

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan pustaka**

##### **1. Diabetes Melitus**

###### **a. Pengertian Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Perkeni, 2015). Pada DM, kekentalan (viskositas) darah menjadi lebih tinggi sehingga menyebabkan aliran darah melambat, hingga pada akhirnya suplai darah yang mencapai organ-organ vital menjadi menurun. Hal inilah yang kemudian menimbulkan komplikasi baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler diantaranya adalah kesemutan, kebutaan, kerusakan pembuluh darah perifer, luka gangren, impoten dan beberapa komplikasi lainnya. Sementara komplikasi makrovaskuler diantaranya adalah stroke, gagal jantung, gagal ginjal dan berbagai komplikasi lainnya. Kematian yang terjadi akibat DM bukan secara langsung, melainkan dari komplikasi yang terjadi, yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronik. Komplikasi kronik bersifat makrovaskuler pada jantung dan pembuluh darah maupun mikrovaskuler pada mata, ginjal dan syaraf (Yoga, 2009).

Proses komplikasi vaskular diawali dengan disfungsi endotel akibat ketidakseimbangan metabolis yang diawali dengan hiperglikemi

melalui jalur *polyol pathway*, *non enzimatis glycagon*, peningkatan radikal bebas, sitokin, disamping itu pengaruh hormonal yaitu insulin yang mempunyai pengaruh aterogenik maupun antiaterogenik. Keadaan glukotoksisitas, lipotoksisitas, stres oksidatif, dan sitotoksik sitokin pada DM yang dapat menyebabkan kerusakan seluler dan mempercepat proses apoptosis, sehingga terjadi kerusakan serius pada sistem tubuh khususnya saraf dan pembuluh darah (Liu *et al.*, 2015). Selain itu, pada penderita DM tipe II terjadi peningkatan aktivitas jalur sorbitol, sintesis *advance glycosilationendproducts*, produksi radikal bebas oksidatif, aktivasi Protein Kinase C (PKC) dan pelepasan sitokin oleh jaringan adiposa. Aktivasi berbagai jalur seluler ini akan menimbulkan gangguan faal atau kerusakan pada endotel pembuluh darah. Perubahan fungsi endotel pada penderita DM telah banyak dibuktikan baik secara *invivo* maupun *invitro* (Stegenga, *et al.*, 2006).

Sel endotel melapisi bagian dalam lumen dari seluruh pembuluh darah dan berperan sebagai penghubung antara sirkulasi darah dan sel-sel otot pembuluh darah. Sel endotel memfasilitasi berbagai fungsi yang kompleks dari sel otot polos pembuluh darah dan sel-sel di dalam kompartemen darah. Fungsi utamanya adalah mempertahankan aliran darah, mengatur tonus pembuluh darah, dan berperan dalam adhesi leukosit dan trombosit (Esper *et al.*, 2012). Endotel yang berfungsi baik menghambat adhesi platelet dan

leukosit ke permukaan dinding pembuluh darah sambil menjaga keseimbangan antara aktivitas pro-inflamasi, anti-inflamasi, pro-koagulan dan anti-koagulan.

Sel endotel juga menghasilkan molekul adhesi spesifik, yang memainkan peran penting dalam regulasi peradangan yaitu *vascular adhesion molecule-1* (VCAM1), *Intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dan *leucocyte adhesion molecule* (Hadi and Suwaidi, 2007). Namun, salah satu penanda kerusakan endotel yang paling sensitif dan spesifik adalah trombomodulin (TM) salah satu bagian integral dari glikoprotein transmembran. Trombomodulin adalah protein penting dengan sifat vasoprotektif yang berperan sebagai inhibitor trombin, yang menyebabkan trombin kehilangan sifat protrombotik saat terikat pada TM (Głowińska *et al.*, 2007). Kerusakan endotel vaskular merupakan penyebab utama komplikasi vaskular pada diabetes (Hadi, 2007).

Hiperglikemia adalah faktor penting, yang menyebabkan perubahan vaskular. Dalam keadaan hiperglikemia, molekul glukosa bersifat non-enzimatik digabungkan dengan rantai lateral lisin dalam protein (proses glikasi protein). Protein terglykasi memiliki afinitas yang sangat kuat terhadap imunoglobulin atau komponen pelengkap yang mengaktifkan peradangan, dan merusak dinding pembuluh darah (Hadi, 2007). Fenomena lain, yang memainkan peran penting dalam remodeling vaskular, adalah stres oksidatif seperti kelebihan

produksi spesies oksigen reaktif yang distimulasi oleh kelainan lipid, sitokin pro-inflamasi, dan aktivasi sistem angiotensin renin (Zukowska, 2007). Sel endotel memegang peran penting dalam proses hemostasis yang terjadi melalui integrasi berbagai mediator kimiawi. Sistem ini berefek terhadap sel otot polos pembuluh darah maupun sel darah sehingga dapat menyebabkan berbagai perubahan antara lain: Vasodilatasi atau vasokonstriksi untuk mengatur kebutuhan suplai darah bagi seluruh tubuh, pertumbuhan dan atau perubahan-perubahan karakteristik penotif dari sel-sel otot polos pembuluh darah, perubahan-perubahan proinflamasi atau antiinflamasi, mempertahankan kekentalan darah dan mencegah perdarahan. Endotel, selain berfungsi sebagai pelindung selektif, juga mempunyai aktivitas metabolik dan sekretori. Endotel yang terinduksi oleh sitokin menunjukkan aktivitas antitrombotik dan jika induksi tersebut berkembang menjadi aktivasi, maka aktivitas protrombotik mendominasi proses hemostasis. Endotel memegang peranan penting dalam proses protrombotik dan anti trombotik. Lapisan endotel yang utuh mempunyai tugas utama mencegah perlekatan trombosit dan pembekuan darah. Aktivasi endotel menyebabkan proses protrombotik terpicu dan merangsang agregasi trombosit. Salah satu zat yang berperan dalam proses protrombotik adalah *Factor von Willebrand* (FvW) dan yang berperan sebagai antitrombotik adalah TM (Chatarina *et al.*, 2002).

## b. Klasifikasi

Berdasarkan penyebabnya DM diklasifikasikan dalam tabel berikut

**Tabel 1. Klasifikasi DM dapat di lihat pada tabel di bawah ini :**

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 resisten insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resisten insulin
Tipe lain	<ul style="list-style-type: none"> <li>• defek genetik fungsi sel beta</li> <li>• defek genetik kerja insulin</li> <li>• penyakit eksokrin pancreas</li> <li>• endokrinopati</li> <li>• karena obat atau zat kimia</li> <li>• infeksi</li> <li>• sebab imunologi yang jarang</li> </ul>

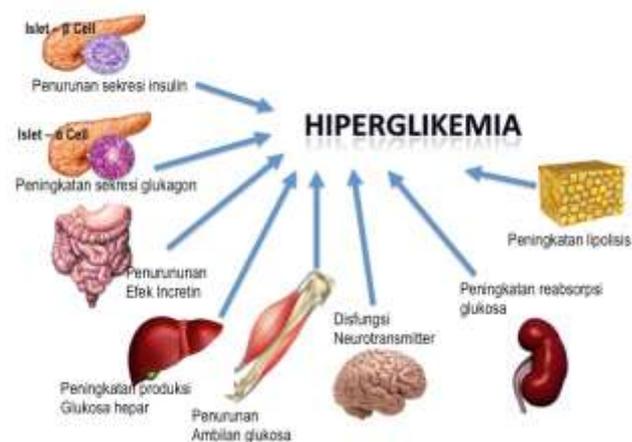
Sumber : (Perkeni, 2015)

## c. Patogenesis

Pada diabetes Melitus tipe II, resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe II. Selain otot, liver dan sel beta, organ lain seperti : jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alpha pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), kesemuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe II (Perkeni, 2015).Beberapa organ penting dalam gangguan

toleransi glukosa (*ominous octet*) penting dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep tentang :

- 1) Pengobatan harus ditujukan guna memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja.
- 2) Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasari atas kinerja obat pada gangguan multipel dari patofisiologi DM tipe II.
- 3) Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kegagalan sel beta yang sudah terjadi pada penyandang gangguan toleransi glukosa. Pada tahun 2009 DeFronzo menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe II tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai *the ominous octet*.



**Gambar 1.** *The ominous octet*, delapan organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia pada DM tipe II (Ralph, 2009).

Menurut (Perkeni, 2015) patogenesis DM tipe II disebabkan oleh delapan hal (*omniious octet*) berikut :

- 1) Kegagalan sel beta pankreas : Pada saat diagnosis DM tipe II ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah *sulfonilurea*, *meglitinid*, GLP 1- (*glucagon-like polypeptide-1*) agonis dan DPP-4 inhibitor.
- 2) Liver : Pada penderita DM tipe II terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu *gluconeogenesis* sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP=*hepatic glucose production*) meningkat.
- 3) Otot : Pada penderita DM tipe II didapatkan gangguan kinerja insulin yang *multiple* di *intramioselular*, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.
- 4) Sel lemak : Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses *gluconeogenesis*, dan mencetuskan resistensi insulin di liver dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai *lipotoxocity*. Obat yang bekerja di jalur ini adalah *tiazolidindion*.
- 5) Usus : Glukosa yang ditelan memicu terjadinya respon insulin yang jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena.

Efektinkretin diperankan oleh 2 hormon GLP-1 dan GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide*). Pada penderita DM tipe II didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut inkretin segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim *alfa-glukosidase* yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa-glukosidase adalah akarbosa.

- 6) Sel Alpha Pankreas : Sel- $\alpha$  pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- $\alpha$  berfungsi pada proses sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 agonis, DPP4 inhibitor dan amylin.
- 7) Ginjal : Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe II. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. 90% dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (*Sodium Glucose coTransporter*) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden,

sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja pada jalur ini adalah SGLT-2 inhibitor. Dapaglifozin adalah salah satu contoh obatnya.

- 8) Otak : Insulin merupakan penekan nafsu makan yang sangat kuat. Pada individu yang memiliki obesitas pada DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini biasa asupan makanan yang meningkat mengakibatkan adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 agonis, amilin dan bromokriptin.

#### **d. Etiologi**

Kombinasi antara faktor genetik, faktor lingkungan, resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin merupakan penyebab DM tipe II. Faktor lingkungan yang berpengaruh seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, stres, dan pertambahan umur (KAKU, 2010). Faktor risiko juga berpengaruh terhadap terjadinya DM tipe II, beberapa faktor risiko diabetes melitus tipe II antara lain berusia  $\geq 40$  tahun, memiliki riwayat prediabetes (A1C 6,0%-6,4%), memiliki riwayat diabetes melitus gestasional, memiliki riwayat penyakit vaskuler, timbulnya kerusakan organ karena adanya komplikasi, penggunaan obat seperti

glukokortikoid, dan dipicu oleh penyakit seperti HIV serta populasi yang berisiko tinggi terkena DM seperti penduduk Aborigin, Afrika, dan Asia (Ekoe *et al.*, 2013).

Klasifikasi etiologi diabetes melitus adalah sebagai berikut (Perkeni, 2011):

- 1) Tipe 1 (destruksi sel  $\beta$ ).
- 2) Tipe 2 (dominan resistensi insulin, defisiensi insulin relatif, dan disertai resistensi insulin).
- 3) Diabetes tipe lain, yaitu:
  - Defek genetik fungsi sel  $\beta$ .
  - Defek genetik kerja insulin.
  - Penyakit eksokrin pankreas.
  - Endokrinopati.
  - Pengaruh obat.
  - Infeksi.
  - Immunologi.
  - Sindrom genetik lain seperti sindrom down.
- 4) Diabetes melitus gestasional.

#### **e. Epidemiologi**

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), sebanyak 285 juta orang di seluruh dunia mengidap penyakit DM dan dikemukakan pada *20th World Diabetes Congress* di Montreal, Canada. Di Asia Tenggara sekitar 59 juta orang mengidap DM, di Indonesia

merupakan salah satu negara dengan kasus DM yang paling tinggi yaitu sekitar 7 juta orang. Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita DM, dan diperkirakan tingkat kejadian penyakit DM akan semakin meningkat (IDF, 2008).

Penyakit DM ini menyerang segala lapisan umur dan sosial ekonomi, penelitian epidemiologi di Indonesia didapatkan prevalensi sebesar 1,5-2,3% pada penduduk usia lebih besar dari 15 tahun (Hiswani, 2011). Melihat pola pertumbuhan penduduk saat ini diperkirakan pada tahun 2020 nanti akan ada sejumlah 178 juta penduduk berusia di atas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM sebesar 2%, akan didapatkan 3,56 juta pasien DM, suatu jumlah yang besar untuk dapat ditangani sendiri oleh para ahli DM (Hiswani, 2011).

#### **f. Gejala klinis penyakit DM**

Beberapa gejala klinik dari penyakit DM antara lain :

##### **1) Penurunan berat badan dan rasa lemah**

Penurunan berat badan dalam waktu relatif singkat merupakan gejala awal yang sering dijumpai. Selain itu rasa lemah dan cepat capek kerap dirasakan, yang disebabkan karena glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam sel, sehingga sel kurang bahan bakar untuk menghasilkan tenaga. Dalam hal ini sumber tenaga akan diambil dari cadangan lemak dan otot. Lama kelamaan pasien akan kehilangan cadangan tubuh termasuk lemak

dan otot, dan akibatnya badan semakin kurus dan berat badan menurun (Karyadi, 2002).

2) Banyak kencing (*Poliuria*)

Gejala yang sering dirasakan pasien adalah sering kencing dengan volume urin yang banyak. Kencing yang sering pada malam hari (nokturia) yang terkadang sangat mengganggu pasien (Karyadi,2002). Glukosa disaring oleh ginjal dan diserap kembali selama kadar glukosa darah antara 160-180mg/dl, namun jika kadar glukosa darah >180 mg/dl, ginjal gagal menyaring sehingga glukosa akan dikeluarkan melalui urin (*glukosuria*).Glukosa bersifat menarik cairan keluar tubuh sehingga seorang penderita DM yang memiliki kadar gula darah tinggi akan mengeluarkan urin yang lebih sering dibanding pada orang normal (*poliuri*) (Prihaningtyas, 2013).

3) Banyak minum (*polidipsia*)

Pada saat glukosa darah melebihi batas ambang ginjal, maka glukosa yang berlebihan itu akan dikeluarkan melalui urin. Sedangkan pada waktu mengeluarkan glukosa melalui ginjal dibutuhkan banyak air. Sehingga makin banyak air yang dikeluarkan tubuh makin kekurangan air. Akibatnya timbul rangsangan otak pada penderita, timbul rasa haus dan ingin minum terus (Karyadi,2002)

#### 4) Banyak makan ( polifagia)

Kadar glukosa yang tidak masuk ke dalam sel, menyebabkan rangsangan ke otak untuk mengirim pesan ‘rasa lapar’ pada penderita. Akibatnya, penderita semakin sering makan (banyak makan), dan kadar glukosa darah semakin tinggi, namun tidak dapat seluruhnya dimanfaatkan untuk masuk ke dalam sel (Karyadi, 2002).

#### **g. Faktor risiko penyakit DM**

Banyak faktor yang merupakan faktor risiko DM dan dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu sosiodemografi terdiri dari umur, jenis kelamin, status perkawinan, tingkat pendidikan dan pekerjaan. Faktor perilaku dan gaya hidup seperti konsumsi sayur dan buah, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol dan aktivitas fisik. Keadaan klinis atau mental seperti indeks masa tubuh (kegemukan), lingkaran pinggang (obesitas sentral) dan stres.

##### 1) Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan beberapa faktor biologik spesifik dan secara fisiologis terjadi akumulasi jaringan lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan (Soegondo, 2009).

## 2) kurang Aktifitas Fisik

Aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur sangat penting selain untuk menghindari kegemukan, juga dapat menolong mencegah terjadinya penyakit akibat pola hidup seperti diabetes, serangan jantung dan strok.

## 3) Umur

Umur yang semakin bertambah akan berbanding lurus dengan peningkatan risiko menderita penyakit diabetes melitus karena jumlah sel beta pankreas yang produktif memproduksi insulin akan berkurang. Hal ini terjadi terutama pada umur yang lebih dari 45 tahun (Perkeni, 2015).

## 4) Jenis Kelamin

Jenis kelamin wanita lebih memiliki potensi untuk menderita diabetes melitus daripada pria karena adanya perbedaan anatomi dan fisiologi. Secara fisik wanita memiliki peluang untuk mempunyai indeks masa tubuh di atas normal. Selain itu, adanya menopause pada wanita dapat mengakibatkan pendistribusian lemak tubuh tidak merata dan cenderung terakumulasi (Garnita 2016).

### **h. Komplikasi penyakit DM**

Komplikasi akan mempengaruhi berbagai organ dan sering terjadi pada pasien DM tipe II karena tingginya kadar glukosa dalam darah. Komplikasi DM tipe II ada yang bersifat akut dan kronis.

Diabetes ketoasidosis, hiperosmolar non ketotik, dan hipoglikemia merupakan komplikasi akut, sedangkan komplikasi kronis yang bersifat menahun, yaitu (Audehm *et al.*, 2014 dan Perkeni, 2011) :

- 1) Makroangiopati, ditandai dengan komplikasi pada pembuluh darah besar seperti otak dan jantung. Selain itu, sering terjadi penyakit arteri perifer.
- 2) Mikroangiopati, ditandai dengan komplikasi pada pembuluh darah kecil. Terdapat 2 bentuk komplikasi mikroangiopati, yaitu:
  - a) Retinopati, yaitu gangguan penglihatan bahkan sampai kebutaan pada retina mata. Selain itu, gangguan lainnya seperti kebutaan, makulopati (meningkatnya cairan di bagian tengah retina), katarak, dan kesalahan bias (adanya perubahan ketajaman lensa mata yang dipengaruhi oleh konsentrasi glukosa dalam darah) (Perkeni, 2011).
  - b) Nefropati diabetik, yaitu komplikasi yang ditandai dengan kerusakan ginjal sehingga racun didalam tubuh tidak bisa dikeluarkan dan proteinuria (terdapat protein pada urin) (Ndraha, 2014).
- 3) Neuropati, yaitu komplikasi yang sering terjadi pada pasien DM tipe II yang ditandai dengan hilangnya sensasi distal dan berisiko tinggi mengalami amputasi. Selain itu, sering dirasakan nyeri pada malam hari, bergetar dan kaki terasa terbakar (Perkeni, 2015). Penyempitan pembuluh darah pada jantung merupakan ciri dari

penyakit pembuluh darah perifer yang diikuti dengan neuropati (Ndraha, 2014).

#### **i. Diagnosis laboratorium penyakit DM**

Diagnosis dini penyakit DM sangat menentukan perkembangan penyakit DM pada penderita. Seseorang yang menderita DM tetapi tidak terdiagnosis dengan cepat mempunyai risiko yang lebih besar menderita komplikasi dan kesehatan yang memburuk (WHO, 2016). Diagnosis DM dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan glukosa darah yang dapat dilakukan dengan menggunakan berbagai macam pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan glukosa darah. Metode yang paling dianjurkan untuk mengetahui kadar glukosa darah adalah metode enzimatis dengan bahan plasma atau serum darah vena (Perkeni, 2015).

Alat diagnostik glukometer (rapid) dapat digunakan untuk melakukan pemantauan hasil pengobatan dan tidak dianjurkan untuk diagnosis. DM tidak dapat didiagnosis berdasarkan glukosa dalam urin (glukosuria). Keluhan dan gejala pada seseorang dapat membantu mendiagnosis penyakit DM. Seseorang dengan keluhan klasik DM (poliuria, polidipsia, poliphagia) dan keluhan lain seperti lemas, kesemutan, gatal, pandangan kabur dan disfungsi ereksi dapat dicurigai menderita DM (Perkeni, 2015). Adapun kriteria diagnosis DM menurut Perkeni tahun 2015 adalah:

- a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa lebih dari 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi dimana tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.

- b. Pemeriksaan glukosa plasma lebih dari 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 mg.
- c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu lebih dari 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
- d. Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP). Laboratorium di Indonesia tidak semua memenuhi standar NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi.

Kriteria prediabetes menurut Perkeni (2015) adalah glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT), toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 – 6,4% berdasarkan standar NGSP Perbedaan antara prediabetes dan diabetes yaitu seberapatinggi kadar gula darah. Pradiabetes adalah ketika kadar gula darah (glukosa) lebih tinggi dari normal tetapi tidak cukup tinggi untuk didiagnosis sebagai diabetes tipe II. Prediabetes tidak harus menghasilkan diabetes jika perubahan gaya hidup yang dijalani adalah gaya hidup sehat (Nordisk, 2016). Pemeriksaan penyaring perlu dilakukan untuk mendiagnosis DM tipe II dan prediabetes. Pemeriksaan penyaring dilakukan untuk kelompok risiko tinggi menderita DM yaitu kelompok dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang besar, kelompok dengan faktor risiko DM tinggi dan kelompok usia >45 tahun (Perkeni, 2015).

## 2. Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c)

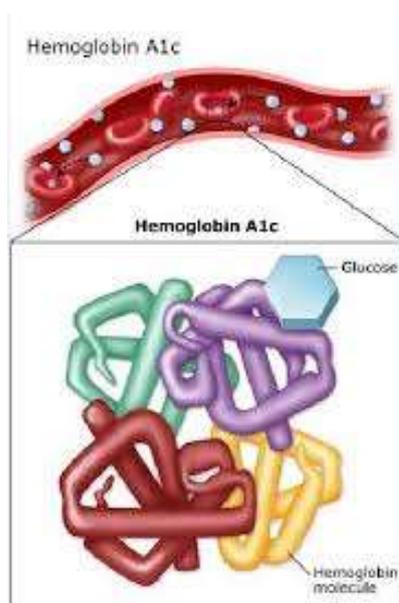
Hemoglobin A1c pertama kali ditemukan pada tahun 1960-an melalui suatu proses elektroforesis hemoglobin (Kilpatrick, 2008). Penggunaan HbA1c untuk pemantauan derajat kontrol metabolisme glukosa pasien DM pertama kali diajukan pada tahun 1976 (Sultanpur *et al.*, 2010), kemudian diadopsi ke dalam praktek klinik pada tahun 1990-an oleh *Diabetes Control and Complication trial* (DCCT) dan *the United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) sebagai alat monitoring derajat kontrol DM (Misra *et al.*, 2011). Komite ahli dari ADA dan *the European Association for the Study Of Diabetes* (EASD) merekomendasikan penggunaan HbA1c untuk diagnosis DM (Gomez *et al.*, 2010).

Hemoglobin terглиkosilasi adalah reaksi antara glukosa dengan hemoglobin (bagian dari sel darah merah yang bertugas mengangkut oksigen keseluruh tubuh) yang membentuk protein, HbA1c yang terbentuk akan tersimpan dan tetap bertahan didalam sel darah merah sekitar 3 bulan, sesuai masa hidup sel darah merah. Jumlah HbA1c yang terbentuk, tergantung kadar gula di dalam darah sehingga hasil pemeriksaan HbA1c dapat menggambarkan rata-rata kadar glukosa sekitar 3 bulan atau sebelumnya (Prodia, 2016)

### a. Metabolisme dan Mekanisme HbA1c

Hemoglobin A1 adalah derivat *adult hemoglobin* (HbA), dengan penambahan monosakarida (fruktosa dan glukosa). Hemoglobin A1c adalah subtipe utama yang merupakan fraksi terpenting dan terbanyak

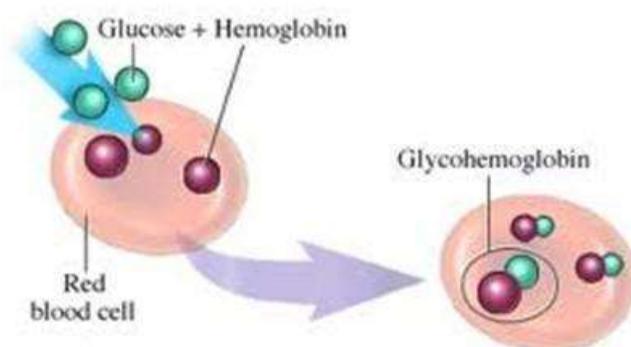
yaitu sekitar 4-5% dari total hemoglobin dan paling banyak diteliti diantara tiga jenis HbA1 (Nitin, 2010). Hemoglobin A1c merupakan ikatan antara hemoglobin dengan glukosa, sedangkan fraksi-fraksi lain merupakan ikatan antara hemoglobin dan heksosa lain (Harefa, 2011). Struktur molekul HbA1c adalah *N-(1-deoxy)-fructosyl-hemoglobin* atau *N-(1-deoxyfructose-1-yl hemoglobin beta chain* (Aldasouqi, 2008).



**Gambar 2.struktur HbA1c (Anonim, 2017)**

Hemoglobin A terdiri atas 91 sampai 95% dari jumlah hemoglobin total. Molekul glukosa berkaitan dengan HbA1c yang merupakan bagian dari hemoglobin A. proses pengikatan ini disebut glikosilasi atau hemoglobin terglykosilasi atau hemoglobin A1. Dalam proses ini terdapat ikatan antara glukosa dan hemoglobin. Pembentukan HbA1 terjadi dengan lambat, yaitu selama 120 hari, yang merupakan rentang hidup sel darah merah. Hemoglobin A1 terdiri atas 3 molekul

hemoglobin, yaitu HbA1a, HbA1b, HbA1c sebesar 70% dalam bentuk terglykosilasi (mengabsorpsi glukosa). Jumlah hemoglobin terglykosilasi bergantung pada jumlah glukosa darah yang tersedia, jika kadar glukosa darah meningkat selama waktu yang lama sel darah merah akan tersaturasi dengan glukosa menghasilkan glikohemoglobin (Biorad, 2004).



**Gambar 3.HbA1c di dalam sel darah merah(Anonim, 2016)**

#### **b. Pemeriksaan HbA1c**

Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan kepada semua penyandang DM dan seseorang yang berisiko menyandang DM untuk mengetahui kondisi pre DM, untuk mendiagnosis, dan juga untuk dijadikan acuan pemantauan terapi DM yang dijalankan sehingga terhindar dari komplikasi, dan mengurangi penyebaran komplikasi jika ternyata sudah terjadi (Prodia, 2016).

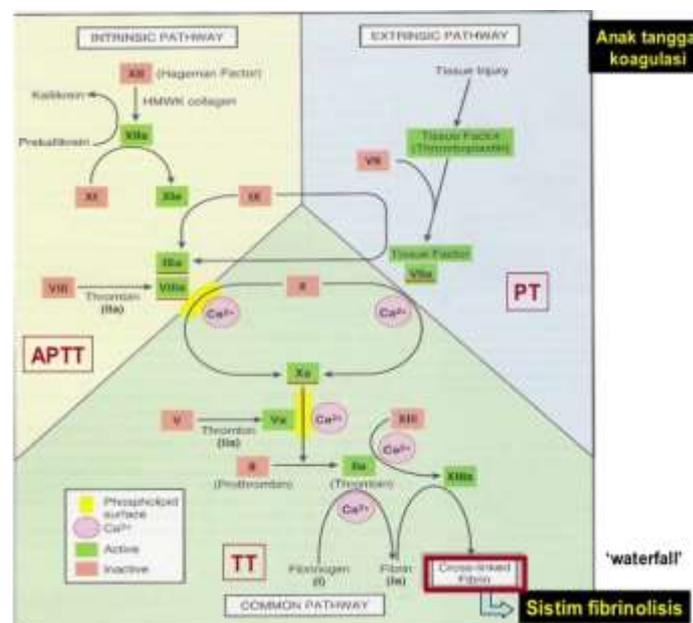
### **3. Faal Koagulasi**

Faktor koagulasi atau faktor pembekuan adalah protein yang terdapat dalam darah (plasma) yang berfungsi dalam proses koagulasi.

Proses pembekuan darah bertujuan untuk mengatasi *vascular injury* sehingga tidak terjadi perdarahan berlebihan, tetapi proses pembekuan darah ini harus dilokalisasi hanya pada daerah *injuring*, tidak boleh menyebar ke tempat lain karena akan membahayakan peredaran darah (bakta, 2007). Teori yang banyak dianut untuk menerangkan proses pembekuan darah adalah teori *cascade* atau *waterfall* yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davie dan Ratnoff. Proses pembekuan darah terdiri dari serangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, lipid fosfolipid dan ion kalsium. Faktor pembekuan beredar dalam darah sebagai prekursor yang akan diubah menjadi enzim bila diaktifkan.

Enzim ini akan mengubah prekursor selanjutnya untuk menjadi enzim mula-mula faktor pembekuan darah bertindak sebagai substrak dan kemudian sebagai enzim. Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur instrinsik yang dicetuskan oleh adanya fase kontak dan pembekuan kompleks aktifator F.X kemudian jalur ini akan meliputi diaktifkannya F.XII, F.XI, F.IX, F.VIII, HMWK, prekallikrein (PK) dan ion kalsium. Jalur ekstrinsik yang terdiri dari reaksi tunggal yaitu dengan adanya ion kalsium, faktor kallikrein dan faktor tromboplastin jaringan oleh karena adanya pembuluh darah yang luka, maka faktor VII akan teraktifasi menjadi VIIa (jalur ekstrinsik), faktor IXa, ion Ca (jalur intrinsik) akan mengaktifkan faktor X menjadi Xa, serta melibatkan F.V, protombin menjadi fibrinogen (Roberts *et al.*,

2006). Rangkaian reaksi koagulasi ini trombosit akan mengeluarkan zat (enzim) yang disebut trombokinase yang mengubah protombin menjadi enzim aktif yang disebut *thrombin*. *Thrombin* yang terbentuk akan mengubah fibrinogen menjadi benang-benang fibrin yang tidak larut. Fibrinogen yang menjadi hasil akhir dari proses pembekuan darah akan menstabilkan sumbatan trombosit (Budiyanto, 2013).



Gambar 4. Cascade faal koagulasi (Anonim ,2017)

Faktor- Faktor koagulasi meliputi :

#### a. PT (*Protombin time*)

##### 1) Definisi

Pemeriksaan masa protombin atau disingkat PT merupakan pemeriksaan skrining digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik. Selain itu juga dapat dipakai untuk memantau efek antikoagulan oral karena golongan obat tersebut

menghambat pembentukan faktor pembekuan protombin, VII, IX, X(Utama, 2007).

## 2) Pemeriksaan PT

### a) Spesimen pemeriksaan PT

- Plasma

Darah disusun oleh 2 komponen yaitu plasma darah dan sel-sel darah. Plasma darah mengandung fibrinogen dan untuk mencegah terjadinya pembekuan darah maka darah harus dicampur dengan antikoagulan (Pric *et al.*, 2005).

- Antikoagulan

Zat untuk mencegah penggumpalan darah terjadi, dengan cara mengikat kalsium atau menghambat terbentuknya trombin yang diperlukan untuk mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Antikoagulan dan spesimen harus dicampur dengan segera dan dengan cara yang baik dan benar untuk mencegah terjadinya pembekuan. Jenis antikoagulan yang dipakai untuk pemeriksaan PT adalah natrium sitrat. Sitrat mencegah pembekuan dengan mengikat kalsium. Sitrat sangat baik untuk pemeriksaan faktor koagulasi, digunakan dengan perbandingan 9 bagian darah dan 1 bagian antikoagulan. Pencampuran antara darah dan antikoagulan harus dibolak-balik segera 3-4 kali (Tahono *et al.*, 2012).

b) Manfaat pemeriksaan PT yaitu :

- Mendiagnosis perdarahan yang tidak jelas penyebabnya atau pembekuan darah abnormal atau memar.
- Sebagai tes skrining pada pemeriksaan faal hemostasis.
- Memantau atau melihat apakah obat pengencer darah seperti warfarin bekerja, jika tes ini dilakukan dengan tujuan tersebut maka PT dapat dilakukan setiap hari pada awalnya. Ketika dosis obat yang benar sudah dapat ditentukan, maka tidak perlu melakukan banyak tes lagi.
- Memeriksa rendahnya tingkat faktor pembekuan darah. Kurangnya faktor-faktor pembekuan darah dapat menyebabkan terjadinya gangguan perdarahan seperti hemofilia.
- Memeriksa tingkat rendahnya vitamin K. vitamin K dibutuhkan untuk membuat faktor-faktor pembekuan protrombin dan lainnya.
- Memeriksa seberapa baik hati bekerja. Protrombin diperiksa bersama dengan tes hati yang lainnya seperti *aspartat aminotransferase* dan *aminotransferase* (Wiyata, 2014).

c) Faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan PT adalah :

- Pengambilan spesimen  
Teknik pengambilan spesimen harus dilakukan dengan benar dan sesuai dengan standar.

- Tekanan pada *torniquet* yang terlalu lama menyebabkan beberapa analit keluar dari jaringan dan masuk ke dalam darah sehingga menyebabkan hasil PT dan APTT memendek. Oleh karena itu pemasangan *torniquet* sebaiknya tidak boleh lebih dari 1 menit dan digunakan lengan lainnya jika pemakaian *torniquet* harus berulang.
- Pengambilan darah terlalu lama (tidak sekali tusuk kena) dapat menyebabkan trombosit dan fibrinogen menurun, PT dan APTT memanjang dan bisa hemolisis.
- Pengambilan darah pada jalur infus dapat menyebabkan pemanjangan hasil PT dan APTT. Sebaiknya pengambilan darah dilakukan ditempat lain yang tidak terpasang infus atau diambil beberapa waktu setelah terapi infus agar spesimen tidak terdilusi oleh cairan infus.
- Adanya bekuan  
Terbentuknya bekuan darah dapat terjadi karena proses homogenisasi darah dengan antikoagulan yang tidak sempurna, dapat memperpendek hasil PT.
- Transport spesimen  
Pengiriman sampel harus menjamin kualitas sampel. Spesimen harus secepatnya dikirim ke laboratorium rujukan. Penundaan terlalu lama dapat menyebabkan perubahan fisik dan kimiawi yang akan memperpanjang

hasil PT. Untuk pemeriksaan PT jika pemeriksaan ditunda lebih dari 8 jam sampel harus disimpan dalam keadaan beku (Tahono *et al.*, 2012).

d) Nilai Normal PT

Nilai normal : 10-15 detik.

Hasil pemeriksaan PT dapat dilaporkan dalam bentuk detik, %, ratio dan *International normalized ratio* (INR) (Adang dan Dewi, 2018). Protombin time sebaiknya dilaporkan sebagai rasio dengan membandingkan masa protrombin plasma pasien terhadap masa protombin plasma kontrol untuk memantau efek antikoagulan oral. Rasio ini dapat diseragamkan bila pelaporan dilakukan dalam INR. Rasio masa protombin plasma yang dipangkatkan dengan *International safety indeks* (ISI) dari reagen tromboplastin yang dipakai ( $INR=R^{ISI}$ ) (Utama, 2007).

**b. APTT (*Activated Partial Thromboplastine Time*)**

1) Definisi

Tes masa protrombin teraktivasi adalah tes dalam kaitannya dengan proses pembekuan darah dengan menggunakan reagen yang mengaktivasi faktor pembekuan XII dengan cepat. Tes ini merupakan bentuk modifikasi dari PT yang hasilnya lebih teliti. Tes ini dilakukan untuk keperluan memantau terapi antikoagulan dan risiko perdarahan (Adang dan Dewi, 2018).

## 2) Pemeriksaan APTT

### a) Spesimen pemeriksaan APTT :

- Plasma sitrat
- Reagensia 1 APTT Human (berisi *rabbit brain cephalin*, *allegic acidbuffer* dan *sodium acide*)
- Reagensia 2 APTT Human (berisi  $\text{CaCl}_2$  0,02 mol/L)

### b) Manfaat pemeriksaan APTT

Untuk mendeteksi defisiensi faktor pembekuan pada plasma, kecuali faktor VII. APTT dapat digunakan untuk mendeteksi defisiensi faktor XII, XI, X, IX, VII, V, II, I dan prekalkrein.

### c) Faktor yang mempengaruhi hasil

- Pembekuan darah, sampel darah yang hemolisis atau berbusa, pengambilandarah pada jalur intravena, misal pada infus heparin.
- Pasien yang mengkonsumsi kontrasepsi oral, estrogen, kehamilan, obat-obatan yang mengandung kumarin, heparin, asparaginase, dan *naloxone*. Selain itu, hasil dapat dipengaruhi ketika pada sampel terdapat inhibitor.
- Penyimpanan dan stabilitas reagensia dan bahan perlu diperhatikan. Reagensia disimpan pada suhu  $2 - 8^\circ\text{C}$ , tidak boleh dibekukan. Reagensia yang telah dibuka stabil selama 14 hari ketika disimpan pada suhu  $2 - 8^\circ\text{C}$ , dihomogenisasi terlebih dahulu sebelum digunakan.

Sampel harus disiapkan dan dikerjakan pada suhu 22 – 24°C dan diujikan maksimal 2 jam setelah pengambilan sampel. Untuk penundaan pemeriksaan, sampel dapat dibekukan, stabil hingga dua minggu atau pada suhu -70°C, stabil sampai enam bulan. Sampel yang dibekukan dapat dicairkan dengan cepat pada suhu 37°C. Sampel tersebut harus dihomogenisasi, digunakan secepatnya dan tidak boleh dibekukan kembali/ beku ulang.

d) Pemeriksaa APTT akan memanjang pada :

- Disseminated *intravascular coagulation*(DIC)
- Penyakit-penyakit hati
- Pemberian heparin, dosis heparin diatur sampai APTT mencapai 1,5 - 2,5 kali nilai kontrol.
- Defisiensi faktor bekuan selain faktor VII.

e) Pemeriksaan APTT akan memendek pada:

- Reaksi fase akut perdarahan
- Penyakit Mieloproliferatif.

f) Nilai normal APTT

Nilai normal 20-40 detik.

#### 4. Patofisiologi DM mempengaruhi faal koagulasi

Gangguan pada sistem hemostatis dapat terjadi jauh sebelum DM terdiagnosis. Gangguan sistem hemostatis sering kali terjadi pada kondisi sindroma metabolik, pasien DM sering disertai sindroma metabolik yang semuanya akan memicu dan memperberat komplikasi kardiovaskuler (Tambunan, 2006). Berbagai penelitian eksperimental telah membuktikan bahwa hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resisten insulin yang terjadi berkepanjangan dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dan mengurangi aktivitas antikoagulasi dari sistem hemostatis. Perubahan keseimbangan ini menyebabkan penderita DM berada dalam keadaan hiperkoagulasi (Benyamin, 2006).

Virchow (1845) menyatakan bahwa perubahan daya beku darah menjadi salah satu faktor utama yang berperan dalam patofisiologi terjadinya trombosis. Darah yang mengalami hiperkoagulasi cenderung lebih mudah membeku bila mendapat stimulasi koagulasi, dan bekuan yang terbentuk akan lebih sulit untuk dilarutkan (Makin, 2002). Trombosis adalah suatu keadaan dimana terjadi pembentukan massa abnormal yang berasal dari komponen-komponen darah didalam sistem peredaran darah (Supardiman, 2006). Diabetes melitus akan disertai dengan keadaan protombotik yaitu perubahan-perubahan proses trombosis dan fibrinolisis. Kelainan ini disebabkan adanya resisten insulin terutama yang terjadi pada DM tipe II. Peningkatan fibrinogen serta aktivitas faktor VII dan plasminogen *Activator Inhibitor* (PAI-1) didalam plasma akan menyebabkan penurunan urokinase

dan peningkatan agregasi trombosit. Ekspresi PAI-1 yang terjadi secara berlebihan diduga terjadi akibat pengaruh langsung dari insulin dan proinsulin. Berbagai penelitian yang dilakukan pada penderita DM melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar dari berbagai faktor pembekuan darah yang berperan pada jalur intrinsik (prekalikrein, F VIII, F IX, FXII), maupun yang berperan pada jalur ekstrinsik (tissue faktor dan F VII). Peningkatan viskositas darah dan fibrinogen menyebabkan fibrin pada keadaan hiperglikemia akan mengalami proses glikasi, sehingga akan menjadi fibrin yang lebih padat dan sulit untuk didegradasi (ADA, 2003).

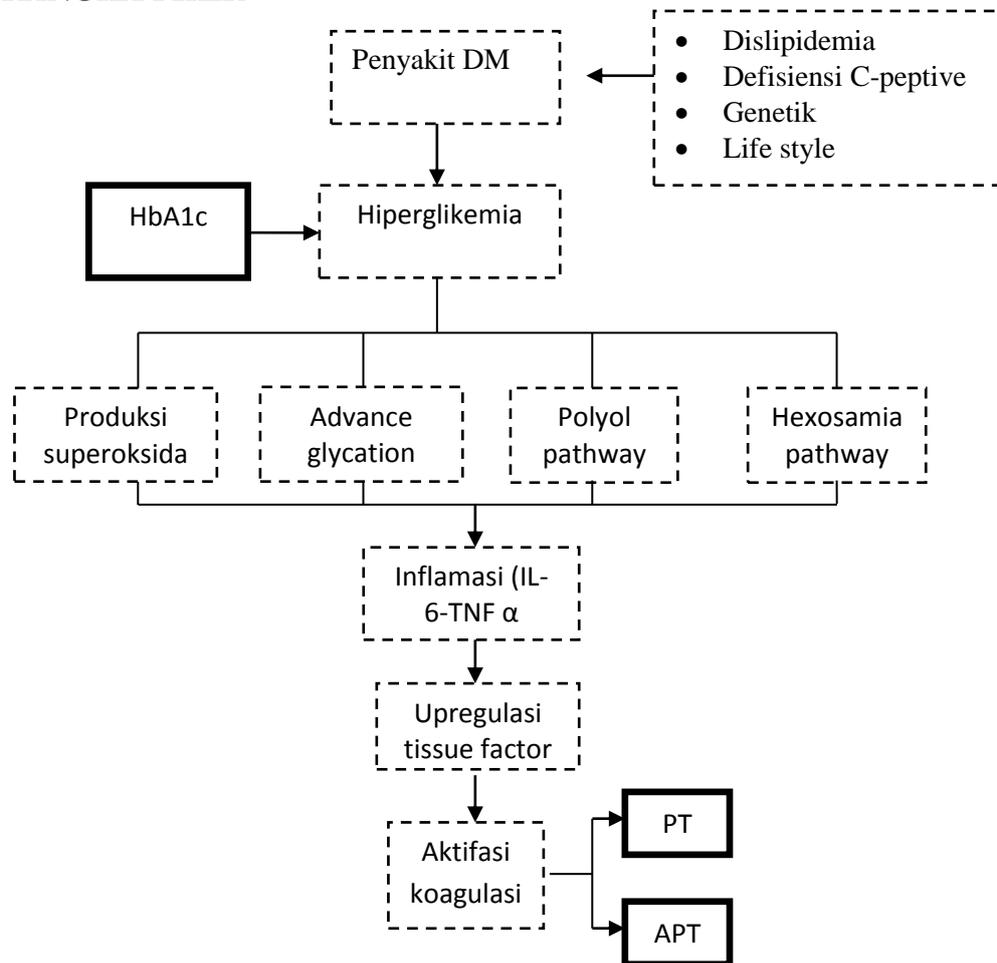
## **B. LANDASAN TEORI**

1. Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya .
2. Adapun kriteria diagnosis DM menurut Perkeni tahun 2015 adalah:
  - a. Pemeriksaan glukosa plasma puasa lebih dari 126 mg/dl.
  - b. Pemeriksaan glukosa plasma lebih dari 200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 mg.
  - c. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu lebih dari 200 mg/dl dengan keluhan klasik.
  - d. Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

3. Hemoglobin terglikasi merupakan kadar gula darah dalam eritrosit(%) yang mencerminkan kadar 3 bulan terakhir (eritrosit hidup 3 bulan), sehingga HbA1c dengan menggambarkan kondisi gula darah selama 2 hingga 3 bulan terakhir.
4. Faktor koagulasi atau faktor pembekuan adalah protein yang terdapat dalam darah (plasma) yang berfungsi dalam proses koagulasi. Proses pembekuan darah bertujuan untuk mengatasi *vascular injury* sehingga tidak terjadi perdarahan berlebihan, tetapi proses pembekuan darah ini harus dilokalisir hanya pada daerah *injuring*, tidak boleh menyebar ke tempat lain karena akan membahayakan peredaran darah.
5. Pemeriksaan PT adalah tes skrining untuk faktor ekstrinsik dalam jalur koagulasi, yang diprakarsai oleh jaringan, dan faktor yang sangat sensitif terhadap kadar faktor VII.
6. Pemeriksaan APTT digunakan untuk mengidentifikasi kelainan pada kontak jaringan (faktor XII, prekalkrein dan kininogen dengan berat molekul tinggi), faktor intrinsik (faktor VIII, IX dan XI ) dan jalur umum (faktor II, V, X dan fibrinogen) pada jalur koagulasi.
7. Patofisiologi dari pasien DM sering disertai sindroma metabolik yang semuanya akan memicu dan memperberat komplikasi kardiovaskuler. Berbagai penelitian eksperimental telah membuktikan bahwa hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resisten insulin yang terjadi berkepanjangan dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dan mengurangi aktivitas antikoagulasi dari sistem hemostatis. Perubahan keseimbangan

ini menyebabkan penderita DM berada dalam keadaan hiperkoagulasi. Diabetes melitus akan disertai dengan keadaan protombotik yaitu perubahan-perubahan proses trombosis dan fibrinolisis. Kelainan ini disebabkan adanya resisten insulin terutama yang terjadi pada DM tipe II. Peningkatan fibrinogen serta aktivitas faktor VII dan plasminogen *Activator Inhibitor* (PAI-1) didalam plasma akan menyebabkan penurunan urokinase dan peningkatan agregasi trombosit. Ekspresi PAI-1 yang terjadi secara berlebihan diduga terjadi akibat pengaruh langsung dari insulin dan proinsulin.

### C. KERANGKA PIKIR



Keterangan:



= Variabel yang diteliti



= Variabel yang tidak diteliti



= Mempengaruhi

**Gambar 5. Kerangka Teori**

### D. HIPOTESIS

Adapun hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat perbedaan faal koagulasi pada pasien DM tipe II terkontrol dan tidak terkontrol.