

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. TINJAUAN PUSTAKA**

##### **1. Diabetes melitus**

###### **a. Pengertian**

Diabetes berasal dari bahasa Yunani yang berarti “mengalirkan atau mengalihkan” (*siphon*). Melitus dari bahasa Latin yang bermakna manis atau madu. Diabetes melitus (DM) dapat diartikan individu yang mengalirkan volume urine yang banyak dengan kadar glukosa tinggi. Diabetes melitus adalah penyakit hiperglikemia yang ditandai dengan ketiadaan absolut insulin atau penurunan relatif insensitivitas sel terhadap insulin (Corwin, 2009).

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia (kenaikan kadar glukosa serum) akibat kurangnya hormon insulin, menurunnya efek insulin atau keduanya (Kowalak *et al.*, 2003). Diabetes melitus adalah suatu gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lemak akibat dari ketidak seimbangan antara ketersediaan insulin dengan kebutuhan insulin. Gangguan tersebut dapat berupa defisiensi insulin absolut, gangguan pengeluaran insulin oleh sel beta pankreas, ketidakadekuatan atau kerusakan pada reseptor insulin, produksi insulin yang tidak aktif dan kerusakan insulin sebelum berfungsi (Sudoyo *et al.*, 2006).

Diabetes melitus tipe II merupakan jenis diabetes yang sebagian besar diderita. Sekitar 90% hingga 95% penderita DM menderita DM tipe II. Jenis DM ini paling sering diderita oleh orang dewasa yang berusia >30 tahun dan cenderung semakin parah secara bertahap (Manganti, 2012).

#### **b. Epidemiologi**

*World Health Organization* menyatakan bahwa jumlah penderita DM sebanyak 422 juta orang di dunia dan menyebabkan kematian pada tahun 2014 sebanyak 8,5% pada orang dewasa yang berusia 18 tahun keatas, dan tahun 2015 diperkirakan 1,6 juta kematian disebabkan oleh DM. Indonesia menempati urutan ke 5 terbesar dalam jumlah penderita DM di dunia pada tahun 2002 setelah negara India, Korea Selatan, Bhutan, dan Bangladesh (WHO, 2016). Menurut data IDF tahun 2017 Indonesia menduduki peringkat 6 dunia jumlah penderita DM rentang umur 20-79 tahun dengan jumlah penderita sebanyak 10,3 juta. Diperkirakan meningkat menjadi 16,7 juta pada tahun 2045, sedangkan pada kasus DM tidak terdiagnosis Indonesia menduduki peringkat 4 dengan jumlah kasus sebanyak 7,6 juta (IDF, 2017).

Jumlah penderita DM di Indonesia terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Menurut data Riskesdas tahun 2018, prevalensi DM tahun 2018 menurut konsensus Perkeni 2015 pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun sebesar 10,9%, sedangkan prevalensi DM tahun 2018 menurut diagnosis sesuai dengan konsensus Perkeni 2011 pada penduduk umur  $\geq$

15 tahun sebesar 8,5%. Angka tersebut menunjukkan peningkatan dimana pada tahun 2013 jumlah prevalensi sebesar 6,9%. Prevalensi DM tertinggi pada penduduk berusia diatas 15 tahun yang bertempat tinggal di perkotaan (Perkeni, 2015; Riskesdas, 2018).

### **c. Etiologi**

Menurut Wijayakusuma (2004), penyakit DM dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu :

#### **1) Pola makan**

Pola makan secara berlebihan dan melebihi jumlah kadar kalori yang dibutuhkan oleh tubuh dapat memacu timbulnya DM. Hal ini disebabkan jumlah atau kadar insulin oleh sel pankreas mempunyai kapasitas maksimum untuk disekresikan.

#### **2) Obesitas**

Orang yang gemuk dengan berat badan melebihi 90 kg mempunyai kecenderungan lebih besar untuk terserang DM dibandingkan dengan orang yang tidak gemuk.

#### **3) Faktor genetik**

Seorang anak dapat diwarisi gen penyebab DM dari orang tua. Biasanya, seseorang yang menderita DM mempunyai anggota keluarga yang terkena juga.

#### **4) Bahan-bahan kimia dan obat-obatan**

Bahan kimia tertentu dapat mengiritasi pankreas yang menyebabkan radang pankreas. Peradangan pada pankreas dapat menyebabkan

pankreas tidak berfungsi secara optimal dalam mensekresikan hormon yang diperlukan untuk metabolisme dalam tubuh, termasuk hormon insulin.

#### 5) Penyakit dan infeksi pada pankreas

Mikroorganisme seperti bakteri dan virus dapat menginfeksi pankreas sehingga menimbulkan radang pankreas. Hal ini menyebabkan sel pada pankreas tidak bekerja secara optimal dalam mensekresikan insulin.

### **d. Gejala**

Gejala klinis DM dapat di golongkan menjadi gejala akut dan kronik (Perkeni, 2011):

#### 1) Gejala akut DM

Gejala DM dari satu penderita ke penderita lain bervariasi, bahkan mungkin tidak menunjukkan gejala apapun sampai saat tertentu. Biasanya akan menunjukkan gejala awal yaitu banyak makan (*poliphagia*), banyak minum (*polidipsi*) dan banyak kencing (*poliuria*). Keadaan tersebut, jika tidak segera diobati maka akan timbul gejala banyak minum, banyak kencing, nafsu makan mulai berkurang/berat badan turun dengan cepat (turun 5-10 kg dalam waktu 3-4 minggu), mudah lelah, dan bila tidak segera diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma yang disebut dengan koma diabetik.

## 2) Gejala kronik DM

Gejala kronik yang sering dialami oleh penderita DM adalah kesemutan, kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal di kulit, kram, mudah mengantuk, mata kabur, biasanya sering ganti kaca mata, gatal di sekitar kemaluan terutama wanita, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun, bahkan impotensi dan para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau bayi lahir dengan berat 4 kg.

### **e. Klasifikasi**

Menurut ADA tahun 2014, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 kategori klinis yaitu:

#### 1) Diabetes melitus tipe I

Diabetes melitus tipe I adalah DM yang bergantung insulin. Diabetes melitus tipe I merupakan penyakit autoimun kronis yang disebabkan adanya kehancuran selektif sel beta pankreas yang memproduksi insulin. Kondisi ini ditandai dengan ditemukannya anti insulin dalam darah. Pada DM tipe ini biasanya terjadi sebelum umur 30 tahun dan harus mendapatkan insulin dari luar.

#### 2) Diabetes melitus tipe II

Diabetes Melitus tipe II adalah DM yang tidak bergantung insulin. Hal ini disebabkan karena DM tipe II masih mampu mensekresi insulin namun dalam kondisi kurang sempurna karena adanya resistensi insulin dan keadaan hiperglikemia. Hiperglikemia

dan resistensi insulin yang terjadi secara berkepanjangan dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dari sistem homeostasis. Perubahan keseimbangan homeostasis ini menyebabkan penderita DM berada dalam keadaan hiperkoagulasi (Benyamin, 2006). Keadaan ini menyebabkan kelainan trombosit yaitu perubahan patologi pada pembuluh darah yang mengakibatkan penyumbatan arteria dan abnormalitas trombosit sehingga memudahkan terjadinya adesi dan agregasi di dalam darah.

### 3) Diabetes melitus dengan kehamilan atau DM Gestasional (DMG)

Diabetes Melitus Gestasional merupakan penyakit DM yang muncul pada saat mengalami kehamilan padahal sebelumnya kadar glukosa darah selalu normal. Tipe ini akan normal kembali setelah melahirkan. Faktor risiko pada DMG adalah wanita yang hamil dengan umur lebih dari 25 tahun disertai dengan riwayat keluarga DM, infeksi yang berulang, melahirkan dengan berat badan bayi lebih dari 4 kg.

### 4) Diabetes melitus tipe lain

Diabetes melitus tipe lain disebabkan karena defek genetik fungsi sel beta, defek genetik fungsi insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi dan sindrom genetik lain yang berhubungan dengan DM. Beberapa hormon seperti hormon pertumbuhan, kortisol, glukagon, dan

epinefrin bersifat antagonis atau melawan kerja insulin. Kelebihan hormon tersebut dapat mengakibatkan DM tipe ini.

## **f. Patofisiologi**

### **1) Pengaturan kadar glukosa darah**

Glukosa terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen dalam hati dan otot. Kadar glukosa dipengaruhi oleh 3 macam hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pankreas (Sukarman, 2013). Struktur mikroskopik pulau-pulau Langerhans pada pankreas berdiameter 50-250  $\mu\text{m}$ , mengandung sel-sel kecil yang *uniform*, tersusun dalam pola menyerupai sarang-sarang atau trabekular. Sel-sel berinti bulat dengan sedikit sitoplasma. Pulau-pulau memiliki kapasitas cadangan bahkan setelah dilakukan 90% pankreatektomi distal. Pulau-pulau tidak berhubungan dengan sistem duktus eksokrin, produk hormon disekresi langsung ke dalam aliran darah (Nasar *et al.*, 2010). Hormon-hormon yang mempengaruhi kadar glukosa dalam darah adalah: insulin, glukagon, dan somatostatin (Sukarman, 2013).

#### **a) Hormon Insulin**

Insulin merupakan hormon penting utama yang disekresi pankreas. Sel beta pulau Langerhans menjadi sumber insulin di dalam tubuh dan bila gagal mensekresi sejumlah insulin yang adekuat akan mengakibatkan DM (Nasar *et al.*, 2010). Insulin dihasilkan oleh sel  $\beta$ , mendominasi gambaran metabolik. Hormon

ini mengatur pemakaian glukosa melalui banyak cara antara lain meningkatkan pemasukan glukosa dan kalium ke dalam sebagian besar sel, merangsang sintesis glikogen di hati dan otot, mendorong perubahan glukosa menjadi asam-asam lemak dan trigliserida, dan meningkatkan sintesis protein, sebagian dari residu metabolisme glukosa. Secara keseluruhan efek hormon ini adalah untuk mendorong penyimpanan energi dan meningkatkan pemakaian glukosa (Sukarman, 2013).

Insulin adalah polipeptida yang mengandung rantai  $\alpha$  dengan 21 asam amino dan rantai  $\beta$  dengan 30 asam amino. Insulin dilepaskan dari sel beta oleh berbagai rangsangan. Asam amino dan obat-obatan dari kelompok *sulfonylurea* dapat merangsang pelepasan insulin. Kalsium diperlukan untuk pelepasan insulin oleh sel beta. Insulin akan dibawa ke dalam plasma oleh globulin alfa dan beta, kemudian berinteraksi dengan sel-sel target yang mempunyai reseptor insulin pada membran plasmanya. Sel-sel target yang penting adalah hati, otot, dan lemak (Nasar *et al.*, 2010).

Hormon insulin mengatur pemakaian glukosa melalui banyak cara antara lain:

- i. Meningkatkan pemasukan glukosa dan kalium ke dalam sebagian besar sel,
- ii. Merangsang sintesis glikogen di hati dan otot,



- iii. Mendorong perubahan glukosa menjadi asam-asam lemak dan trigliserida, serta
- iv. Meningkatkan sintesis protein serta sebagian dari residu metabolisme glukosa.

Secara keseluruhan efek hormon ini adalah untuk mendorong penyimpanan energi dan meningkatkan pemakaian glukosa (Sukarman, 2013).

Fungsi biokimia insulin yang utama ialah mengatur transfer glukosa dan plasma ke dalam sitoplasma sel. Sesudah makan banyak, kadar insulin yang tinggi di dalam darah menyebabkan jaringan mengambil dan menyimpan glukosa. Glikogenesis dirangsang di dalam hati dan otot skelet. Glikogenesis dapat menaikkan lipogenesis pada jaringan lemak. Pada keadaan ini glukosa bebas menggambarkan sumber besar energi segera untuk sel-sel otot. Glikogenolisis dan proteolisis di dalam otot skelet dan hati akan menghasilkan glukosa, lipolisis pada jaringan lemak memproduksi asam lemak bebas. Sel-sel pada tubuh, kecuali sel-sel otak, menggunakan asam-asam lemak dan badan keton sebagai energi pada keadaan sekresi insulin yang rendah. Sel-sel otak bergantung pada suplai glukosa yang terus menerus untuk kebutuhan metabolik. Pada keadaan yang cepat, suplai terutama oleh glukoneogenesis asam amino (Nasar *et al.*, 2010).

**b) Glukagon**

Glukagon disekresi oleh sel-sel  $\alpha$ , berperan dalam metabolisme glukosa. Peran glukagon kurang menonjol. Ketiadaan glukagon tidak menunjukkan penyebab penyakit secara klinik (Nasar *et al.*, 2010). Glukagon berfungsi meningkatkan sintesis protein dan menstimulus glikogenolisis (pengubahan glikogen cadangan menjadi glukosa) dalam hati, hormon ini mengembalikan efek-efek insulin (Sukarman, 2013).

**c) Somatostatin**

Somatostatin dihasilkan oleh sel-sel  $\delta$ , yang berfungsi menghambat sekresi glukagon dan insulin, menghambat hormon pertumbuhan dan hormon-hormon hipofisis yang mendorong sekresi tiroid dan adrenal (Sukarman, 2013).

**2) Abnormalitas kadar glukosa darah**

Kelainan mekanisme pengendalian kadar glukosa dalam darah meliputi hipoglikemi dan hiperglikemi.

**a) Hipoglikemi**

Penurunan kadar glukosa darah (hipoglikemi) terjadi akibat kurang asupan makanan atau terlalu banyak mengandung insulin (Sukarman, 2013).

**b) Hiperglikemia**

Peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) terjadi jika insulin yang beredar tidak mencukupi atau tidak dapat

berfungsi dengan baik; keadaan ini disebut DM. Apabila kadar glukosa plasma atau serum sewaktu sebesar  $\geq 200$  mg/dl, kadar glukosa plasma atau serum puasa mencapai  $\geq 126$  mg/dl, dan glukosa plasma atau serum 2 jam setelah makan (*post prandial*)  $\geq 200$  mg/dl biasanya menjadi indikasi terjadinya DM. Kadar glukosa puasa memberikan petunjuk terbaik mengenai homeostasis glukosa keseluruhan, dan sebagian besar pengukuran rutin harus dilakukan pada sampel puasa. Keadaan-keadaan yang dapat mempengaruhi kadar glukosa (misal DM, obesitas, akromegali, penyakit hati yang parah, dsb) mencerminkan kelainan pada berbagai mekanisme pengendalian glukosa (Sukarman, 2013).

Hiperglikemia akibat metabolisme glukosa yang tidak terkontrol merupakan hubungan sebab akibat antara diabetes dan komplikasi diabetes. Empat mekanisme molekuler utama telah terlibat dalam kerusakan jaringan yang diinduksi hiperglikemia meliputi: aktivasi protein kinase C (PKC) isoform melalui sintesis *de novo* dari lipid second messenger diacylglycerol (DAG), peningkatan aliran jalur *hexosamin* (*hexosamine pathway*), kenaikan produk formasi *advanced glycation end product* (AGE), dan kenaikan aliran jalur *polyol* (*polyol pathway*). Produksi superoksida berlebihan yang diinduksi hiperglikemia merupakan hubungan sebab-akibat antara tingginya kadar glukosa dalam darah dan jalur yang bertanggung jawab atas kerusakan akibat

hiperglikemia. Bahkan DM biasanya disertai oleh peningkatan produksi radikal bebas dan atau gangguan kemampuan pertahanan antioksidan, menunjukkan kontribusi utama untuk *reactive oxygen species* (ROS) dalam onset, perkembangan, dan konsekuensi patologis diabetes. Selain stress oksidatif, banyak bukti ilmiah yang menunjukkan hubungan antara berbagai gangguan dalam fungsi mitokondria dan DM tipe 2 (Rolo dan Palneira, 2006).

### 3) Kelainan metabolisme pada DM tipe I

Diabetes melitus tipe 1 adalah kekurangan insulin pankreas akibat destruksi autoimun sel  $\beta$  pankreas, berhubungan dengan HLA (*human leucocyte antigen*) tertentu pada suatu kromosom dan beberapa autoimunitas serologik dan *cell mediated*, DM yang berhubungan dengan malnutrisi dan berbagai penyebab lain yang menyebabkan kerusakan primer sel beta sehingga membutuhkan insulin dari luar untuk bertahan hidup. Kelainan di dalam darah karena adanya penyakit autoimun pada DM tipe 1 erat kaitannya dengan sel darah putih yang menunjukkan adanya infiltrasi leukosit dan destruksi sel Langerhans (Husain, 2010).

Kelainan autoimun ini diduga ada kaitannya dengan agen infeksius/lingkungan, dimana sistem imun pada orang dengan kecenderungan genetik tertentu, menyerang molekul sel beta pankreas yang menyerupai protein virus sehingga terjadi destruksi sel beta dan defisiensi insulin pada DM tipe 1. Faktor-faktor yang diduga berperan

memicu serangan terhadap sel beta, antara lain virus (*mumps, rubella, coxsackie*), toksin kimia, sitotoksin, dan konsumsi susu sapi pada masa bayi (Schteingart, 2006).

#### **4) Kelainan Metabolisme Pada DM tipe II**

Diabetes melitus tipe II tidak mempunyai hubungan dengan HLA, virus atau auto imunitas. Diabetes melitus tipe II terjadi akibat resistensi insulin pada jaringan perifer yang diikuti oleh produksi insulin sel beta pankreas yang cukup. Diabetes melitus tipe II sering memerlukan insulin tetapi tidak bergantung kepada insulin seumur hidup (Husain, 2010).

Diabetes melitus tipe II ini disebabkan insulin yang ada tidak dapat bekerja dengan baik, kadar insulin dapat normal, rendah atau bahkan meningkat tetapi fungsi insulin untuk metabolisme glukosa tidak ada atau kurang. Akibatnya glukosa dalam darah tetap tinggi sehingga terjadi hiperglikemia dalam waktu yang lama. Keadaan hiperglikemia, dan resistensi insulin yang terjadi secara berkepanjangan pada DM tipe II dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dari sistem homeostasis. Perubahan keseimbangan hemostasis ini menyebabkan penderita DM tipe II berada dalam keadaan hiperkoagulasi dan menyebabkan kelainan trombosit di dalam darah. Trombosit sendiri merupakan komponen darah yang berperan dalam proses pembekuan darah. Kelainan dalam darah pada DM tipe II akan menyebabkan perubahan keseimbangan hemostasis

pada penderita DM tipe II sehingga menimbulkan terjadinya trombosis atau keadaan dimana terjadi pembentukan masa abnormal yang berasal dari komponen-komponen darah di dalam sistem peredaran darah. Adanya pembentukan masa abnormal menyebabkan terjadinya peningkatan sebanyak dua kali lipat pergantian trombosit karena waktu kelangsungan hidup trombosit yang menurun dan peningkatan masuknya trombosit-trombosit baru ke dalam sirkulasi (Benyamin, 2006).

#### **5) Kelainan Metabolisme pada DM Gestasional**

Diabetes melitus gestasional adalah DM yang berkembang saat kehamilan. Resistensi insulin berhubungan dengan perubahan-perubahan metabolik yang terjadi selama kehamilan dan adanya peningkatan kebutuhan insulin mungkin menyebabkan terjadinya IGT (*impaired glucose tolerance*) atau adanya kegagalan toleransi glukosa (Powers, 2005).

Wanita dengan DM gestasional memiliki keparahan yang lebih besar terhadap resistensi insulin dibandingkan dengan resistensi insulin yang terlihat pada kehamilan normal. Pasien juga memiliki penurunan peningkatan kompensasi dalam sekresi insulin di dalam darah. Walaupun DM tipe ini hanya terjadi pada waktu kehamilan, tetapi bila tidak ditangani dapat menyebabkan kelainan serta merujuk pada DM tipe 1. Wanita dengan DM gestasional memiliki bukti autoimun sel *Islet*. Prevalensi antibodi sel *Islet* pada wanita dengan

DM gestasional berkisar 1,6-38%. Prevalensi autoantibodi lain, termasuk autoantibodi insulin dan antibodi asam glutamat dekarboksilase bervariasi. Wanita-wanita ini mungkin menghadapi risiko untuk terjadi bentuk autoimun diabetes di kemudian hari (Benyamin, 2006).

#### **g. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah untuk Diagnosis DM**

Terdapat 3 macam metode enzimatik yang digunakan untuk pengukuran kadar glukosa darah, yaitu metode *glucose oxidase* dan metode *hexokinase* (Departemen Kesehatan RI, 2005).

##### 1) Metode *glucose oxidase*

Metode *glucose oxidase* merupakan metode yang paling banyak digunakan di laboratorium yang ada di Indonesia. Sekitar 85% dari peserta Program Nasional Pemantapan Mutu Eksternal bidang Kimia Klinik (PNPME-K) memeriksa glukosa serum kontrol dengan metode ini (Departemen Kesehatan RI, 2005). Prinsip pemeriksaan pada metode ini adalah enzim *glucose oxidase* mengkatalisis reaksi oksidasi glukosa menjadi asam glukonat dan hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida yang terbentuk bereaksi dengan *phenol* dan *4-amino phenazone* dengan bantuan enzim peroksidase menghasilkan *quinoneimine* yang berwarna merah muda dan dapat diukur dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 546 nm. Intensitas warna yang terbentuk setara dengan kadar glukosa darah yang terdapat dalam sampel (Riyani, 2009). Digunakannya enzim *glucose oxidase*

pada reaksi pertama menyebabkan sifat reaksi pertama spesifik untuk glukosa (Departemen Kesehatan RI, 2005).

## 2) Metode *hexokinase*

Metode *hexokinase* merupakan metode pengukuran kadar glukosa darah yang dianjurkan oleh WHO dan *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC). Prinsip pemeriksaan pada metode ini adalah *hexokinase* akan mengkatalis reaksi fosforilasi glukosa dengan ATP membentuk glukosa-6-fosfat dan ADP. Enzim kedua yaitu glukosa-6-fosfat dehidrogenase akan mengkatalis oksidasi glukosa-6-fosfat dengan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADP<sup>+</sup>) (Departemen Kesehatan RI, 2005). Pada metode ini digunakan dua macam enzim yang baik karena kedua enzim ini spesifik. Akan tetapi, metode ini membutuhkan biaya yang relatif mahal (Departemen Kesehatan RI, 2005).

## 3) Glukosa Strip

Glukosa strip merupakan alat pemeriksaan laboratorium sederhana yang dirancang hanya untuk penggunaan sampel darah kapiler, bukan untuk sampel serum atau plasma. Strip katalisator spesifik untuk pengukuran glukosa dalam darah kapiler (Suryaatmadja, 2003). Prinsip pemeriksaan pada metode ini adalah strip test diletakkan pada alat, ketika darah ditetaskan pada zona reaksi tes strip, katalisator glukosa akan mereduksi glukosa dalam darah. Intensitas dari elektron yang terbentuk dalam alat strip setara dengan



konsentrasi glukosa dalam darah. Cara strip memiliki kelebihan hasil pemeriksaan dapat segera diketahui, hanya butuh sampel sedikit, tidak membutuhkan reagen khusus, praktis, dan mudah dipergunakan, serta dapat dilakukan oleh siapa saja tanpa butuh keahlian khusus. Kekurangannya adalah akurasi belum diketahui, dan memiliki keterbatasan yang dipengaruhi oleh kadar hematokrit, interferensi zat lain (Vitamin C, lipid, dan hemoglobin), suhu, volume sampel yang kurang, dan strip bukan untuk menegakkan diagnosa klinis melainkan hanya untuk pemantauan kadar glukosa (Suryaatmadja, 2003).

## **2) Jenis Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah**

### **a) Kadar glukosa darah sewaktu**

Pemeriksaan glukosa darah sewaktu adalah satu pemeriksaan yang diambil setiap waktu sepanjang hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Seorang pasien yang memiliki gejala DM diinstruksikan untuk menjalani pemeriksaan glukosa darah sewaktu. Menurut kriteria yang ditetapkan oleh *American Diabetes Association*, jika hasil pemeriksaan glukosa sewaktu untuk pasien simtomatik sama dengan atau lebih tinggi dari 200 mg/dL, maka pasien diklasifikasikan sebagai penderita DM (Lieseke dan Zeibig, 2014).

### **b) Kadar glukosa darah puasa**

Pemeriksaan kadar glukosa yang dilakukan di laboratorium pada spesimen darah puasa dikenal sebagai *fasting plasma glucose*

(FPG). Istilah *fasting blood sugar* (FBS) juga dapat digunakan. Kebanyakan laboratorium melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah pada plasma atau serum, bukan pada darah utuh. Untuk mempersiapkan pemeriksaan ini, pasien harus berpuasa selama 12 jam, tidak boleh merokok, minum apa pun kecuali air, atau minum obat sebelum pemeriksaan. Penggunaan plasma yang diperoleh dari pungsi vena lebih direkomendasikan WHO untuk pemeriksaan tersebut dibandingkan dengan kapiler. Jika pemeriksaan tidak dapat dilakukan dalam waktu satu jam sejak pengambilan darah, sebaiknya digunakan tabung *vacutainer* tutup abu-abu. Zat tambahan berupa natrium flouride (NaF) dalam tabung bertutup abu-abu mengurangi glikolisis (pemanfaatan glukosa pada spesimen oleh sel hidup yang ada) hingga 24 jam pada suhu kamar (Lieseke dan Zeibig, 2014).

**c) Kadar glukosa darah 2 Jam *post prandial***

*Post prandial* mengacu pada sesuatu yang dilakukan setelah makan atau setelah waktu makan. Spesimen darah dikumpulkan dalam waktu tertentu setelah makan atau interval tertentu setelah pasien mengkonsumsi minuman tinggi glukosa atau mencerna makanan. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana tubuh melakukan metabolime (Lieseke dan Zeibig, 2014).

**d) Kadar glukosa darah toleransi oral**

Uji toleransi glukosa (*glucose tolerance test*, GTT) dilakukan untuk mendiagnosis DM pada seseorang yang memiliki kadar glukosa darah dalam batas normal-tinggi atau sedikit meningkat. Uji ini dapat diindikasikan jika terdapat riwayat DM dalam keluarga, pada ibu yang memiliki bayi dengan berat badan 5 kg atau lebih, pada orang yang menjalani pembedahan atau cedera mayor, dan pada orang yang memiliki masalah kegemukan. Uji tidak boleh dilakukan jika kadar glukosa darah puasa  $>200$  mg/dl (Kee, 2008).

Kadar glukosa puncak untuk GTT oral (Oral GTT), yakni saat 30 menit sampai 1 jam setelah konsumsi 100 gr glukosa, dan kadar glukosa darah harus kembali ke rentang normal dalam waktu 3 jam. Sampel darah akan diambil pada waktu yang sudah ditentukan. Hiperinsulinisme dapat dideteksi dengan OGTT. Setelah 1 jam, kadar glukosa darah biasanya lebih rendah daripada uji FBS. Pasien dapat mengalami reaksi hipoglikemik yang berat karena terdapat lebih banyak insulin yang disekresikan sebagai respons terhadap glukosa darah (Kee, 2008).

#### **h. Kriteria diagnosis DM**

Menurut PERKENI tahun 2015, kriteria diagnosis DM adalah sebagai berikut:

- 1) Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.
- 2) Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- 3) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan keluhan klasik (poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya).

#### **i. Komplikasi DM**

Kematian pada DM terjadi tidak secara langsung akibat *hiperglikemianya*, tetapi berhubungan dengan komplikasi yang terjadi. Komplikasi DM timbul karena kadar glukosa tidak terkendali dan tidak tertangani dengan baik sehingga menyebabkan timbulnya komplikasi *makrovaskuler* dan *mikrovaskuler* (Yuhelma *et al.*, 2015).

##### 1) Komplikasi makrovaskuler

Komplikasi *makrovaskuler* adalah terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah besar seperti di jantung dan otak yang sering mengakibatkan kematian serta penyumbatan pembuluh darah besar di ekstremitas bawah yang mengakibatkan *ganggren* dikaki sehingga banyak penerita DM yang harus kehilangan kaki karena harus diamputasi (Yuhelma *et al.*, 2015). Komplikasi *makrovaskuler* yang

umum berkembang pada penderita DM adalah trombosit otak (pembekuan darah pada sebagian otak), penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif dan stroke (Smeltzer and Bare, 2010). Komplikasi *makrovaskuler* lainnya pada sistem *gastrointestinal* meliputi antara lain: *disfagia*, *nausea*, *vomitus*, diare, dan konstipasi, sedangkan pada sistem *genitourinaria* komplikasi meliputi antara lain gangguan ereksi, *retrograde ejaculation*, berkurangnya *lubrikasi vagina* (Soliman, 2008).

## 2) Komplikasi mikrovaskuler

Komplikasi *mikrovaskuler* yang umum terjadi pada penderita DM adalah *hiperglikemia* yang persisten dan pembentukan protein terglifikasi yang menyebabkan dinding pembuluh darah semakin lemah dan terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah kecil, seperti *nefropatidiabetik*, *retinopati* (kebutaan), dan *neuropati* (Smeltzer and Bare, 2010). Komplikasi *mikrovaskuler* lainnya pada kulit diantaranya adalah kulit menjadi kering, kulit menjadi “pecah-pecah” (*cracks*) dan terbentuk celah-celah yang mempermudah masuknya mikroorganisme sehingga menyebabkan *ulkus* dan *gangrene* (Soliman, 2008).

## 2. Hemoglobin glikat (HbA1c)

### a. Pengertian HbA1c

*Hemoglobin glikat* (HbA1c) adalah salah satu fraksi hemoglobin di dalam tubuh manusia yang berikatan dengan glukosa secara enzimatik. Kadar glukosa yang berlebih akan selalu terikat di dalam hemoglobin,

juga dengan kadar yang tinggi. Kadar HbA1c yang terukur sekarang atau sewaktu mencerminkan kadar glukosa pada waktu 3 bulan yang lampau (sesuai dengan umur sel darah merah manusia kira-kira 100-120 hari), sehingga hal ini dapat memberikan informasi seberapa tinggi kadar glukosa pada waktu 3 bulan yang lalu. Nilai rujukan kadar HbA1c pada manusia normal yang juga ada keterikatan antara hemoglobin dengan glukosa tetapi dalam jumlah yang normal yaitu sekitar 4-6%. Sedangkan pada penderita DM yang diprediksi memiliki kerentanan terhadap terjadinya komplikasi adalah 8-10% (Lembar S., 2006). Kriteria keberhasilan pengendalian DM pada parameter HbA1c adalah <7 % (Perkeni, 2015).

Jika perbandingan kadar HbA1c melampaui 8% dari total HbA, angka tersebut termasuk abnormal. Nilai yang melebihi 12% menggambarkan adanya glukosa darah yang tinggi dalam jangka waktu yang lama. Hasil pemeriksaan HbA1c tidak menggambarkan perubahan kadar glukosa darah harian atau mingguan setelah dilakukan pengobatan. Dengan mengukur kadar HbA1c, dapat diketahui kualitas kontrol penyakit DM jangka panjang. Dengan demikian dapat diketahui keteraturan penderita dalam menjalani perencanaan makan, olah raga, dan pengobatan (Dalimartha, S. dan Adrian F., 2012).

Diabetes melitus tidak dapat disembuhkan tetapi kadar gula darah dapat dikontrol. Kontrol glikemik yang baik berhubungan dengan menurunnya komplikasi diabetes. Hasil *Diabetes Control and*

*Complication Trial* (DCCT) menunjukkan bahwa pengontrolan DM yang baik dapat mengurangi komplikasi kronik DM antara 20-30%. Bahkan hasil dari *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menunjukkan setiap penurunan 1% dari HbA1c akan menurunkan risiko komplikasi sebesar 35%, menurunkan insiden kematian yang berhubungan dengan DM sebesar 21%, infark miokard 14%, komplikasi mikrovaskular 37% dan penyakit pembuluh darah perifer 43% (Ramadhan N. dan Hanum S., 2016).

b. Kriteria diagnosis DM

Menurut PERKENI tahun 2015 kriteria diagnosis DM pada pemeriksaan HbA1c adalah  $\geq 6,5$  % dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *national glycohaemoglobin standarization program* (NGSP). Saat ini tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standar NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi terhadap hasil pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi tertentu seperti pada anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2-3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang mempengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai tolok ukur diagnosis ataupun Evaluasi.

c. Metode pemeriksaan HbA1c dengan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

*High performance liquid chromatography* (HPLC) adalah sebuah prosedur kromatografi spesimen. Prinsip kerja dari metode ini adalah

spesimen dipompa melalui sebuah kolom yang berisi sebuah fase diam bersama sama dengan eluent (Teolinda, 2015).

Pertukaran ion, *ion exchange* (IE) atau HPLC saat ini merupakan jenis metode HbA1c yang paling umum digunakan dalam laboratorium klinik. Pertukaran ion HPLC memisahkan komponen Hb berdasarkan perbedaan muatan, dan merupakan model yang sangat canggih yang dapat digunakan untuk memisahkan produk Hb (Rhea dan Molinaro, 2014).

Metode HPLC mampu mendeteksi Hb abnormal dan memiliki reproduksibilitas yang baik dengan *coeficien of variation* (CV) < 1%, salah satu contoh alat dari metode ini adalah Arkray. Kelemahan metode ini yaitu memerlukan alat yang khusus, tenaga yang ahli dan waktu yang lama sehingga tidak bisa digunakan di rumah sakit dengan sampel pemeriksaan HbA1c yang banyak (Sakurabayashi *et al.*, 2003).

### **3. Trombosit**

#### **a. Struktur Morfologi Trombosit**

Trombosit adalah sel tidak berinti yang diperlukan untuk hemostasis normal. Trombosit tidak memiliki inti, granul padat elektron mengandung nukleotida trombosit (ADP), Ca<sup>2+</sup>, dan serotonin. Granul  $\alpha$  mengandung antagonis heparin (faktor trombosit 4), faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit, tromboglobulin  $\beta$ , fibrinogen, dan faktor pembekuan lain. Glikoprotein pada permukaan, misalnya Ia (adesi ke kolagen), Ib (defektif pada sindrom Bernard-Soulier), dan IIb/IIIa



(defektif pada trombastenia) penting pada adesi dan agregasi. Membran plasma dan sistem kanalikular merupakan permukaan reaktif yang besar tempat faktor koagulasi plasma diabsorpsi dan diaktivasi (Metha dan Hoffbrand, 2008).

#### **b. Fungsi Trombosit**

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adesi, sekresi, agregasi, dan fusi, serta aktivitas prokoagulannya sangat penting untuk fungsinya (Hoffbrand *et al.*, 2002).

1) Adesi dan agregasi trombosit sebagai respons terhadap cedera vaskular

Setelah cedera pembuluh darah, trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka. Mikrofibril subendotel mengikat multimer vWF yang lebih besar, yang berikatan dengan kompleks Ib membran trombosit. Di bawah pengaruh tekanan *shear stress*, trombosit bergerak di sepanjang permukaan pembuluh darah sampai GPIa/IIa (integrin  $\alpha_2\beta_1$ ) mengikat kolagen dan menghentikan translokasi. Setelah adesi, trombosit menjadi lebih sferis dan menonjolkan pseudopodia-pseudopodia panjang, yang memperkuat interaksi antar trombosit yang berdekatan. Aktivasi trombosit kemudian dicapai melalui glikoprotein IIb/IIIa (integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$ ) yang

mengikat fibrinogen untuk menghasilkan agregasi trombosit. Kompleks reseptor IIb/IIIa juga membentuk tempat pengikatan sekunder dengan vWF yang menyebabkan adesi lebih lanjut (Hoffbrand *et al.*, 2002).

Faktor *von willebrand* (vWF) terlibat dalam adesi trombosit pada dinding pembuluh darah dan pada trombosit lain (agregasi). Faktor vWF juga membawa faktor VIII. Faktor vWF dikode oleh suatu gen pada kromosom 12 dan disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. Faktor vWF disimpan dalam badan *Weibel-Palade* pada sel endotel dan dalam granula  $\alpha$  yang spesifik untuk trombosit. Pelepasan vWF dari sel endotel terjadi di bawah pengaruh beberapa hormon. Stress dan olahraga atau pemberian infus adrenalin atau desmopresin (*l-deamino-8-D-arginin vasopresin*, DDAVP) menyebabkan peningkatan yang cukup besar dalam kadar vWF dalam darah (Hoffbrand *et al.*, 2002).

## 2) Reaksi pelepasan trombosit

Pajanan kolagen atau kerja trombin menyebabkan sekresi isi granula trombosit, yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom,  $\beta$ -tromboglobulin, dan faktor penetral heparin (faktor trombosit, *platelet factor 4*). Kolagen dan trombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit. Terjadi pelepasan diasilgliserol (yang mengaktifkan fosforilasi protein melalui protein kinase C) dan inositol trifosfat (yang menyebabkan pelepasan ion kalsium intrasel) dari

membran, yang menyebabkan pembentukan suatu senyawa yang labil yaitu tromboksan  $A_2$ , yang menurunkan kadar adenosin monofosfat siklik (cAMP) dalam trombosit serta mencetuskan reaksi pelepasan. Tromboksan  $A_2$  tidak hanya memperkuat agregasi trombosit, tetapi juga mempunyai aktivitas vasokonstriksi yang kuat. Reaksi pelepasan dihambat oleh zat-zat yang meningkatkan kadar cAMP trombosit. Salah satu zat yang berfungsi demikian adalah prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang disintesis oleh sel endotel vaskular. Prostrasiklin merupakan inhibitor agregasi trombosit yang kuat dan mencegah deposisi trombosit pada endotel vaskular normal (Hoffbrand *et al.*, 2002).

### 3) Agregasi trombosit

*Adenosin difosfat* (ADP) dan tromboksan  $A_2$  yang dilepaskan menyebabkan makin banyak trombosit yang beragregasi pada tempat cedera vaskular. *Adenosin difosfat* menyebabkan trombosit membengkak dan mendorong membran trombosit pada trombosit yang berdekatan untuk melekat satu sama lain. Bersamaan dengan itu, terjadi reaksi pelepasan lebih lanjut yang melepaskan lebih banyak ADP dan tromboksan  $A_2$  yang menyebabkan agregasi trombosit sekunder. Proses umpan balik positif ini menyebabkan terbentuknya massa trombosit yang cukup besar untuk menyumbat daerah kerusakan endotel (Hoffbrand *et al.*, 2002).

#### 4) Aktivitas prokoagulan trombosit

Setelah agregasi trombosit dan pelepasan, fosfolipid membran yang terpajan (faktor trombosit, *plateletfactor* 3) tersedia untuk dua jenis reaksi dalam kaskade koagulasi. Kedua reaksi yang diperantarai fosfolipid ini bergantung pada ion kalsium. Reaksi pertama melibatkan faktor IXa, VIIIa, dan X dalam pembentukan faktor Xa. (tenase) Reaksi kedua (protrombinase) menghasilkan pembentukan trombin dari interaksi faktor Xa, Va, dan protrombin (II). Permukaan fosfolipid membentuk cetakan yang ideal untuk konsentrasi dan orientasi protein-protein tersebut yang penting (Hoffbrand *et al.*, 2002).

#### 5) Reaksi fusi trombosit

Konsentrasi ADP yang tinggi, enzim yang dilepaskan selama reaksi pelepasan, dan protein kontraktil trombosit menyebabkan fusi yang ireversibel pada trombosit-trombosit yang beragregasi pada lokasi cedera vaskular. Trombin juga mendorong terjadinya fusi trombosit, dan pembentukan fibrin memperkuat stabilitas sumbat trombosit yang terbentuk (Hoffbrand *et al.*, 2002).

#### 6) Faktor pertumbuhan

*Platelet derived growth factor* (PDGF) yang ditemukan dalam granula spesifik merangsang sel-sel otot polos vaskular untuk memperbanyak diri, dan ini dapat mempercepat penyembuhan vaskular setelah cedera (Hoffbrand *et al.*, 2002).

### c. Trombopoiesis

Megakariosit adalah sel besar berinti banyak yang berasal dari sel stem hemopoietik. Trombosit terpisah dari sitoplasma megakariosit dan memasuki darah perifer. Trombopoietin dihasilkan terutama dalam hati dan menstimulasi megakariosit dan produksi trombosit dengan meningkatkan diferensiasi sel stem menjadi megakariosit, meningkatkan jumlah megakariosit, dan meningkatkan jumlah pembelahan inti megakariosit (ploidi). Trombosit beredar dalam sirkulasi selama 7-10 hari. Masa hidupnya berkurang bila konsumsi trombosit meningkat (trombosis, infeksi, dan pembesaran limpa). Trombosit tampak dalam apusan darah perifer sebagai bentuk basolilik granular dengan diameter rerata 1-2  $\mu\text{m}$  (Metha dan Hoffbrand, 2008).

### d. Pemeriksaan Trombosit

#### 1) Metode Pemeriksaan Parameter Trombosit

##### a) Metode Manual Jumlah Trombosit

##### i. Metode Langsung

Metode langsung dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu menggunakan reagen *Rees Ecker* dan *Ammonium Oxalat*. Kelebihan menggunakan reagen *Rees Ecker* dibandingkan dengan *Ammonium Oxalat* (1%) adalah pada reagen *Rees Ecker* eritrosit tidak dilisiskan sehingga selain trombosit, dapat dilihat pula eritrositnya, serta trombosit lebih jelas terlihat karena terdapat kandungan *Briliant chresyl blue*

(BCB) yang mewarnai trombosit. Namun kekurangan menggunakan reagen ini adalah harganya yang relatif lebih mahal dibandingkan dengan *Ammonium oxalat* (Azhari Muslim, 2015). Kesalahan pengukuran jumlah trombosit metode langsung dapat terjadi karena faktor teknis, atau pengenceran yang tidak akurat, homogenisasi larutan yang kurang baik, serta adanya agregasi trombosit (Rahajuningsih, 2007).

Rumus penghitungan jumlah trombosit metode langsung adalah sebagai berikut:

$$N = \frac{X \cdot \frac{l}{t} \cdot P}{A}$$

Keterangan:

X : jumlah sel yang dihitung

t : tinggi kamar hitung (0,1 mm)

P : pengenceran (100 atau 200 kali)

A : luas kamar hitung yang digunakan (1 mm<sup>2</sup>) (Kurniawan, 2016).

## ii. Metode *Rees Ecker*

Prinsip pemeriksaan metode *Rees Ecker* adalah darah diencerkan dengan larutan yang mengandung BCB yang akan mewarnai trombosit menjadi agak biru muda dengan pengenceran tertentu, misalnya 200 kali. Setelah campuran

dimasukkan dalam kamar hitung *Improved Neubauer*, kemudian dilakukan pendiaman dalam cawan petri selama 10 menit agar trombosit mengendap. Setelah itu trombosit dihitung menggunakan kamar hitung pada mikroskop perbesaran lensa objektif 10 kali.

Komposisi Reagensia meliputi :

- (1) Natrium sitrat 3,8 gr: antikoagulan
- (2) Formalin 40% 2 ml: sebagai bahan pengawet
- (3) Cat BCB 30 mg: cat pewarna trombosit
- (4) Aquades 100 ml: sebagai pelarut dan pengencer

(Kurniawan, 2016).

### **iii. Metode *Ammonium Oxalat***

Prinsip pemeriksaan jumlah trombosit menggunakan *Ammonium Oxalat* adalah darah diencerkan dengan pengenceran tertentu kemudian dihitung dalam kamar hitung *Improved Neubauer* tanpa dilakukan pendiaman terlebih dahulu (Rahajuningsih, 2007).

### **iv. Metode tidak langsung menggunakan hapusan darah tepi**

Pengukuran jumlah trombosit secara tidak langsung dilakukan dengan menghitung jumlah trombosit pada sediaan hapus darah tepi yang diwarnai dengan pewarnaan *Wright*, *Giemsa*, ataupun *May Grunwald*. Trombosit dihitung pada bagian sediaan dimana eritrosit tersebar merata dan

tidak saling tumpang tindih. Penghitungan dilakukan dalam 10 lapang pandang yang dikalikan 2000 atau pada 20 lapang pandang dengan faktor pengali 1000. Keunggulan metode ini adalah dapat mengungkapkan ukuran dan morfologi trombosit, sediaan dapat disimpan dalam jangka waktu yg lebih lama. Kekurangan metode ini adalah perlekatan pada kaca objek atau distribusi trombosit yang tidak merata sehingga dapat menyebabkan perbedaan yang mencolok dalam penghitungan jumlah trombosit (Azgari Muslim, 2015).

#### **b) Metode otomatis untuk parameter trombosit**

Metode otomatis pemeriksaan trombosit dilakukan menggunakan alat *Hematology Analyzer*. Kelebihan alat ini antara lain sebagai berikut:

- i. Efisien waktu, pemeriksaan dapat dilakukan dengan cepat. Pemeriksaan hematologi rutin jika dilakukan secara manual membutuhkan waktu 20 menit, dengan alat *Hematology Analyzer* hanya memerlukan waktu 3-5 menit.
- ii. Volume sampel yang dibutuhkan sedikit. Tidak semua sampel darah mudah didapatkan dengan jumlah yang mencukupi, namun dengan alat *Hematology Analyzer* dapat menggunakan darah dengan jumlah yang sedikit.



iii. Hasil yang dikeluarkan sudah melalui tahapan kontrol kualitas oleh *intern* laboratorium (Sysmex,2011).

Terdapat 2 macam prinsip dalam pemeriksaan otomatis, yaitu *Impedance* dan *Flow Cytometri*.

**i. *Impedance***

Uji hematologi sering kali menggunakan *impedance* listrik, suatu proses untuk menghitung sel-sel di spesimen darah utuh dan membedakannya berdasarkan ukurannya. Untuk jenis uji ini, spesimen darah utuh ditambahkan ke suatu pengencer (cairan yang digunakan untuk mengencerkan suatu spesimen) yang mampu menghantarkan listrik. Suatu arus listrik diberikan pada campuran antara spesimen dan pengencer saat campuran ini melewati lubang kecil, yang disebut *apertura*. Karena sel darah tidak menghantarkan listrik, sel darah memecah arus di antara elektrode di satu sisi lubang. Jumlah impedansi (gangguan sinyal listrik) yang disebabkan oleh suatu sel khusus akan membuat instrumen menghitung sel serta memperkirakan ukuran dan bagian fisik lainnya. Sebuah jenis pengukuran serupa menggunakan jumlah cahaya yang dihamburkan oleh spesimen untuk mengukur jumlah sel dan ukuran sel pada spesimen hematologi (Lieseke dan Zeibig, 2014).

## ii. *Flowcytometri*

Prinsip *Flowcytometri* memungkinkan sel-sel masuk flow chamber untuk dicampur dengan diluent kemudian dialirkan melalui aperture yang berukuran kecil yang memungkinkan sel lewat satu per satu. Aliran yang keluar dilewatkan medan listrik untuk kemudian sel dipisah-pisahkan sesuai muatannya. Teknik dasar pengukuran sel dalam *flowcytometri* ialah impedansi listrik (*electrical impedance*) dan pendar cahaya (*light scattering*). Teknik impedansi berdasar pengukuran besarnya resistensi elektronik antara dua elektrode. Teknik pendar cahaya akan menghamburkan, memantulkan atau membiaskan cahaya yang berfokus pada sel, oleh karena tiap sel memiliki granula dan indek bias berbeda maka akan menghasilkan pendar cahaya berbeda dan dapat teridentifikasi (Koeswardani, 2001).

## 2) Parameter Trombosit

### a) *Platelet Count* (PC)

*Platelet count* (PC) adalah pengukuran jumlah trombosit dalam darah. Kelainan kuantitatif trombosit antara lain :

- i. Trombositosis yaitu keadaan dimana didapatkan jumlah trombosit dalam darah tepi lebih dari batas atas nilai rujukan ( $>400.000/\mu\text{l}$ ) dapat bersifat primer atau sekunder. Biasanya pada keadaan infeksi, inflamasi dan keganasan (Kosasih, 2008).

ii. Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit yang kurang dari batas bawah nilai rujukan ( $<150.000/\mu\text{l}$ ). keadaan ini dapat bersifat kongenital (trombositopenia neonatal). Trombositopenia dapat disebabkan oleh produksi oleh trombosit yang berkurang, kelainan distribusi atau destruksi yang meningkat (Kosasih, 2008).

b) *Platelet large cell-ratio* (PLCR )

*Platelet large cell-ratio* (PLCR) merupakan salah satu penanda aktivasi trombosit dan merupakan proporsi jumlah trombosit yang berukuran lebih dari 12fl (normal PLCR adalah  $<30\%$  dari jumlah keseluruhan trombosit). Hasil penelitian sebelumnya melaporkan PLCR menurun secara bermakna pada pasien dengan trombositosis dibandingkan dengan pasien normal, sedangkan meningkat pada pasien dengan trombositopenia. Nilai PLCR berbanding terbalik dengan jumlah trombosit dan berhubungan langsung dengan MPV dan PDW (Lorenza *et al.*, 2018).

c) *Plateletcrit* (PCT)

*Plateletcrit* (PCT) merupakan pengukuran derivatif dari PC dan MPV (Wiwantikin, 2004).

d) *Mean Platelet Volume* (MPV)

Semakin besar ukuran trombosit, mengindikasikan lebih reaktif dibandingkan trombosit dengan ukuran yang lebih kecil,

sehingga MPV dapat digunakan sebagai penanda reaktivitas trombosit. Parameter MPV merupakan indeks yang reliabel dari ukuran trombosit. MPV memiliki korelasi yang baik dengan status fungsi trombosit. Kenaikan MPV yang mana merupakan indikator hiperreaktifitas dari trombosit, dapat dihasilkan dari kenaikan sirkulasi pergantian trombosit dalam darah. Hal tersebut dimungkinkan merupakan faktor risiko untuk mortalitas vaskular secara keseluruhan seperti infark miokard (Swaminathan *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Gunawan *et al.*, menemukan bahwa peningkatan MPV dapat terjadi pada keadaan inflamasi dan sindrom metabolik. PDW merupakan variasi ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer. Trombosit muda berukuran lebih besar dan trombosit tua memiliki ukuran yang lebih kecil, sehingga dalam sirkulasi darah terdapat trombosit bifasik trombosit muda mempunyai ukuran yang lebih besar dan ukuran trombosit akan menurun seiring dengan makin bertambahnya usia (Gunawan *et al.*, 2010). Trombosit yang lebih besar yang mengandung granula padat secara metabolik dan enzimatis lebih aktif dari pada yang lebih kecil dan memiliki potensi trombotik yang lebih tinggi. Oleh karena itu, peningkatan MPV dan PDW terkait dengan peningkatan potensi trombotik. Hubungan peningkatan MPV, PDW, dan jumlah trombosit dengan penyakit yang berhubungan dengan disfungsi

endotel seperti sindrom metabolik, diabetes, penyakit arteri koroner, dan keganasan telah ditunjukkan dalam banyak penelitian (Zuberi et al., 2008 *et al.*, 2017).

Parameter MPV adalah faktor risiko independen dari kejadian trombotik pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Penelitian tentang interaksi MPV dengan aktivitas agregasi trombosit dan isi glikoprotein (GP) IIB-IIIa ( $\alpha$ IIB/ $\beta$ 3 integrin, reseptor fibrinogen) dan GP Ib (reseptor faktor von Willebrand) telah dilakukan. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa peningkatan nilai MPV berkorelasi dengan peningkatan aktivitas agregasi trombosit dan peningkatan ekspresi GP IIB-IIIa dan GP Ib (Khaspekova, 2014).

e) *Platelet distribution width* (PDW)

Parameter PDW merupakan variasi ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer. Trombosit muda berukuran lebih besar dan trombosit tua memiliki ukuran yang lebih kecil, sehingga dalam sirkulasi darah terdapat bifasik, trombosit muda mempunyai ukuran yang lebih besar dan ukuran trombosit akan menurun seiring dengan makin bertambahnya usia (Gunawan *et al.*, 2010).

### **3) Pemeriksaan Fungsi Trombosit**

Fungsi trombosit secara tradisional diperiksa dengan masa perdarahan atau pemeriksaan agregasi trombosit.

**a) Pemeriksaan masa perdarahan**

Pemeriksaan ini dilakukan dengan memompa manset pengukur tekanan darah dan membuat tusukan atau insisi pada lengan bawah; kemudian dicatat lama perdarahannya. Masa perdarahan sekitar 2-6 menit dengan teknik pungsi dan lebih lama lagi dengan insisi. Pemeriksaan ini kini jarang dilakukan karena tidak reproduktif, tergantung pada operator, dan tidak dapat merepresentasikan masalah perdarahan (Bain, 2010).

**b) Agregasi**

Agregasi trombosit merupakan tes untuk melihat kenormalan fungsi dan kerentanan trombosit terhadap zat-zat pemicu agregasi (pemecahan), misalnya aspirin, kolagen, epinefrin, fenotiazin, dan zat anti inflamasi. Dalam prosesnya sengaja trombosit dalam PRP (*Platelet Rich Plasma* (plasma yang kaya trombosit) dipaparkan atau dikontakkan dengan zat pemicu agregasi dan diawasi proses penggumpalannya, PRP yang tadinya keruh menjadi jernih yang diukur dengan alat agregometer atau spektrofotometer. Hasil agregasi trombosit diukur dengan membandingkan kurva transmisi cahaya pada plasma normal (Sutedjo, 2016).

**e. Trombosit pada Pasien DM Tipe II**

Hiperglikemia, hiperinsulinemia, dan resistensi insulin yang terjadi secara berkepanjangan dapat meningkatkan aktivitas koagulasi

dari sistem homeostasis. Perubahan keseimbangan homeostasis ini menyebabkan penderita DM berada dalam keadaan hiperkoagulasi (Benyamin, 2006)

Keadaan hiperglikemia pada pasien DM dapat menyebabkan terjadinya perubahan patologi pada pembuluh darah, mengakibatkan penebalan tunika intima “hiperplasia membrana basalis arteria”, penyumbatan arteria dan abnormalitas trombosit sehingga memudahkan terjadinya adesi dan agregasi. Pada keadaan infeksi, peningkatan kadar fibrinogen dan reaktivitas trombosit yang bertambah menyebabkan peningkatan agregasi sel darah merah sehingga sirkulasi darah menjadi lambat dan mudah terjadi perlekatan trombosit pada dinding arteria yang sudah kaku. Hal ini akan menyebabkan gangguan sirkulasi atau angiopati. Manifestasi angiopati ini dapat berupa penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah perifer terutama pada tungkai bawah kaki (Benyamin, 2006).

Trombosit merupakan komponen darah yang berperan dalam proses pembekuan darah. Trombosit yang berperan dalam pembekuan darah ini bisa turun (trombositopenia) apabila dalam keadaan tidak normal. Penyebab penurunan jumlah trombosit karena dua hal yaitu kerusakan trombosit di peredaran darah, atau kurangnya produksi trombosit di sumsum tulang (Sherwood, 2001).

Pada pasien dengan DM terjadi disfungsi dari trombosit, dimana terjadi peningkatan adesi dan aktivitas trombosit pada respon agonis

sehingga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan agregasi trombosit (Benyami, 2006). Perubahan daya beku darah menjadi salah satu faktor utama yang berperan dalam patofisiologi terjadinya trombotik. Trombotik adalah suatu keadaan dimana terjadi pembekuan massa abnormal yang berasal dari komponen-komponen darah di dalam sistem peredaran darah. Terjadinya trombotik pada penderita DM dapat menyebabkan terjadinya trombositopenia. Trombotik menjadi salah satu penyakit yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Sekitar 80% kematian pada penderita DM disebabkan trombotik, tiga perempatnya karena kardiovaskular (Carr, 2001).

Selain dapat menyebabkan penurunan jumlah trombosit pada DM tipe II beberapa keadaan dapat menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah trombosit (Trombotikosis). Hal ini disebabkan adanya peningkatan pergantian trombosit (*platelet turnover*) dan aktivasi karena kerusakan pembuluh darah maupun terjadi perdarahan. Ketika pergantian trombosit meningkat, terjadi peningkatan ukuran trombosit yang lebih besar dan reaktif pada proses hemostasis yang memproduksi banyak trombotik A2 dan trombosit yang lebih besar bersifat lebih trombotikogenik (Zuberi, 2008).

Peningkatan dua kali lipat pergantian trombosit terjadi karena waktu kelangsungan hidup trombosit yang menurun dan peningkatan masuknya trombosit-trombosit baru ke dalam sirkulasi. Ketika pergantian trombosit meningkat, terjadi peningkatan ukuran trombosit yang lebih



besar dan reaktif yang dilepaskan dari megakariosit sumsum tulang belakang, sehingga bersifat lebih trombogenik (Zuberi, 2008).

Trombosit pada pasien DM telah terbukti menjadi hiperreaktif dengan peningkatan adesi, aktivasi, dan agregasi trombosit. Beberapa mekanisme yang diduga berperan dalam peningkatan reaktivitas trombosit antara lain: disebabkan oleh kelainan metabolisme dan seluler yang dikelompokkan ke dalam kategori: hiperglikemia, resistensi insulin, dan kondisi-kondisi metabolik yang berkaitan dengan penyakit diabetes (obesitas, dislipidemia dan inflamasi), serta kelainan-kelainan seluler lainnya (Kodiatte, 2012).

#### **f. Trombosis Sebagai Komplikasi DM**

Trombosis adalah pembentukan bekuan yang terjadi secara alami dalam tubuh. Namun, ada juga saat ketika trombosis patologis terjadi. Bekuan dapat terbentuk di beberapa pembuluh darah tubuh yang berkaitan dengan faktor risiko yang berbeda dan menunjukkan gejala yang berbeda bergantung pada lokasi pembentukan bekuan. Trombosis arteri dapat disebabkan oleh hipertensi, aterosklerosis, darah yang terlalu kental, atau tebal, dan oleh kelainan fungsi trombosit. Bekuan di arteri biasanya mencakup sejumlah kecil fibrin dan lebih banyak sel putih yang terbentuk di dalam pembuluh lainnya dibanding trombosis (Lieseke dan Zeibig, 2014).

Trombosis patologis dalam sistem vena biasanya terdiri atas sel darah merah dan sejumlah besar fibrin. Trombosis vena dalam (*deep*

*vena thrombosis*, DVT) dapat disebabkan oleh aliran darah yang terganggu (lambat), terutama pada pasien yang tengah pulih dari pembedahan sehingga tidak aktif. Faktor lain yang berperan dalam pembentukan trombus vena meliputi kerusakan pembekuan (kekurangan fibrinolitik) dan kadar inhibitor pembekuan yang tidak memadai yang berfungsi menjaga tubuh agar tidak membentuk trombosis secara berlebihan. Komplikasi trombosis vena dalam yang sangat serius terjadi ketika serpihan bekuan dari pembuluh darah dan memasuki aliran darah. Ini yang disebut embolus, dan jika tersangkut di jaringan paru, mungkin berakibat fatal (Lieseke dan Zeibig, 2014).

## **B. Landasan Teori**

Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia (kenaikan kadar glukosa serum) akibat kurangnya hormon insulin, menurunnya efek insulin atau keduanya (Kowalak *et al.*, 2003).

Diabetes melitus tidak dapat disembuhkan tetapi kadar gula darah dapat dikontrol. Kontrol glikemik yang baik berhubungan dengan menurunnya komplikasi diabetes. Hasil *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) menunjukkan bahwa pengontrolan DM yang baik dapat mengurangi komplikasi kronik DM antara 20-30%. Bahkan hasil dari *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menunjukkan setiap penurunan 1% dari HbA1c akan menurunkan risiko komplikasi sebesar 35%, menurunkan insiden kematian yang berhubungan dengan DM sebesar 21%, infark miokard 14%,

komplikasi mikrovaskular 37% dan penyakit pembuluh darah perifer 43% (Ramadhan N. dan Hanum S., 2016).

*Hemoglobin glikat* (HbA1c) adalah salah satu fraksi hemoglobin didalam tubuh manusia yang berikatan dengan glukosa secara enzimatis. Kadar glukosa yang berlebih akan selalu terikat didalam hemoglobin, juga dengan kadar yang tinggi. Kadar HbA1c yang terukur sekarang atau sewaktu mencerminkan kadar glukosa pada waktu 3 bulan yang lampau (sesuai dengan umur sel darah merah manusia kira-kira 100-120 hari), sehingga hal ini dapat memberikan informasi seberapa tinggi kadar glukosa pada waktu 3 bulan yang lalu (Lembar S., 2006). *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan nilai HbA1c <7% dalam pencapaian kontrol glikemik yang baik dan kenaikan kadar HbA1c akan lebih besar pengaruhnya terhadap risiko terjadinya komplikasi (ADA, 2004). Kriteria pengendalian DM tipe II didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1C, dan profil lipid. Definisi DM yang terkontrol baik adalah apabila kadar glukosa darah, kadar lipid, dan HbA1c mencapai kadar yang diharapkan, serta status gizi maupun tekanan darah sesuai target yang ditentukan. Kriteria keberhasilan pengendalian DM pada parameter HbA1c adalah <7 % (Perkeni, 2015).

Trombosit pada pasien DM telah terbukti menjadi hiperreaktif dengan peningkatan adesi, aktivasi, dan agregasi trombosit (Kodiatte, 2012). Parameter MPV adalah faktor risiko independen dari kejadian trombotik pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Penelitian tentang interaksi MPV dengan aktivitas agregasi trombosit dan isi glikoprotein (GP) IIb-IIIa ( $\alpha$ IIb/ $\beta$ 3

integrin, reseptor fibrinogen) dan GP Ib (reseptor faktor von Willebrand) telah dilakukan. Data yang diperoleh menunjukkan bahwa peningkatan nilai MPV berkorelasi dengan peningkatan aktivitas agregasi trombosit dan peningkatan ekspresi GP IIb-IIIa dan GP Ib (Khaspekova, 2014).

Parameter PDW merupakan variasi ukuran trombosit yang beredar dalam darah perifer. Trombosit muda berukuran lebih besar dan trombosit tua memiliki ukuran yang lebih kecil, sehingga dalam sirkulasi darah terdapat bifasik, trombosit muda mempunyai ukuran yang lebih besar dan ukuran trombosit akan menurun seiring dengan makin bertambahnya usia (Gunawan *et al.*, 2010).

Trombosis adalah suatu keadaan dimana terjadi pembekuan *massa* abnormal yang berasal dari komponen-komponen darah di dalam sistem peredaran darah. Terjadinya trombosis pada penderita DM dapat menyebabkan terjadinya trombositopenia. Trombosis menjadi salah satu penyulit yang dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas. Sekitar 80% kematian pada penderita DM disebabkan trombosis, tiga perempatnya karena kardiovaskular (Carr, 2001).



**D. Hipotesis**

Terdapat perbedaan signifikan parameter trombosit pada DM tipe II terkontrol dan tidak terkontrol.