

HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA DAN MIKROALBUMINURIA PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2

(The Correlation Between Fibrinogen and Concentration Microalbuminuria in Type 2 Diabetic Patients)

Rikarni*, Lillah*, Yoesri*

ABSTRACT

Increase of fibrinogen concentration in type 2 diabetic patients is an indicator for vascular inflammation, endothelial dysfunction. Hyperfibrinogenemia is a strong marker and independently for atherosclerosis. Beside that, hyperfibrinogenemia can precede macro and microvascular complication. In type 2 diabetic, microalbuminuria is early marker for diabetic nephropathy and show that there is endothelial dysfunction. Microalbuminuria not only useful to predict renal damage, but also useful to predict cardiovascular damage. Microalbuminuria is a marker for endothelial dysfunction. To know the correlation between increase of fibrinogen concentration and microalbuminuria in type 2 diabetic patients. The study was performed in Dr. M. Djamil central Hospital by using cross sectional method and consecutive random sampling. Sample were type 2 diabetic patients included criteria were measured albumin/ creatinine ratio and the patients was divided in 2 group, that is group A (normoalbuminuria) and group B (microalbuminuria) with total sample were 90 patients. Each group were performed measurement of albumin/ creatinine ratio, random glucose concentration, and fibrinogen concentration in plasma. In group A, we found the average of albumin/ creatinine ratio is 6.6 µg/mg and in group B is 107.5 µg/mg. The average of random glucose concentration in group A is 181.3 mg/dl, and in group B is 204 mg/dl and the difference of concentration is not significantly ($p > 0.05$). The average of fibrinogen concentration in group A is 383.5 ± 104.6 mg/dl, and in group B is 467 ± 79 mg/dl. Increasing fibrinogen concentration in group B is higher than group A and the increasing is significantly statistical difference ($p < 0.05$). In this study we also founded the positive correlation between concentration of fibrinogen plasma and albuminuria ($r = 0.036$, $p = 0.0004$). In type 2 diabetic patients with normoalbuminuria has been increased fibrinogen concentration, and the increasing of fibrinogen concentration in type 2 diabetic patients with microalbuminuria is higher than type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. There are positive correlation between fibrinogen plasma concentration and albumin/creatinine ratio

Key words : fibrinogen, microalbuminuria

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit menahun, apabila penyakit ini tidak dikendalikan dengan baik, akan menimbulkan penyulit (komplikasi) yang dapat berakibat fatal. Komplikasi yang sering ditemukan pada penderita DM bergeser dari komplikasi akut ke komplikasi kronik yaitu makrovaskuler (pembuluh darah jantung, pembuluh darah tepi, pembuluh darah otak), mikrovaskuler (retinopati diabetik, nefropati diabetik), ada pun yang mendasari terjadinya komplikasi vaskuler pada DM adalah disfungsi endotel yang berlanjut menjadi aterosklerosis.¹

Sejak 1 dekade yang lalu telah diduga bahwa faktor hemostatik, terutama fibrinogen berperan dalam proses terjadinya aterosklerosis pada penderita DM. Peningkatan kadar fibrinogen pada diabetes mellitus (DM) merupakan indikator adanya inflamasi vaskuler dan disfungsi endotel, dan diduga secara langsung terlibat dalam proses aterosklerosis dan trombosis. Pada beberapa penelitian didapatkan

bahwa hiperfibrinogenemia merupakan suatu penanda yang kuat dan bersifat independen terhadap kejadian aterosklerosis.²⁻⁴

Mikroalbuminuria merupakan penanda awal dari nefropati diabetik dan merupakan gambaran adanya disfungsi endotel. Mikroalbuminuria merupakan refleksi adanya disfungsi endotel pada penderita DM.⁵ Nathan dkk. memperlihatkan hubungan antara mikroalbuminuria dengan komplikasi vaskuler⁶ Mikroalbuminuria selain penanda terjadinya gangguan membran basal glomerulus juga dapat menjadi peramal progresifitas penyakit kearah terjadinya nefropati klinik.

Mikroalbuminuria tidak hanya memprediksikan kerusakan ginjal tetapi juga kerusakan kardiovaskuler. Mikroalbuminuria merupakan penanda terjadinya gangguan endotel pembuluh darah secara sistemik.⁷

Penelitian ini dilakukan untuk melihat apakah terdapat hubungan antara peningkatan kadar fibrinogen dan mikroalbuminuria pada penderita DM tipe 2.

* Bagian Patologi Klinik RSUP Dr. M. Djamil Padang

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian adalah *cross sectional*. Bahan penelitian berupa: air kemih (urin) sewaktu, plasma sitrat, dan serum dari 90 penderita DM tipe 2 yang berobat ke poliklinik khusus,⁴ metabolik-endokrin Bagian Penyakit Dalam dan memeriksakan darah di Laboratorium Klinik RSUP Dr. M. Jamil Padang.

Sampel diambil secara *consecutive sampling*.

Kriteria masukan: usia ≤ 60 tahun, penderita DM tipe 2 dengan proteinuria (-).

Kriteria tolakan: penderita DM tipe 2 dengan infeksi saluran kemih, kelainan hepar, hipertensi, demam, merokok, hamil, gagal jantung kongestif, gagal ginjal. Penderita (pasien) DM tipe 2 didiagnosis oleh Dokter Spesialis Penyakit Dalam sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus di Indonesia, 2002. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium untuk mendapatkan subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan dilakukan *informed consent*. Kemudian diperiksa mikroalbuminuria dari sampel urin sewaktu, untuk mengelompokkan subyek atas 2 kelompok: kelompok DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria (kelompok A) dan kelompok DM tipe 2 dengan normoalbuminuria (kelompok B). Dilakukan pengambilan darah vena untuk mendapatkan plasma sitrat (4,5 ml darah vena + 0,5 ml antikoagulan Na sitrat 3,8%), dan serum (dari 2 ml darah vena).

Cara kerja:

1) Pemeriksaan pendahuluan: uji ketelitian dan ketepatan *within run* dan *between day* untuk pemeriksaan mikroalbuminuria dengan bahan kontrol *precinorm* albumin, pemeriksaan kreatinin, glukosa dengan bahan kontrol *precinorm U*, pemeriksaan fibrinogen dengan bahan kontrol *verify*; 2) Pemeriksaan mikroalbuminuria dan kreatinin urin **spesimen berupa urin segar**. Pemeriksaan kadar mikroalbuminuria dan kadar kreatinin urin menggunakan alat analisis kimia otomatis Hitachi 912. Kemudian dilakukan hitung rasio albumin/kreatinin urin. Nilai rujukan untuk Rasio albuminuria/kreatinin urin ($\mu\text{g}/\text{mg}$): Normal < 30, mikroalbuminuria 30–299, makroalbuminuria ≥ 300 (1); 3) Pemeriksaan glukosa darah sewaktu **spesimen berupa serum**. Pemeriksaan dengan alat analisis kimia otomatis Hitachi 912; 4) **Pemeriksaan fibrinogen**-spesimen berupa plasma sitrat. Pemeriksaan dengan alat: *Coagulometr coag-mate*. Nilai rujukan: 146–380 mg/dl (58).

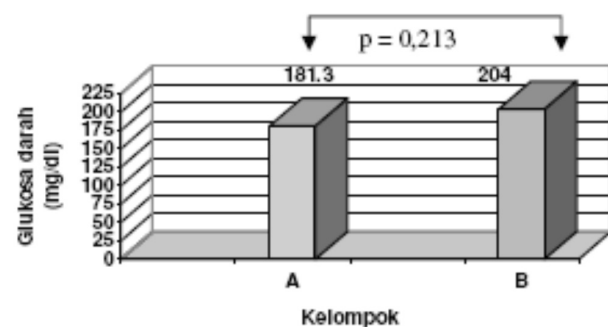
Analisis data dilakukan secara komputerisasi menggunakan program SPSS 12, menggunakan uji-t berpasangan (*paired t-test*). Analisis dinyatakan bermakna bila nilai $p < 0,05$. Untuk menentukan

hubungan 2 kelompok digunakan analisis korelasi *pearson*.⁵

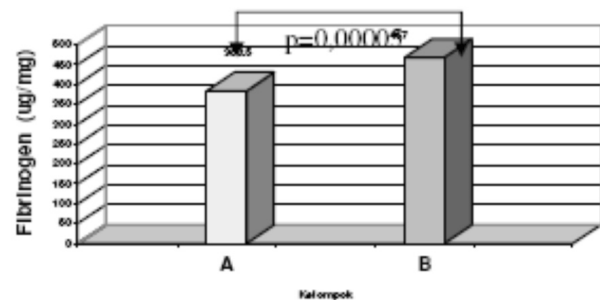
HASIL DAN PEMBAHASAN

1) Uji ketelitian dan ketepatan: pada uji ketelitian dan ketepatan alat analisis kimia otomatis Hitachi 912 untuk pemeriksaan mikroalbuminuria, kreatinin, gula darah, dan fibrinogen didapatkan hasil *coefficient of variation* (CV) *within run* adalah 1,41%; 2,89%; 1,74%; 1,06% *between day* adalah 2,64%; 2,89%; 2,29%; 2,38%.

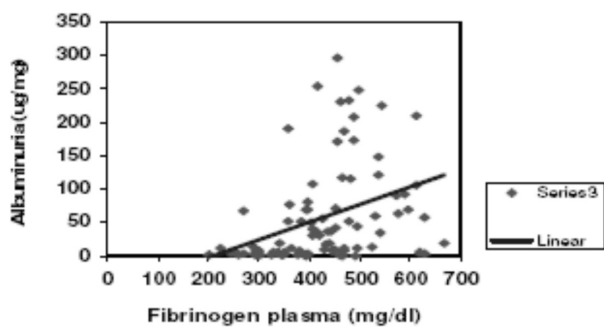
2) Karakteristik subyek penelitian: Umur rerata pada kelompok A $51,7 \pm 5,6$ tahun, kelompok B $50,6 \pm 6,5$ tahun. Indeks massa tubuh (IMT) rerata pada kelompok A $24,4 \pm 3,7$ pada kelompok B $23,4 \pm 3,3$. Lama menderita DM pada kelompok A $5,4 \pm 4,6$ tahun, kelompok B $7,1 \pm 5,6$ tahun. Lama menderita DM yang terbanyak pada kelompok A, adalah 0–4 tahun (62,2%), pada kelompok B, adalah 0–4 tahun (51,1%).



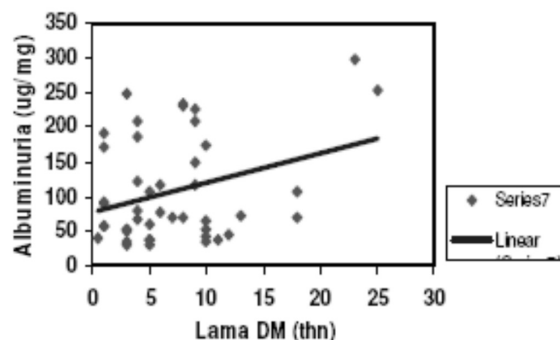
Gambar 1. Kadar rerata glukosa darah sewaktu pada kelompok A dan kelompok B



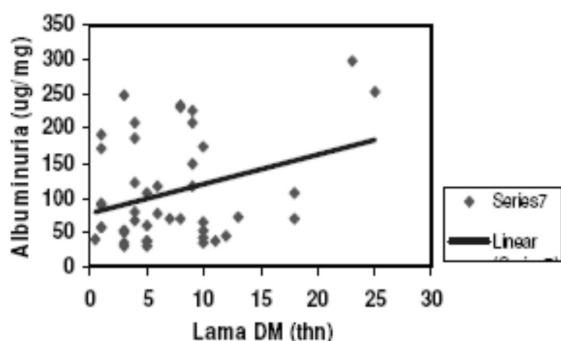
Gambar 2. Kadar rerata fibrinogen pada kelompok A dan kelompok B



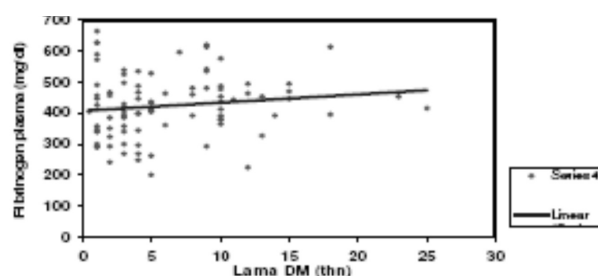
Gambar 3. Korelasi antara fibrinogen dengan albuminuria pada kedua kelompok



Gambar 5. Korelasi antara lama DM dengan albuminuria pada kedua kelompok



Gambar 4. Korelasi Lama DM dengan mikroalbuminuria pada kelompok B



Gambar 6. Korelasi antara lama DM dengan kadar fibrinogen pada kedua kelompok 2

3) Hasil pemeriksaan laboratorium subyek penelitian: 1) Rasio albumin/kreatinin urin: Rasio albumin/kreatinin urin pada kelompok A $6,6 \pm 5,5 \mu\text{g}/\text{mg}$ dan kelompok B $107,5 \pm 75 \mu\text{g}/\text{mg}$; 2) Kadar glukosa darah sewaktu: Pada kelompok A kadar rerata glukosa darah sewaktu adalah $181,3 \pm 94 \text{ mg}/\text{dl}$, pada kelompok B adalah $204 \pm 84 \text{ mg}/\text{dl}$. Hasil pemeriksaan rerata kadar glukosa darah sewaktu kelompok B lebih tinggi dari kelompok A, tetapi tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik, $p = 0,213$ ($p > 0,05$), (gambar 1).

3) Kadar fibrinogen: Pada kelompok A kadar rerata fibrinogen $383,5 \pm 104,6 \text{ mg}/\text{dl}$, kelompok B $467 \pm 79 \text{ mg}/\text{dl}$. Kadar rerata fibrinogen kelompok B lebih tinggi dari kelompok A, dan didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik, $p = 0,00005$ ($p < 0,05$) (gambar 2) $p = 0,213$.

4) Hubungan kadar fibrinogen dengan albuminuria: Pada gambar 3 terlihat semakin tinggi albuminuria pada kedua kelompok semakin tinggi pula kadar fibrinogen. Terdapat hubungan positif antara kedua variabel tersebut, $r = 0,36$ dan bermakna secara statistik, $p = 0,0004$ ($p < 0,05$), (gambar3).

5) Hubungan lama DM dengan mikroalbuminuria: Pada kelompok B terdapat hubungan positif antara

lama DM dengan mikro albuminuria, $r = 0,32$ dan bermakna secara statistik, $p = 0,03$ ($p < 0,05$), (gambar 4).

Pada kedua kelompok didapatkan hubungan yang positif antara lama DM dengan albuminuria pada penelitian ini, dengan nilai $r = 0,29$ dan terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik, $p = 0,005$ ($p < 0,05$), (gambar 5).

6) Hubungan lama DM dengan kadar fibrinogen: Terdapat hubungan yang lemah antara lama seseorang menderita DM dengan kadar fibrinogen pada kedua kelompok, $r = 0,1$ dan tidak bermakna secara statistik, $p = 0,2$ ($p > 0,05$), (gambar 6).

Pada uji ketelitian dan ketepatan *within run* dan *between day* untuk pemeriksaan mikroalbuminuria, kreatinin, glukosa, dan fibrinogen diperoleh nilai CV masih dalam batas rentang nilai yang diizinkan yaitu $< 3\%$. Hal ini menunjukkan alat analisis kimia otomatis Hitachi 912 yang dipakai untuk memeriksa mikroalbuminuria, kreatinin, gula darah dan alat *coagulometry coag-mate* untuk memeriksa fibrinogen mempunyai ketelitian dan ketepatan yang baik.

Pada penelitian ini rerata rasio albumin/kreatinin urin kelompok A $6,6 \mu\text{g}/\text{mg}$ dan kelompok B $107,5 \mu\text{g}/\text{mg}$. Pemeriksaan berdasarkan ratio albumin/kreatinin

mempunyai korelasi yang baik dengan pemeriksaan ekskresi albumin urin 24 jam yang merupakan *gold standard*,⁸ walaupun cara ini kurang menyenangkan penderita (pasien).^{8,9} Dan pemeriksaan ini adalah satu dari 3 metode yang direkomendasi ADA (*American Diabetes Association*).⁹⁻¹¹

Pada penelitian ini rerata kadar glukosa darah sewaktu kelompok A 181,3 mg/dl dan kelompok B 204 mg/dl. Pada kelompok B tampak bahwa kadar glukosa darah lebih tinggi dari kelompok A tetapi tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Peningkatan kadar glukosa darah pada penderita DM akan diikuti oleh meningkatnya risiko komplikasi vaskuler. Penelitian secara *invitro* membuktikan, bahwa kadar glukosa darah yang tinggi dapat meningkatkan aktivitas enzim protein kinase C dalam sel endotel pembuluh darah. Peningkatan aktivitas enzim ini akan meningkatkan adhesi leukosit pada endotel dan meningkatkan permeabilitas endotel yang mengakibatkan terjadi disfungsi endotel.¹²

Kelompok A rerata kadar fibrinogen $383,5 \pm 104,6$ mg/dl, kelompok B 467 ± 79 mg/dl. Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Pada kelompok A telah terjadi hiperfibrinogenemia. Terlihat bahwa peninggian kadar fibrinogen plasma lebih awal terjadi dibandingkan dengan munculnya mikroalbuminuria pada penderita DM tipe 2. Dan peningkatan kadar fibrinogen pada penderita DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria lebih tinggi dari pada penderita DM tipe 2 dengan normoalbuminuria. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang ditemukan Klein RL dkk.⁴ dan Stehouwer CDA dkk.⁵ yang menemukan bahwa hiperfibrinogenemia terjadi lebih awal dibanding dengan mikroalbuminuria pada penderita DM.^{3,5} Barazzoni dkk. menemukan bahwa terdapat peninggian kadar fibrinogen pada penderita DM tipe 2 dan peningkatan kadar fibrinogen ini lebih tinggi pada penderita dengan disfungsi endotel dibanding dengan penderita tanpa mengalami disfungsi endotel.^{13,14} Terjadinya peningkatan kadar fibrinogen ini disebabkan oleh adanya resistensi insulin yang mempunyai peran penting dalam perubahan hemostasis terutama meningkatkan kadar PAI (*Plasminogen Activator Inhibitor*) dan penurunan tPA (*tissue Plasminogen Activator*) yang akan meningkatkan kadar fibrinogen.¹⁵⁻¹⁷ Di samping itu hiperinsulinemia akibat resistensi insulin akan merangsang produksi fibrinogen secara berlebihan.¹⁴

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang positif antara kadar fibrinogen plasma dengan albuminuria, dengan nilai $r = 0,36$ dan dengan nilai $p = 0,0004$. Klein RL dkk.⁴ pada penelitiannya juga menemukan korelasi yang positif antara kadar fibrinogen dengan albuminuria. Peningkatan

kadar fibrinogen pada DM merupakan indikator adanya inflamasi vaskuler dan disfungsi endotel.^{4,3} Mikroalbuminuria merupakan suatu fase klinis⁹ awal dari perjalanan nefropati diabetik. Pada membran basalis glomerulus, kerusakan struktur akan mengakibatkan penurunan muatan negatif. Akibatnya molekul besar yang bermuatan negatif akan tertimbun dalam membran dan mengakibatkan kerusakan glomerulus, yang menyebabkan molekul albumin masuk ke dalam ultrafiltrasi dan dikeluarkan melalui air kemih (urin).¹⁸ Hubungan yang positif antara fibrinogen dengan mikroalbuminuria dapat membantu menerangkan meningkatnya risiko penyakit kardiovaskuler pada penderita DM dengan mikroalbuminuria dan makroalbuminuria.⁴ Fibrinogen merupakan faktor risiko aterosklerosis. Fibrinogen merupakan kofaktor dalam aktivasi trombosit dan terlibat langsung dalam pembentukan plak aterosklerosis.^{5,19}

Stehouwer dkk. menemukan bahwa mikroalbuminuria merupakan refleksi adanya disfungsi endotel pada penderita DM.⁵ Penelitian Nathan dkk memperlihatkan hubungan antara mikroalbuminuria dengan komplikasi vaskuler.⁶ Kematian akibat penyakit kardiovaskuler lebih banyak dijumpai pada DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria dibandingkan normoalbuminuria seperti yang dilaporkan pada *United Kingdom Prospective Study*. Mekanisme hubungan antara mikroalbuminuria dan peningkatan mortalitas kardiovaskuler belum diketahui secara pasti. Perubahan struktur kapiler glomerulus mengakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler secara umum yang menyebabkan partikel lipoprotein yang aterogenik menembus dinding pembuluh darah.⁷

Pada penelitian ini didapatkan adanya hubungan yang positif antara lama DM dengan mikroalbuminuria dengan nilai $r = 0,32$ dan nilai $p = 0,005$. Krolewski dkk. juga membuktikan bahwa terdapat hubungan yang positif antara lama mengidap DM dengan timbulnya nefropati diabetik. Mikroalbuminuria merupakan suatu fase klinis awal dari perjalanan nefropati diabetik. Timbulnya nefropati diabetik didahului oleh beberapa perubahan struktur dan fungsi ginjal yang berlangsung beberapa tahun.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang lemah antara lama DM dengan kadar fibrinogen plasma akan tetapi tidak bermakna secara statistik. Klein RL dkk.⁴ pada penelitiannya juga mendapatkan tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara lama DM dengan kadar fibrinogen. Hiperfibrinogenemia terutama dipengaruhi oleh keadaan hiperglikemia, sehingga dengan mengontrol

glukosa darah akan dapat memperbaiki hiperfibrinogenemia.^{14,20,21}

SIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini didapatkan bahwa di penderita DM tipe 2 dengan **normoalbuminuria** telah terjadi hiperfibrinogenemia. Hal ini menunjukkan bahwa,¹⁰ **peningkatan kadar fibrinogen plasma** lebih awal terjadi dibandingkan dengan munculnya mikroalbuminuria. Peningkatan kadar fibrinogen lebih tinggi ditemukan di penderita DM tipe 2 dengan mikroalbuminuria. Dan didapatkan hubungan positif antara kadar fibrinogen dengan albuminuria.

Pemeriksaan fibrinogen plasma dapat digunakan untuk mengetahui adanya **nefropati diabetik** lebih dini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Waspadji S. Komplikasi kronik diabetes mellitus: Pengenalan dan pengelolaannya. Dalam : Noer HMS, Waspadji S, Rachman AM, Lesmana LA, dkk. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Balai Penerbit FKUI. 1999; 597–600.
2. Ceriello A. Fibrinogen and diabetes mellitus: Is it time for intervention trials ? *Diabetologia*. 1997; 40: 731–4.
3. Reiner AP, Siscovick DS, Rosendaal FR. Haemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 584–95.
4. Klein RL, Hunter SJ, Jenkins AJ, Zheng D. Fibrinogen as marker for nephropathy and peripheral vascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1439–48.
5. Stehouwer CDA, Gall MA, Twisk JWR, Knudsen. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51: 1157–65.
6. Meigs JB, Agostino RBD, Nathan DM, Rifai N, Wilson PWF. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2002; 25: 977–83.
7. Prodjosudjodi W. Mikroalbuminuria dan nefropati diabetic. Dalam: Makalah kongres nasional VI, Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 2003; 12–6.
8. Ross R. Atherosclerosis-an inflammation disease. *N Engl J Med*. 1999; 340(2): 115–26.
9. Lee G. Treating diabetic nephropathy-when and how to start. Dalam : Masjhur SJ, kongres nasional perkumpulan endokrinologi Indonesia ke-5, Bandung. 2000; 289–97.
10. Konsensus pengelolaan diabetes melitus di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2002.
11. Tjokroprawiro A. Practical Strategies (DH-Alcoan) for the treatment of diabetic nephropathy (Guidelines in Clinical Practice). Dalam: Hartini S, Endokrinologi Klinik V. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia cabang Bandung, 2004; 288–96.
12. Darmono. Status glikemi dan komplikasi vaskuler diabetes mellitus. Dalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD (Eds). Kongres Nasional V Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA), Semarang. 2002; 57–68.
13. Barazzoni R, Zanetti M, Davanzo G, Kiwanuka E. Increased fibrinogen production in type 2 diabetic patients without detectable vaskular complication: Corelation with plasma glukagon concentration. *J Clin Endocrine & Metabolism*. 2000; 85(9): 3121–5.
14. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P. Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes*. 2003; 52: 1851–6.
15. Morale M, Negri FD, Carmassi F. Fibrin (ogen) and diabetes mellitus: don't forget fibrinolysis. *Diabetologia*. 1997; 40: 735–7.
16. Vague P, Vague IJ. Fibrinogen, fibrinolysis and diabetes mellitus: a comment. *Diabetologia*. 1997; 40: 738–40.
17. Collen D. The plasminogen (fibrinolytic system). *Thromb Haemost*. 1999; 82: 259–69.
18. Asdie AH, Asdie HW. Nefropati diabetik. Dalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD (Eds). Kongres Nasional V Persatuan Diabetes Indonesia (PERSADIA), Semarang. 2002: 69–78.
19. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Cir Res*. 2001; 39: 763–73.
20. Achmad TH. Metabolic syndrome and diabetic vascular disease. Dalam: Kariadi SHKS, Mansjur JS (editor). Endokrinologi Klinik V. 2004; 16–26.
21. Greaves M, Malia RG, Goodfellow K, Mattock M, Stevens LK. Fibrinogen and von willebrand factor in IDDM: Relationships to lipid vascular risk factors, blood pressure, glycemic control and urinary albumin excretion rate: the EURODIAB IDDM complication study. *Diabetologia*. 1997; 40: 698–705.