{1c} di bawah 8% (64 mmol/mol) pada orang dewasa yang memiliki riwayat hipoglikemia berat, keterlambatan komplikasi mikrovaskular atau makrovaskular, memiliki komorbiditas, serta sedang menjalani terapi dengan beberapa obat antidiabetik atau insulin.

American Diabetes Association merekomendasikan laboratorium untuk memanfaatkan metode pengujian HbA1c yang terakreditasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program*, seperti yang dirujuk oleh *Diabetes Control and Complications Trial*. Perangkat penguji kadar HbA1c di mana telah terakreditasi oleh NGSP dapat dilihat di situs web NGSP, yang rutin diperbarui beberapa kali setiap tahun (Sacks, 2016).

3. Fibrinogen

Fibrinogen adalah glikoprotein dengan ukuran 340 kDa yang secara rutin diproduksi di hati. Fibrinogen berfungsi sebagai protein fase akut serta memiliki peranan penting pada mekanisme hemostasis tubuh. Fibrinogen adalah komponen pokok pada proses koagulasi dan menjadi faktor kunci dalam menentukan viskositas darah serta pengelompokan trombosit. Fibrinogen berfungsi sebagai substrat trombin, di mana mengubah fibrinogen menjadi fibrin tidak larut guna membentuk bekuan darah. Fibrinogen juga memiliki peran pada agregasi sel-sel. Dalam agregasi ini, fibrinogen berinteraksi bersama reseptor trombosit GPIIb/IIIa (Walenga, 2020; Li et al., 2016).

Pemeriksaan kadar fibrinogen digunakan untuk mengevaluasi dan memantau apakah di dalam tubuh manusia memiliki gejala seperti pendarahan berlebihan atau penyumbatan abnormal pada vena atau arteri. Ketika terjadi cedera dan pendarahan perlu dihentikan, fibrinogen bekerja dengan faktor pembekuan darah dan trombosit lainnya untuk membentuk bekuan darah, yaitu massa sel darah, trombosit, dan protein yang berkumpul bersama untuk menghentikan pendarahan. Selama proses ini, yang juga disebut koagulasi, tubuh memberi sinyal kepada faktor pembekuan lain yang disebut trombin untuk mengikat fibrinogen. Proses ini menciptakan fibrin, zat yang membangun jaringan kuat dari benang-benang mikroskopis yang memperkuat bekuan darah (Lu, 2022).

Pemeriksaan fibrinogen dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit koagulasi intravaskular diseminata, penyakit hati, gangguan fibrinogen secara genetik, dan gangguan fibrinogen lainnya seperti pada kondisi kanker, penyakit autoimun, dan obat-obatan tertentu yang dapat mengganggu pembekuan. Angka fibrinogen pada plasma meningkat dalam kondisi peradangan (protein fase akut), kehamilan, infeksi, serta keadaan stres (Razak et al., 2019).

4. Hubungan HbA1c dengan Fibrinogen Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Kadar HbA1c yang tinggi pada pasien DM dapat memicu terjadinya modifikasi/glikasi protein ekstraseluler serta intraseluler yang dapat menciptakan *advanced glycation end products* (AGEs). Saat *Advanced glycation end products* (AGEs) terakumulasi pada retikulum endoplasma selanjutnya dapat membentuk *reactive oxygen spesies* (ROS) yang dapat memicu pengolahan sitokin proinflamasi yang tinggi. Pengolahan sitokin proinflamasi yang meningkat memicu peradangan kronis dan stres oksidatif, yang selanjutnya meningkatkan produksi fibrinogen sebagai bagian dari respons peradangan tubuh (Niawaty, 2022).

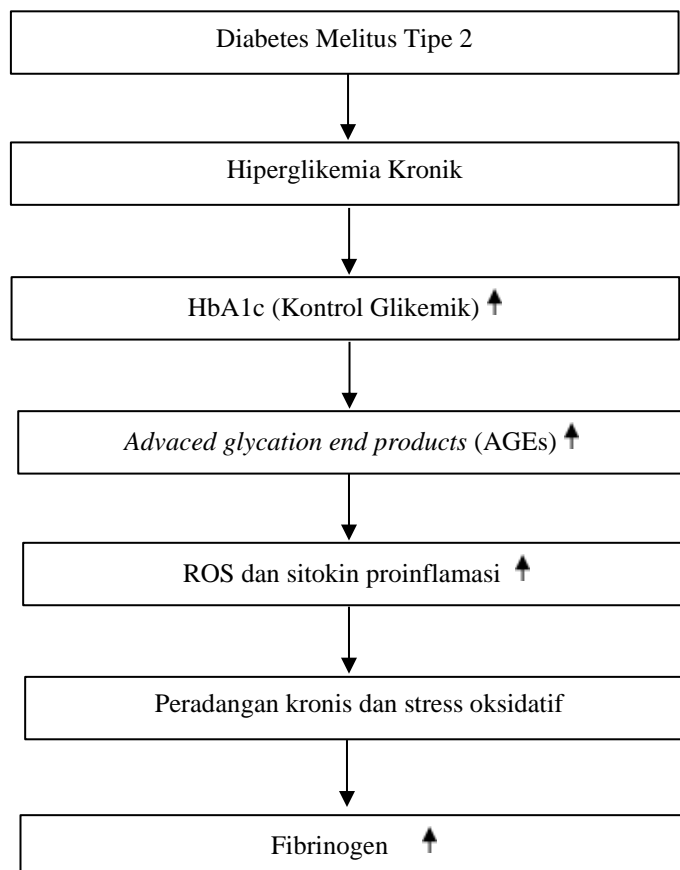
Makroangiopati dan mikroangiopati adalah komplikasi kronis yang terjadi di penderita diabetes tipe 2. Makroangiopati pada diabetes merupakan bentuk aterosklerosis yang dipercepat di mana mempengaruhi arteri karotis, koroner, dan perifer. Fenomena di dalam pembuluh darah besar ini meningkatkan insidensi dan prevalensi ulkus kaki diabetik terhadap penderita diabetes. (Pase et al., 2018). Membran sel menjadi tidak efektif ketika kadar glukosa tinggi. Hiperglikemia mengubah fisiologis jaringan ekstremitas bawah dengan cara mengganggu siklus pergantian oksigen. Selain itu, kondisi ini juga dapat menyebabkan defek di sistem saraf otonom di mana menghasilkan sirkulasi darah kaya O₂ ke epidermis. Degradasi nilai O₂ dalam jaringan, ditambah kendala pada fungsi saraf sensorik serta motorik, berpotensi mengakibatkan komplikasi ulkus pada kaki (Decroli, 2020; Salsabila, 2023).

Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan komplikasi makroangiopati lain yang diawali dengan kelainan sel endotel yang mengakibatkan hiperkoagulabilitas dan gangguan kaskade koagulasi pada diabetes (Zaidi, 2019). Hal ini memicu gangguan pada protein yang terlibat dalam proses koagulasi darah. Kondisi ini menyebabkan pasien berada dalam keadaan prokoagulasi dan berisiko mengalami pembentukan trombus, yang selanjutnya dapat berkembang menjadi aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular (Hasanah, 2021). Peningkatan prokoagulan, yang mencakup peningkatan agregasi trombosit, viskositas darah, dan pembentukan fibrin, dapat dilihat dari peningkatan fibrinogen dalam plasma darah (Razak et al., 2019). Menurut Zulri dkk., (2023) penderita diabetes tipe 2 yang memiliki nilai

HbA1c $\geq 7\%$ menunjukkan variasi yang nyata dalam profil koagulasi yang dapat ditandai dengan kadar fibrinogen.

Beberapa kajian meneliti hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar fibrinogen di penderita diabetes melitus tipe 2. Mengacu pada hasil kajian yang dilakukan oleh Bembde *et al.*, (2012) yang menyatakan korelasi antara kadar HbA1c dan kadar fibrinogen bersifat positif ($r = 0,49$) yang menjelaskan bahwa semakin buruk kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang ditandai dengan peningkatan kadar HbA1c maka semakin tinggi juga kadar fibrinogennya. Penelitian lain oleh Notu, (2024) membuktikan adanya hubungan signifikan ($p < 0,0001$) antara kadar fibrinogen dan kadar HbA1c. Studi ini juga menemukan bahwa kadar fibrinogen pada penderita diabetes jauh lebih tinggi pada penderita yang mempunyai pengendalian kadar gula darah yang buruk.

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep

Variabel Bebas

Variabel Terikat

**D. Hipotesis**

H_0 : Tidak ada hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar fibrinogen pada pasien diabetes melitus tipe 2.

H_1 : Ada hubungan antara kadar HbA1c dengan kadar fibrinogen pada pasien diabetes melitus tipe 2.