

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

2.1 Darah

2.1.1 Definisi Darah

Darah merupakan cairan penting bagi tubuh yang mengandung berbagai komponen dan berfungsi sebagai alat transportasi bagi substansi yang dibutuhkan tubuh. Pada manusia dewasa, jumlah volume darah umumnya berkisar 3,6 liter pada wanita dan 4,5 liter pada pria. Jumlah ini dapat bervariasi pada setiap individu tergantung pada umur, pekerjaan, serta keadaan jantung atau pembuluh darah (Firani, 2018).

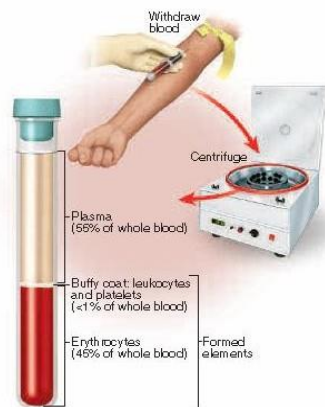
Warna darah bervariasi mulai dari merah terang ketika kaya oksigen hingga merah tua ketika oksigennya berkurang. Warna merah pada darah disebabkan oleh hemoglobin, yaitu protein pembawa oksigen yang mengandung zat besi dalam bentuk heme (Evelyn, 2009).

Secara Fisiologis, darah didistribusikan dari satu tempat ke tempat lain sehingga mampu menyebar ke berbagai kompartemen tubuh. Penyebaran ini harus terkontrol dan harus tetap berada pada satu ruangan agar seluruh jaringan dapat memperoleh suplai darah melalui sistem kardiovaskular, yang terdiri dari jantung dan pembuluh darah. Dengan sistem tersebut, darah dipompa dan dialirkan ke seluruh organ dan jaringan melalui pembuluh darah dari jantung ke seluruh tubuh dan akan kembali lagi menuju jantung. Sistem ini berfungsi untuk memenuhi kebutuhan sel

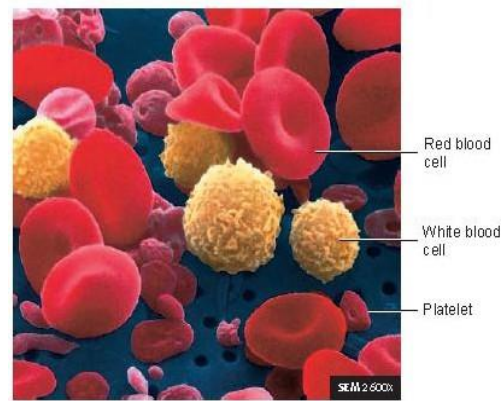
atau jaringan akan nutrisi dan oksigen, sekaligus membantu membuang sisa metabolisme keluar dari tubuh (Nugraha, 2015).

2.1.2 Komponen Darah

Darah tersusun atas dua komponen utama, yaitu komponen cair dan padat. Sekitar 55% dari total darah merupakan komponen cair yang disebut dengan plasma. Sementara itu, sekitar 45% lainnya merupakan komponen sel-sel darah, seperti eritrosit (41%), leukosit (4%), dan trombosit (0,01%) (Firani, 2018).



Gambar 1. Komponen Darah
(Sumber: Saladin, 2009)



Gambar 2. Sel-Sel Darah
(Sumber: Seeley et al., 2007)

1. Plasma Darah

Plasma darah adalah bagian cair dari darah yang mempengaruhi sekitar 5% dari berat badan manusia. Komponen ini berwarna kuning dan berperan penting dalam mengangkut serta mendistribusikan sari-sari makanan/nutrisi ke seluruh bagian tubuh, sekaligus membawa zat sisa metabolisme dari sel atau jaringan tubuh untuk dikeluarkan melalui organ ekskresi. Plasma darah sendiri mengandung 90% air, 8% protein, dan 0,9% mineral, oksigen, enzim, antigen serta sisanya adalah bahan organik seperti

lemak, kolestrol, urea, asam amino, dan glukosa (Maharani & Noviar, 2018).

Protein dalam plasma darah terdiri dari:

- 1) Antihemofilik, yang berfungsi untuk mencegah terjadinya anemia
- 2) Tromboplastin, protrombin dan fibrinogen, yaitu faktor yang berperan dalam proses pembekuan darah (faktor pembekuan darah).
- 3) Albumin, yang menjaga tekanan osmosis darah.
- 4) Gammaglobulin, yang berperan dalam senyawa antibodi (D'Hiru, 2013).

2. Sel Darah Merah (Eritrosit)

Istilah sel darah merah berasal dari bahasa Yunani, yaitu *erythos* yang berarti “merah”, dan *kythos* yang berarti “sel” atau “selubung” (Maharani & Noviar, 2018). Sel darah merah atau eritrosit merupakan jenis sel darah yang paling dominan, mencapai sekitar 99,9% dari seluruh sel darah. jumlah sel darah merah sekitar 700 kali lebih banyak dibandingkan sel darah putih dan 17 kali lebih banyak dari trombosit. Pada pria dewasa, 1 mikroliter darah mengandung sekitar 4,5–6,3 juta sel eritrosit, sedangkan pada wanita dewasa berkisar 4,2–5,5 juta sel eritrosit. Konsentrasi eritrosit pada laki-laki cenderung lebih tinggi daripada perempuan karena laju metabolisme yang lebih besar, sehingga tubuh membutuhkan lebih banyak eritrosit untuk memenuhi kebutuhan oksigen sel (Sa'adah, 2018).

Fungsi utama eritrosit adalah melakukan pertukaran gas, dengan mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh dan membawa karbon dioksida dari seluruh tubuh kembali ke paru-paru. Di

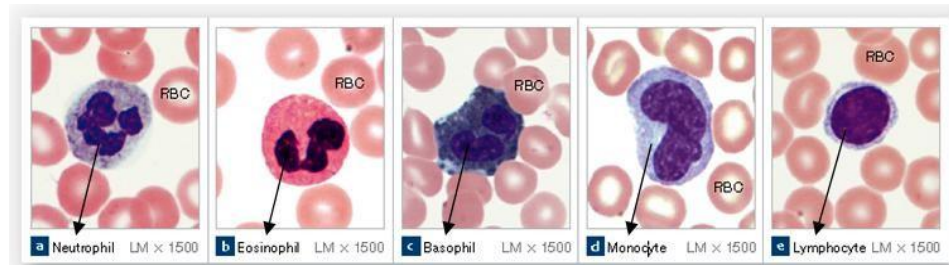
dalam eritrosit terdapat sitoplasma yang mengandung organel serta hemoglobin, suatu protein yang kaya akan zat besi (Fe) yang berperan penting dalam mengikat oksigen (Kiswari, 2014). Di dalam tubuh manusia, jumlah sel darah merah memiliki kemungkinan mengalami penurunan kadar hemoglobin. Keadaan ini dikenal sebagai anemia, yang dapat disebabkan oleh pendarahan hebat, anemia hemolitik, serta adanya gangguan pada proses pembentukan eritrosit (Maharani & Noviar, 2018).

3. Sel Darah Putih (Leukosit)

Sel darah putih atau leukosit memiliki ukuran lebih besar dibandingkan sel darah merah. Pada orang dewasa, jumlah leukosit normalnya berada pada kisaran 4.000–10.000 sel/mm³. Berbeda dengan eritrosit, leukosit memiliki inti sel (nukleus) dan sebagian besar mampu bergerak layaknya amuba serta dapat menembus dinding kapiler untuk mencapai jaringan tubuh. Pembentukan Leukosit berlangsung di sumsum tulang, kelenjar getah bening, dan juga limpa (Maharani & Noviar, 2018).

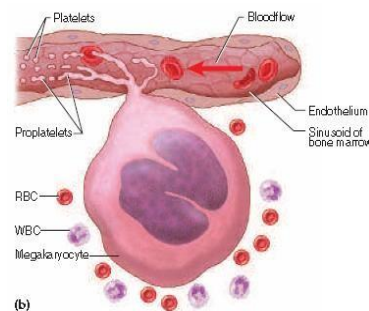
Secara umum, leukosit berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh, yaitu melawan mikroorganisme patogen melalui proses fagositosis, menghancurkan sel kanker, serta membersihkan sisa-sisa sel yang telah mati. Terdapat lima jenis sel darah putih yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu sel darah putih yang bergranula atau granulosit (memiliki inti lebih dari satu lobus/polimorfonuklear) seperti neutrofil batang dan segment, eosinofil dan basophil serta sel darah putih yang tidak bergranula

atau agranulosit (hanya terdapat satu lobus pada intinya/mononuklear) seperti monosit dan limfosit (Sa'adah, 2018).



Gambar 3. Jenis-Jenis Leukosit
(Sumber: Martini et al., 2012)

4. Keping darah (Trombosit)



Gambar 4. Pembentukan Trombosit
(Sumber: Saladin, 2009)

Trombosit atau keping darah merupakan partikel kecil yang dibentuk dari pecahan sitoplasma megakariosit yang terdapat di sumsum tulang (Bain, 2014). Secara morfologis, trombosit berukuran 1–4 μm , tidak memiliki inti, dan memiliki sitoplasma berwarna biru dengan granula ungu kemerahan. Normalnya jumlah trombosit sekitar 150.000 - 350.000 sel/mL darah, dengan masa hidup trombosit hanya sekitar 10 hari. Komponen darah ini memegang peran penting dalam proses hemostasis. Ketika terjadi kerusakan pada lapisan endotel pembuluh darah, trombosit akan menempel pada area yang terluka dan membentuk plug atau sumbatan trombosit. (Maharani & Noviar, 2018).

2.1.3 Fungsi Darah

Menurut Maharani dan Noviar (2018), darah memiliki tiga fungsi utama, diantaranya yaitu:

1. Fungsi darah sebagai sistem transportasi:
 - a. Mengangkut oksigen dan karbondioksida dengan jalur melalui paru-paru dan seluruh tubuh
 - b. Membawa berbagai nutrisi hasil proses pencernaan ke seluruh tubuh
 - c. Membawa hasil limbah dari tubuh untuk didetoksifikasi atau dibuang oleh hati dan ginjal
 - d. Menyalurkan hormon dari kelenjar menuju sel target
 - e. Berperan penting dalam menjaga kestabilan suhu tubuh
2. Fungsi darah sebagai proteksi, terutama dalam proses inflamasi:
 - a. Sel darah putih bekerja untuk menghancurkan mikroorganisme penyebab penyakit dan sel kanker
 - b. Antibodi serta berbagai protein lain membantu menetralkan, merusak, atau mengeliminasi zat-zat berbahaya dan patogen
 - c. Trombosit berperan dalam mekanisme pembekuan darah untuk mencegah atau mengurangi pendarahan
3. Fungsi darah sebagai pengatur:
 - a. Mengatur keseimbangan pH tubuh melalui interaksi asam dan basa

- b. Menjaga keseimbangan cairan tubuh, termasuk mengatur pertukaran air dari luar jaringan dan sebaliknya

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi

Diabetes Mellitus atau biasa disebut dengan kencing manis adalah suatu penyakit yang diakibatkan oleh gangguan sistem metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah atau biasa disebut dengan hiperglikemia (ADA, 2018). Penyakit ini merupakan keadaan kronis yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi glukosa darah dan disertai munculnya gejala utama yang khas, yakni urine yang berasa manis dalam jumlah yang besar. Secara etimologis, Istilah "*diabetes*" berasal dari bahasa Yunani yang artinya "*siphon*", merujuk pada tubuh ketika menjadi suatu saluran untuk mengeluarkan cairan yang berlebihan, dan "*mellitus*" dari bahasa Yunani dan latin yang berarti madu (Rudy & Richard, 2014).

Secara fisiologis, diabetes adalah suatu kondisi dimana tubuh tidak memproduksi insulin dengan cukup atau tidak merespons zat insulin dengan benar. Insulin adalah suatu hormon yang diproduksi di pankreas, yang memungkinkan sel menangkap glukosa untuk diubah menjadi energi. Gangguan produksi atau respon insulin yang tidak optimal menyebabkan terganggunya glukosa dalam darah. Kondisi demikian menyebabkan glukosa didalam darah menumpuk dan sering menyebabkan berbagai komplikasi (Sutanto, 2010).

Diabetes mellitus juga merupakan penyakit yang menahun atau tidak dapat disembuhkan (Mansjoer dkk., 2000). Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (2011) seseorang dapat didiagnosa diabetes melitus apabila mempunyai gejala klasik diabetes melitus seperti poliuria, polidipsi dan polifagi disertai dengan pemeriksaan gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dan gula darah puasa ≥ 126 mg/dL.

2.2.2 Epidemiologi

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang sangat penting dan termasuk kedalam empat penyakit tidak menular prioritas yang menjadi fokus penanganan global (WHO, 2016).

Pada tahun 2021, WHO melaporkan bahwa secara global terdapat 422 juta penduduk dunia terdiagnosis diabetes, dan sekitar 230 juta di antaranya mengalami ulkus diabetikum (Jundapri dkk., 2023).

Data dari WHO menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes terus mengalami peningkatan dari waktu ke waktu. Pada tahun 2023, lebih dari 454,9 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes melitus dan angka ini diperkirakan akan semakin meningkat hingga mencapai 642 juta pada tahun 2040, atau mengalami kenaikan sekitar 70% dalam kurun waktu 25 tahun. Di wilayah Asia Tenggara, jumlah penderita diabetes melitus mencapai sekitar 82 juta orang pada tahun 2023. Indonesia sendiri menempati posisi ke-6 sebagai negara dengan jumlah kasus diabetes tertinggi di dunia, yaitu sebesar 10,3 juta penderita.

Organisasi Internasional Diabetes Federation memperkirakan bahwa pada tahun 2030 jumlah penderita diabetes akan mencapai 643 juta orang dan 783 juta pada tahun 2045 (IDF, 2021).

2.2.3 Etiologi

Etiologi Diabetes Melitus menurut Nurarif dan Hardhi (20215), diantaranya yaitu:

1. Diabetes Melitus Tergantung Insulin (DMTI) Tipe I

Diabetes yang tergantung pada insulin ditandai dengan penghancuran sel beta pankreas yang disebabkan oleh:

- a. Faktor genetik

Penderita tidak secara langsung menurunkan DM tipe 1, tetapi mewarisi suatu predisposisi atau kecenderungan genetik kearah terjadinya diabetes tipe 1. Kondisi tersebut ditemukan pada individu yang memiliki tipe antigen HLA (Human Leucocyte Antigen) tertentu, yaitu gen-gen yang berperan dalam sistem imun dan proses transplantasi imun.

Menurut Sylvia A. Price (2005), bukti keterlibatan faktor genetik terlihat pada hubungan antara DM tipe 1 dengan tipe HLA tertentu. Gen ini mengkode protein yang berperan dalam interaksi monosit dengan limfosit dan mengatur respon sel T sebagai bagian dari sistem imun. Bila terjadi gangguan, fungsi sel T dapat menyimpang dan berkontribusi pada kerusakan sel beta di pulau Langerhans. Selain itu, ditemukan juga peningkatan antibodi terhadap sel-sel pulau tersebut, yang menyerang komponen antigenik tertentu pada sel beta.

b. Faktor imunologi

Pada DM tipe 1 terdapat bukti adanya suatu respon autoimun. Hal ini merupakan respon abnormal dimana tubuh secara keliru menghasilkan antibodi yang menyerang jaringan normal tubuh itu sendiri, termasuk sel beta pankreas.

c. Faktor lingkungan

Berbagai faktor eksternal dapat memicu kerusakan sel β pankreas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa paparan virus atau toksin tertentu dapat memulai reaksi autoimun yang pada akhirnya menghancurkan sel beta.

Virus yang diduga berperan antara lain Coxsackie B4, gondongan, rubella, serta sitomegalovirus. Sementara toksin tertentu seperti nitrosamin yang banyak ditemukan pada makanan awetan juga dapat menjadi pemicu destruksi sel beta pankreas (Smeltzer & Bare, 2001).

2. Diabetes Melitus Tak Tergantung Insulin (DMTTI) Tipe II

Diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat resistensi insulin. Secara pasti, penyebabnya belum sepenuhnya diketahui, namun faktor genetik diyakini berperan besar dalam mempengaruhi sensitivitas tubuh terhadap insulin. DMTTI atau Non Insulin Dependent Diabetes Melitus (NIDDM) termasuk kelompok diabetes yang lebih ringan. Tidak hanya sering dijumpai pada usia dewasa tetapi dapat juga muncul pada anak-anak.

Selain faktor genetik, terdapat beberapa faktor risiko yang berkaitan dengan terjadinya DM Tipe II, diantaranya adalah sebagai berikut:

a. Usia

Resistensi insulin cenderung terjadi pada usia di atas 65 tahun. Hal ini dikarenakan penuaan berhubungan dengan penurunan fungsi pankreas sehingga produksi insulin ikut menurun (Rendy & Margareth, 2012).

b. Obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor pemicu terjadinya DM tipe 2 karena dapat menurunkan sensitivitas sel terhadap insulin. Obesitas membutuhkan lebih banyak insulin untuk memproses glukosa. Ketika pankreas tidak mampu memenuhi kebutuhan tersebut atau saat jumlah reseptor insulin menurun atau mengalami kelainan dalam pengikatan dengan glukosa maka timbullah hiperglikemia yang lambat laun dapat menyebabkan resistensi insulin (Padila, 2012).

c. Riwayat Keluarga

Riwayat DM tipe 2 dalam keluarga meningkatkan risiko keturunan untuk mengalami kondisi serupa. Hal ini terjadi karena DNA pada orang diabetes melitus akan ikut diinformasikan kepada gen berikutnya terkait dengan penurunan produksi insulin. Anak yang memiliki satu orang tua dengan DM tipe 2 memiliki risiko sekitar 40%, dan meningkat hingga 70% jika kedua orang tuanya mengidap penyakit tersebut (Handari dkk., 2023).

d. Kelompok etnik

Beberapa kelompok etnik, seperti hispanik, penduduk asli Amerika, asia, india, termasuk ras hitam memiliki kecenderungan lebih

tinggi untuk memiliki risiko DM tipe 2 dibandingkan etnis kulit putih (Brunner & Suddarth, 2015).

3. Diabetes Kehamilan

Diabetes yang muncul selama kehamilan dan disebabkan oleh hormon-hormon yang dikeluarkan oleh plasenta, Diabetes ini menghambat kerja insulin dan menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Brunner & Suddarth, 2010).

2.2.4 Klasifikasi

Menurut American Association of Diabetes Educators (2020), diabetes melitus digolongkan menjadi empat kategori utama, yaitu DM tipe I, DM tipe II, diabetes gestasional, serta diabetes tipe spesifik lainnya.

a) Diabetes melitus tipe I

Jenis diabetes ini terjadi akibat kerusakan sel beta di pulau Langerhans di pankreas, sehingga tubuh mengalami kekurangan insulin secara absolut. Kerusakan tersebut umumnya disebabkan oleh reaksi autoimun, di mana sistem imun yang seharusnya melindungi tubuh dengan melawan patogen (bibit penyakit), tetapi malah keliru menyerang sel penghasil insulin. Faktor genetik dan paparan virus dari lingkungan ikut berperan dalam memicu gangguan sistem imun ini.

DM tipe I paling sering muncul pada anak-anak, remaja, dan dewasa muda, meskipun dapat terjadi pada semua usia. Akibatnya, individu yang memiliki riwayat keluarga dengan DM tipe I memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalaminya. Penderita diabetes tipe ini umumnya membutuhkan

terapi insulin seumur hidupnya, karena tubuh tidak dapat memproduksi insulin secara mandiri.

b) Diabetes melitus tipe II

Diabetes tipe II muncul akibat penurunan efektivitas kerja insulin secara bertahap, disertai dengan resistensi insulin. Pada kondisi ini, pankreas masih menghasilkan insulin, namun tubuh tidak mampu memanfaatkannya secara optimal sehingga kadar glukosa darah meningkat.

DM tipe II umumnya lebih sering dialami oleh orang dewasa dan lanjut usia, terutama yang memiliki gaya hidup kurang sehat seperti minim aktivitas fisik atau mengalami obesitas. Kebiasaan tersebut membuat sensitivitas sel terhadap insulin menurun. Kondisi ini menyebabkan glukosa tidak dapat dimanfaatkan sebagai sumber energi dan akhirnya menumpuk dalam darah.

Wanita memiliki kecenderungan lebih besar terkena DM tipe II, karena peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT) serta perubahan hormonal sebelum menstruasi maupun setelah menopause, yang dapat mempengaruhi distribusi lemak tubuh. Penatalaksanaan DM tipe II umumnya meliputi perubahan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, dan modifikasi gaya hidup. Berbeda dengan DM tipe I, penggunaan insulin tidak selalu menjadi terapi utama pada tipe II.

c) Diabetes gestasional

Diabetes melitus gestasional (DMG) adalah gangguan metabolisme glukosa yang terjadi selama kehamilan pada wanita yang sebelumnya tidak memiliki riwayat diabetes. Kondisi ini terjadi karena kemampuan tubuh dalam memproduksi maupun memproduksi insulin tidak mencukupi kebutuhan selama kehamilan. DMG biasanya terdeteksi pada trimester kedua atau ketiga (Adli, 2021).

Diagnosis DMG dilakukan melalui Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), sekaligus menilai faktor risiko seperti usia ibu, Indeks Massa Tubuh (IMT), dan riwayat diabetes dalam keluarga. Upaya Pencegahan dan penanganan utama DMG melibatkan perubahan gaya hidup, termasuk perbaikan pola makan dan peningkatan aktivitas fisik. Jika intervensi ini kurang efektif, maka pengobatan dengan medikamentosa/terapi farmakologis dapat menjadi pilihan. Tanpa penanganan yang tepat, DMG dapat menimbulkan komplikasi bagi ibu maupun bayi (Adli, 2021).

d) Diabetes tipe spesifik lain

Diabetes ini timbul akibat gangguan atau penyakit lain, seperti kelainan genetik yang mempengaruhi fungsi sel β , kelainan genetik yang mempengaruhi kerja insulin, sindrom diabetes monogenik (seperti diabetes neonatal dan diabetes usia muda), penyakit pankreas eksokrin (misalnya pankreatitis atau fibrosis kistik), serta diabetes akibat obat-obatan atau bahan kimia tertentu. Contohnya penggunaan glukokortikoid pada pengobatan HIV/AIDS atau setelah prosedur transplantasi organ.

2.2.5 Patofisiologi

Proses pencernaan makanan dimulai dari mulut, kemudian dilanjutkan ke lambung dan usus. Di sepanjang saluran pencernaan, makanan dipecah menjadi bahan dasar dari makanan itu. karbohidrat menjadi glukosa, protein menjadi asam amino, dan lemak menjadi asam lemak atau gliserol. Ketiga zat makanan tersebut akan diserap oleh usus dan masuk ke dalam aliran darah untuk didistribusikan ke seluruh tubuh sebagai sumber energi. Agar dapat digunakan sebagai energi, zat-zat gizi tersebut harus terlebih dahulu masuk ke dalam sel. Di dalam sel, terutama glukosa, akan diproses melalui reaksi metabolik untuk menghasilkan energi. Proses ini dikenal sebagai metabolisme. Dalam metabolisme, insulin memegang peranan yang sangat penting. Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel beta di pulau Langerhans pankreas dan berfungsi sebagai “kunci” yang memungkinkan glukosa darah masuk ke dalam sel sehingga dapat digunakan sebagai sumber energi bagi tubuh (Soegondo dkk., 2009).

Pankreas, yang juga dikenal sebagai kelenjar ludah perut, merupakan organ penghasil insulin yang terletak di belakang lambung. Di dalam pankreas terdapat kumpulan sel yang berbentuk seperti pulau pada peta, karena itu dinamakan pulau-pulau Langerhans, tempat sel beta berada. Sel beta inilah yang memproduksi hormon insulin, yaitu hormon yang berperan penting dalam pengaturan kadar glukosa darah. Insulin memungkinkan glukosa memasuki sel untuk kemudian diolah menjadi energi melalui proses metabolisme.

Jika insulin tidak tersedia, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan akan tetap berada dalam aliran darah, sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula darah. Kondisi ini membuat tubuh menjadi lemah karena sel tidak memperoleh energi yang dibutuhkan. Situasi ini menggambarkan mekanisme yang terjadi pada penderita Diabetes Melitus tipe I.

Pada Diabetes Melitus tipe II, insulin biasanya masih diproduksi dalam jumlah normal bahkan dapat meningkat, namun jumlah reseptor insulin pada permukaan sel berkurang. Reseptor insulin dapat diibaratkan sebagai lubang kunci pintu masuk ke dalam sel. Pada keadaan diabetes tipe 2, jumlah lubang kuncinya kurang sehingga walaupun anak kuncinya (insulin) banyak, tetapi karena lubang kuncinya (reseptor) kurang, maka glukosa yang masuk ke dalam sel sedikit sehingga sel kekurangan bahan bakar (glukosa) dan kadar glukosa dalam darah meningkat. Pada beberapa kasus DM tipe II juga dapat terjadi insulin yang dihasilkan memiliki kualitas yang kurang baik sehingga tidak mampu bekerja secara optimal dalam proses metabolisme energi (Boedisantoso & Subekti, 2005).

Selain itu, terdapat jenis diabetes yang muncul selama masa kehamilan, yang dikenal sebagai diabetes gestasional. Keadaan ini terjadi karena pembentukan beberapa hormone pada ibu hamil yang menyebabkan resistensi insulin (Tandra, 2017).

Ada juga diabetes yang disebabkan karena penyakit lain, yang mengganggu produksi atau kerja insulin. Penyebab Diabetes Melitus tipe lain adalah radang pankreas (pankreatitis), gangguan kelenjar adrenal atau

hipofisis, penggunaan hormon kortikosteroid, pemakaian beberapa obat antihipertensi atau antikolesterol, malnutrisi dan infeksi (Tandra, 2017).

2.2.6 Gejala Klinis

Gejala umum yang sering muncul pada penderita diabetes melitus antara lain sebagai berikut (Smeltzer & Bare, 2008):

1. Poliuria (banyak kencing)

Peningkatan kadar glukosa darah hingga melebihi kemampuan ginjal untuk menyerap glukosa menyebabkan terjadinya diuresis osmotik. Sifat glukosa yang menarik cairan dan elektrolit menyebabkan volume dan frekuensi buang air kecil meningkat, sehingga membuat penderita menjadi lebih sering kencing.

2. Polidipsi (banyak minum)

Akibat sering buang air kecil menyebabkan tubuh kehilangan banyak cairan dan mengalami dehidrasi. Untuk mengkompensasi kondisi tersebut, maka tubuh menciptakan rasa haus yang berlebih agar penderita mengonsumsi lebih banyak air, terutama dalam jumlah yang besar, untuk mengatasi dehidrasi (Lestari dkk., 2021).

3. Poliphagia (banyak makan)

Pada penderita DM, fungsi insulin tidak berjalan dengan baik sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel. Akibatnya, sel-sel tubuh kekurangan energi dan sel-sel tubuh mengalami “kelaparan”, sehingga penderita terus merasa lapar dan cenderung makan lebih banyak, meskipun

glukosa tetap berada di dalam darah dan tidak dimanfaatkan dengan optimal.

4. Berat badan menurun, lemas, lekas lelah, tenaga kurang

Karena glukosa tidak dapat dimanfaatkan oleh sel, tubuh mengalami kekurangan sumber energi. Untuk mempertahankan fungsi tubuh, sumber tenaga diambil dari cadangan lain. Saat cadangan glikogen habis, tubuh mulai memecah lemak dan protein guna memenuhi kebutuhan energi, termasuk cadangan yang terdapat pada jaringan otot dan lemak. Proses ini menyebabkan penderita tampak kurus meskipun banyak makan, serta mudah lelah dan lemas.

5. Mata kabur

Gangguan penglihatan terjadi akibat proses lintas polibi (glukosa–sorbitol–fruktosa) yang dipicu oleh kekurangan insulin. Akibatnya terdapat penumpukan sorbitol pada lensa mata sehingga dapat memicu terbentuknya katarak.

Selain itu, terdapat gejala tambahan yang sering muncul akibat komplikasi termasuk kesemutan di kaki, gatal-gatal, luka yang sulit sembuh, dan pada wanita sering terjadi gatal di area selangkangan (pruritus vulva), sedangkan pada pria ujung penis terasa nyeri (Lestari et dkk., 2021).

2.2.7 Faktor Risiko

Faktor risiko diabetes melitus dibagi menjadi faktor yang tidak dapat diubah dan faktor yang dapat dikendalikan.

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:

a. Usia

Seiring dengan penambahan usia, kadar glukosa dalam tubuh cenderung meningkat. Individu yang berusia 45 tahun ke atas lebih rentan menderita diabetes melitus. Hal ini terjadi karena pada masa dewasa terjadi penurunan jumlah sel β pankreas, sehingga produksi hormon insulin menurun dan kadar gula darah meningkat secara signifikan. Kondisi tersebut membuat seseorang memiliki risiko yang lebih tinggi (Prasetia dkk., 2021).

b. Riwayat keluarga diabetes mellitus

Seorang anak dapat diwarisi gen penyebab DM dari orang tuanya. Biasanya, seseorang yang menderita DM mempunyai anggota keluarga lain yang juga mengidap penyakit tersebut (Ehsa, 2010). Risiko seseorang terkena DM mencapai 15% bila hanya salah satu orang tuanya menderita DM, dan meningkat hingga 75% jika kedua orang tuanya mengidap DM. Selain itu, peluang pewarisan dari ibu lebih besar, yakni sekitar 10–30%, dibandingkan dari ayah karena proses penurunan gen selama kehamilan lebih dominan dari pihak ibu (Price & Wilson, 2006).

c. Faktor genetik

Berbagai macam kelainan genetik yang berinteraksi dengan faktor lingkungan dapat menyebabkan kerusakan sel beta pankreas pada DM tipe 1, meskipun mekanismenya belum sepenuhnya

dipahami. Penderita DM tipe 1 juga lebih rentan mengalami gangguan autoimun lain, seperti penyakit Addison, tiroiditis Hashimoto, penyakit Graves, vitiligo, hepatitis autoimun, dan penyakit celiac (ADA, 2016; IDF, 2015).

d. Riwayat persalinan

Ibu hamil yang mengidap DM berisiko melahirkan bayi berukuran besar (makrosomia). Kondisi ini dapat menyulitkan proses persalinan yang dapat menyebabkan trauma lahir bahkan bisa membuat bayi mengalami kesulitan bernapas atau menangis secara spontan. Jika berlangsung lama, hal ini dapat berakhir pada cacat lahir (Setiawan dkk., 2014).

2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

a. Obesitas (kegemukan)

Kelebihan berat badan terjadi ketika asupan energi dari makanan melebihi kebutuhan tubuh. Energi berlebih tersebut disimpan sebagai lemak cadangan, dan jika berlangsung terus-menerus dalam waktu lama, lemak yang disimpan akan menumpuk dan menyebabkan obesitas. Kondisi ini merupakan akibat dari kurangnya aktivitas fisik yang disertai konsumsi makanan berlebih, yang pada akhirnya dapat memicu disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin (Kemenkes, 2010).

b. Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko yang memiliki keterkaitan dengan penyakit diabetes melitus tipe 2. Kondisi hipertensi/tekanan darah tinggi dapat menyebabkan distribusi gula ke dalam sel tidak berjalan optimal, sehingga glukosa dan kolesterol dapat menumpuk dalam aliran darah. Dengan kata lain, ketika tekanan darah terkontrol, kadar gula darah juga cenderung stabil. Hal ini disebabkan oleh peran insulin yang tidak hanya mengatur kadar gula, tetapi juga mempengaruhi tekanan darah dan keseimbangan cairan tubuh sehingga apabila kadar insulin berada dalam jumlah yang cukup, maka tekanan darah dapat dipertahankan dalam batas wajar (Alfiyah, 2011). Menurut Sujaya (2009), individu dengan hipertensi memiliki risiko 1,5 kali lebih tinggi menderita diabetes dibandingkan mereka yang tidak riwayat hipertensi.

c. Displidemia

Dislipidemia merupakan kondisi peningkatan kadar lemak dalam darah. Peningkatan lemak dalam darah dapat menurunkan kadar insulin plasma, dan bila berlangsung terus-menerus dapat memicu terjadinya diabetes melitus (Fatimah, 2015).

2.2.8 Pemeriksaan Diagnostik

Pemeriksaan diabetes melitus (DM) dapat dilakukan melalui beberapa jenis diantaranya yaitu:

1. Glukosa Darah sewaktu (GDS)

Pemeriksaan GDS merupakan pengukuran kadar glukosa pada waktu acak tanpa mempertimbangkan kapan terakhir kali pasien makan. Pada pasien DM, kadar GDS dikatakan terkontrol bila berada di bawah 200 mg/dL. Pemeriksaan ini dapat dilakukan kapan saja tanpa syarat puasa. Nilai GDS ≥ 200 mg/dL disertai gejala khas atau adanya kondisi hiperglikemia akut maka sudah memenuhi kriteria diagnosis DM (Priyanto & Suprayetno, 2022).

Pemeriksaan gula darah sewaktu digunakan sebagai pemeriksaan penyaring (screening) dan pemantauan (follow-up) pada penderita diabetes. Bahan pemeriksaan kadar glukosa darah dapat menggunakan spesimen darah utuh, serum, dan plasma dengan antikoagulan heparin, EDTA, oksalat, dan fluoride (Harianja, 2019).

2. Glukosa Darah Puasa (GDP)

Pemeriksaan Glukosa Darah Puasa merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui kemampuan seseorang dalam mengatur kadar glukosa darah supaya dapat terkontrol secara baik. Sebelum dilakukan pemeriksaan, Pasien diminta berpuasa selama 8–10 jam karena dalam kondisi tanpa asupan makanan, tidak ada makanan yang di absorpsi. Maka proses untuk mempertahankan kadar glukosa normal tergantung dari interaksi yang terintegasi antara hati, jaringan perifer, dan hormon-hormon pengatur glukosa (Susiwati, 2018).

3. Gula Darah 2 jam Post Prandial (GD2PP)

Gula darah 2 jam postprandial (GDPP) adalah jenis tes yang dilakukan 2 jam setelah waktu makan terakhir tujuannya untuk menilai perubahan kadar glukosa setelah konsumsi makanan. Tes ini dapat dilakukan secara bersamaan dengan pengukuran gula darah puasa, artinya setelah pemeriksaan gula darah puasa, pasien dapat mengonsumsi satu kali makan normal, lalu kadar glukosa diukur kembali 2 jam kemudian (Anabanua dkk., 2023).

4. Pemeriksaan HbA1c

Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah selama 2–3 bulan (± 120 hari) sebelum pemeriksaan. Pemeriksaan ini memiliki banyak kelebihan sehingga lebih direkomendasikan untuk monitoring pengendalian glukosa. Pemeriksaan ini tidak perlu puasa, tidak dipengaruhi perubahan gaya hidup jangka pendek, dan lebih stabil dalam suhu kamar dibandingkan glukosa puasa (Sartika & Hestiani, 2019).

5. Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) adalah tes untuk mengukur kemampuan tubuh dalam menyerap dan mengendalikan glukosa dalam darah. Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara mengambil sampel darah sebelum dan sesudah pasien mengonsumsi cairan glukosa. Pemeriksaan TTGO dapat digunakan saat terdapat gejala klinis, namun pemeriksaan GDP atau GDS menunjukkan kadar

yang masih dalam batas normal. Dalam pemeriksaan TTGO, glukosa dikonsumsi secara oral untuk menginduksi respons sekresi insulin yang dapat mengontrol kadar gula dalam darah agar tetap dalam batas normal (Masdar dkk., 2021).

Tabel 1. Kadar Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

Kategori	HbA1c	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTG (mg/dL)
Diabetes	>6,5	≥ 126	≥ 200
Pre-Diabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	>5,7	70-99	70-139

Sumber: *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, Tahun 2021*

2.2.9 Komplikasi

Diabetes melitus merupakan penyakit yang dapat menimbulkan berbagai jenis komplikasi. Secara umum, komplikasi pada penderita DM terbagi menjadi dua kelompok, yaitu komplikasi metabolik akut dan komplikasi metabolik kronik.

1. Komplikasi Metabolik Akut

Kompikasi metabolik akut pada pasien diabetes melitus berkaitan dengan gangguan keseimbangan kadar glukosa darah dalam waktu singkat. Terdapat tiga jenis komplikasi utama, diantaranya yaitu:

a. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah kondisi ketika kadar glukosa darah berada di bawah normal. Pada penderita DM, hipoglikemia sering terjadi akibat pengobatan yang tidak tepat. Penderita diabetes melitus pada umumnya mengalami hiperglikemia (kelebihan gula

dalam darah) namun karena kondisi tersebut penderita diabetes mellitus berusaha untuk menurunkan kelebihan gula dengan memberikan suntik insulin berlebih, asupan makanan yang terlalu sedikit, atau aktivitas fisik yang terlalu berat. Upaya tersebut guna menurunkan gula dalam darah sehingga dapat memicu kondisi ini (Smeltzer & Bare, 2008).

b. Ketoasidosis Diabetik

Ketoasidosis diabetik merupakan kondisi darurat yang muncul akibat kadar gula darah yang sangat tinggi. Ketika tubuh tidak mampu memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi, maka lemak akan dipecah sehingga menghasilkan keton. Penumpukan keton menyebabkan peningkatan asam dalam darah yang berbahaya. Bila tidak segera ditangani, KAD dapat menyebabkan dehidrasi, gangguan pernapasan, koma, hingga kematian (Febrinasari dkk., 2020).

c. Sindrom HHNK

Sindrom HHNK (Koma Hiperglikemia Hiperosmolar Nonketotik) merupakan salah satu komplikasi akut metabolik pada penderita diabetes, terutama diabetes melitus tipe 2. Kondisi ini ditandai dengan hiperglikemia berat tanpa disertai ketosis, dengan kadar glukosa serum yang biasanya melebihi 600 mg/dl. Peningkatan glukosa tersebut memicu hiperosmolalitas, diuresis osmotik, serta menyebabkan dehidrasi berat (Price & Wilson, 2005).

Hilangnya air yang berlebihan dibandingkan dengan natrium dapat menyebabkan keadaan hiperosmolar.

Pada pasien HHNK tidak seperti KAD dikarenakan tidak terjadi ketoasidosis, namun untuk penyebab utamanya belum diketahui jelas. Faktor yang diduga ikut berpengaruh ialah keterbatasan ketogenesis dalam keadaan hiperosmolar, rendahnya kadar asam lemak bebas yang diperlukan untuk pembentukan badan keton/ketogenesis, serta keberadaan insulin yang masih cukup untuk menekan ketogenesis namun tidak memadai untuk mencegah hiperglikemia dan resistensi hati terhadap glukagon (Sudoyo dkk., 2006).

2. Komplikasi Metabolik Kronik

Komplikasi metabolik kronik pada pasien DM meliputi kerusakan pada pembuluh darah kecil (*mikrovaskuler*) dan pembuluh darah besar (*makrovaskuler*).

a. Komplikasi Pembuluh Darah Kecil (*Mikrovaskuler*)

Komplikasi yang ditimbulkan oleh penyakit diabetes mellitus terhadap pembuluh darah kecil (mikrovaskuler) yaitu:

1) Kerusakan Retina Mata (*Retinopati*)

Kerusakan retina mata (*Retinopati*) adalah suatu bentuk mikroangiopati yang ditandai dengan kerusakan dan penyumbatan pembuluh darah kecil di retina. Hiperglikemia dianggap menjadi faktor risiko yang paling utama. Penderita

DM memiliki risiko 25 kali lebih tinggi mengalami retinopati, dan risiko meningkat seiring lamanya penyakit (Pandelaki, 2009).

2) Kerusakan Ginjal (*Nefropati Diabetik*)

Nefropati diabetik merupakan komplikasi yang sering ditemui pada penderita DM, ditandai dengan albuminuria menetap yaitu >300 mg/24 jam pada dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3–6 bulan. Angka kejadian ND lebih tinggi pada penderita DM tipe 2 karena jumlah kasusnya lebih banyak. Faktor etnis, jenis kelamin, dan usia saat DM mulai berkembang turut memengaruhi kerentanan terhadap komplikasi ini (Hendromartono, 2009).

3) Kerusakan Syaraf (*Neuropati Diabetik*)

Neuropati diabetik adalah komplikasi yang paling umum terjadi. Neuropati pada DM mengacu pada sekelompok penyakit yang menyerang semua tipe saraf. Kondisi ini dipicu oleh hiperglikemia kronis yang merusak jaringan saraf. Pasien dengan neuropati berisiko mengalami ulkus kronik yang sulit sembuh hingga amputasi jari atau kaki (Subekti, 2006).

b. Komplikasi Pembuluh Darah Besar (*Makrovaskuler*)

Komplikasi pembuluh darah besar pasien diabetes meliputi peningkatan risiko jantung koroner dan penyakit serebrovaskuler.

1) Penyakit Jantung Koroner

Pada pasien DM, penyakit jantung koroner dapat terjadi akibat iskemia atau infark miokard yang terkadang tidak menimbulkan nyeri dada, sehingga dikenal sebagai Silent Myocardial Infarction (SMI) (Widiastuti dkk., 2012).

2) Penyakit Serebrovaskuler

Penderita DM memiliki risiko dua kali lebih tinggi mengalami penyakit serebrovaskuler dibandingkan individu tanpa DM. Gejala yang muncul dapat menyerupai komplikasi akut DM, seperti pusing atau vertigo, gangguan penglihatan, kelemahan tubuh, dan bicara pelo (Smeltzer & Bare, 2008).

2.3 Pemeriksaan Hematologi

2.3.1 Definisi Pemeriksaan Hematologi

Salah satu jenis pemeriksaan yang dilakukan di laboratorium adalah pemeriksaan hematologi, yaitu pemeriksaan yang berfungsi untuk membantu menegakkan diagnosis suatu penyakit (Ramadhani & Raga, 2022). Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan darah awal yang umumnya dilakukan untuk mengetahui kondisi atau diagnosis suatu penyakit (Stibis, 2020).

2.3.2 Spesimen Pemeriksaan

Pada pemeriksaan hematologi, jenis spesimen yang umum digunakan adalah darah utuh (*whole blood*), yaitu darah yang masih mempertahankan kondisi aslinya seperti saat berada di dalam pembuluh darah. Sampel ini dapat diperoleh melalui pembuluh darah vena maupun kapiler. Untuk mencegah pembekuan darah sebelum diperiksa, darah harus ditambahkan antikoagulan yang dipilih sesuai dengan jenis pemeriksaan yang akan dilakukan. Karena sel darah dapat mengendap bila dibiarkan terlalu lama, maka spesimen perlu dicampur atau dihomogenkan setidaknya selama 2 menit sebelum analisis dilakukan (Riswanto, 2013).

Ada beberapa persyaratan yang harus dipenuhi oleh spesimen sebelum digunakan untuk pemeriksaan, antara lain (Praptomo, 2021):

1. Jenis spesimen harus sesuai dengan jenis pemeriksaan yang akan dilakukan
2. Volume spesimen harus mencukupi untuk pemeriksaan
3. Spesimen harus dalam kondisi baik, yaitu tidak lisis, masih segar (tidak kadaluwarsa), tidak mengalami perubahan warna atau bentuk, dan steril (untuk pemeriksaan kultur)
4. Penggunaan antikoagulan atau pengawet harus sesuai dengan jenis pemeriksaan
5. Wadah penampung spesimen harus sesuai dan memenuhi persyaratan
6. Spesimen harus diberi label atau identitas yang sesuai dengan data pasien

2.3.3 Antikoagulan

Darah yang berada di luar tubuh berpotensi mengalami pembekuan. Oleh karena itu, sampel darah yang akan dianalisis harus ditambahkan antikoagulan untuk mencegah proses koagulasi. Mekanisme antikoagulan umumnya adalah mengikat ion kalsium (Ca), yang berperan penting dalam proses pembekuan darah, serta menghambat pembentukan trombin. Penambahan antikoagulan juga memungkinkan sampel darah disimpan untuk jangka waktu tertentu sehingga pemeriksaan ulang atau tambahan masih dapat dilakukan (Kiswari, 2014).

EDTA (*Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*) merupakan antikoagulan yang paling umum digunakan dalam pemeriksaan hematologi. Terdapat beberapa jenis EDTA, seperti Natrium EDTA (Na_2EDTA) dan Kalium EDTA ($\text{K}_2\text{EDTA}/\text{K}_3\text{EDTA}$), dimana Kalium etilen diamin tetraasetat (K-EDTA) merupakan jenis antikoagulan yang paling sering diterapkan. Namun antikoagulan ini tidak sesuai untuk pemeriksaan hemostasis karena dapat mempengaruhi fungsi trombosit. Dosis EDTA yang dianjurkan adalah 1–1,5 mg untuk setiap 1 mL darah. Setelah pengambilan sampel, darah harus segera dicampur dengan antikoagulan untuk mencegah pembekuan (Kiswari, 2014). Jika pemeriksaan tidak dapat segera dilakukan, sampel EDTA sebaiknya disimpan dalam lemari es pada suhu 4°C (Gandasoebrata, 2013).

Apabila volume darah terlalu sedikit dibandingkan jumlah antikoagulan maka dapat menyebabkan kondisi hipertonis, yaitu

lingkungan cairan yang membuat sel darah mengerut. Hipertonisitas yang tinggi menyebabkan cairan di dalam sel keluar untuk menjaga keseimbangan osmotik, sehingga eritrosit mengalami krenasi (mengerut) dan terjadi hemodilusi (pengenceran darah), di mana plasma menjadi lebih encer dibandingkan sel darah. Kondisi ini berdampak pada penurunan jumlah eritrosit (Novel et al., 2012). Sebaliknya, apabila volume darah berlebih dibandingkan dengan jumlah antikoagulan, maka darah dapat mengalami koagulasi (darah membeku) karena darah tidak seluruhnya dihambat dari faktor pembekuan (Riswanto, 2013).

2.3.4 Homogenisasi

Selain penggunaan antikoagulan, homogenisasi juga diperlukan dalam pemeriksaan hematologi. Homogenisasi merupakan suatu proses pencampuran antara darah dengan antikoagulan, yang dapat dilakukan secara manual maupun otomatis. Menurut Dacie dan Lewis, proses homogenisasi secara manual harus dilakukan dengan gold standar yaitu teknik inversi 8-10 kali. Sedangkan homogenisasi secara otomatis dilakukan dengan bantuan blood roller mixer selama 2 menit (Bain et al., 2012). Prosedur ini bertujuan untuk memastikan bahwa antikoagulan tercampur sempurna dengan darah. Secara umum, homogenisasi dapat dilakukan sebanyak dua kali.

Homogenisasi primer merupakan pencampuran awal yang dilakukan segera setelah darah pasien masuk ke dalam tabung EDTA. Tahap ini penting untuk segera dilakukan agar darah dan antikoagulan tercampur

secara merata. Namun, sampel yang telah dihomogenisasi primer biasanya tidak langsung diperiksa tetapi didiamkan terlebih dahulu karena adanya pemeriksaan yang tertunda. Selama dibiarkan, darah dengan antikoagulan dapat terpisah menjadi dua lapisan, yaitu lapisan atas berupa plasma sedangkan lapisan bawah berupa sel darah (Rosidah & Wibowo, 2018).

Apabila sampel dibiarkan terlalu lama, sel darah akan mengendap sehingga homogenisasi sekunder diperlukan sebelum pemeriksaan. Jika sampel diperiksa tanpa homogenisasi sekunder, hasil pemeriksaan bisa menjadi tidak tepat. Pencampuran yang tidak memadai dapat menyebabkan terbentuknya bekuan yang memberikan hasil rendah palsu, sedangkan pencampuran yang terlalu kuat dapat menimbulkan hemolisis. Oleh karena itu, homogenisasi harus dilakukan dengan baik untuk memastikan distribusi sel darah kembali merata (Lestari, 2019).

Proses homogenisasi manual dengan teknik inversi lebih disarankan karena mampu memberikan hasil yang lebih akurat sesuai dengan kondisi pasien sebenarnya (Hartina dkk., 2019). Teknik homogenisasi secara inversi dilakukan dengan cara membolak-balikkan tabung hingga 180° , dan setiap inversi harus dilakukan dengan benar yaitu ketika membolak-balikkan tabung 180° , eritrosit harus sampai ke dasar tabung agar darah dapat tercampur dengan sempurna.

2.4 Pemeriksaan Darah Lengkap Menggunakan Hematology Analyzer

2.4.1 Definisi Pemeriksaan Darah Lengkap

Secara umum pemeriksaan hematologi terbagi menjadi dua jenis, yaitu pemeriksaan darah rutin dan darah lengkap. Pemeriksaan darah rutin terdiri atas hitung jumlah sel darah merah (eritrosit), hitung jumlah sel darah putih (leukosit) hemoglobin (Hb), hematokrit (HCT), serta hitung jumlah trombosit (platelet). Sementara itu, pemeriksaan darah lengkap (*Complete Blood Count*) mencakup seluruh parameter pemeriksaan darah rutin, ditambah hitung jenis leukosit dan indeks eritrosit (Wahdaniah dan Tumpuk, 2018). Pemeriksaan darah lengkap (*Complete Blood Count/CBC*) adalah pemeriksaan penyaring untuk menunjang diagnosa suatu penyakit serta menilai respon tubuh terhadap penyakit tersebut (Desmawati, 2013).

Seiring perkembangan teknologi laboratorium, pemeriksaan hematologi tidak hanya dilakukan secara manual, tetapi juga telah tersedia dalam bentuk otomatis menggunakan Hematology Analyzer. Metode otomatis ini memungkinkan proses analisis dilakukan lebih cepat, praktis, dan dengan ketelitian yang lebih tinggi dibandingkan metode manual, yang membutuhkan waktu lebih lama serta memiliki keterbatasan dalam hal ketelitian dan ketepatan (Lestari, 2014).

2.4.2 Definisi Hematology Analyzer



Gambar 5. Hematology Analyzer
(Sumber: Ramadan dkk., 2022)

Hematology Analyzer adalah alat yang berfungsi untuk melakukan pemeriksaan darah lengkap dengan cara menghitung dan mengukur sel darah secara otomatis berdasarkan impedansi aliran listrik atau berkas cahaya terhadap sel-sel yang dilewatkan. Sampel yang digunakan berupa darah utuh (*whole blood*) dalam tabung EDTA, kemudian darah ditarik melalui selang kuvet dan dialirkan ke dalam sistem untuk dianalisis secara teratur dan otomatis (Koeswardani dkk., 2001).

2.4.3 Prinsip Kerja Hematology Analyzer

Prinsip kerja Hematology Analyzer didasarkan pada metode impedansi. Pada proses ini, sel darah dihitung dan diukur melalui perubahan hambatan listrik yang terjadi ketika sel darah, yang tersuspensi dalam larutan konduktif, melewati celah dengan elektroda di kedua sisi. Saat sel melewati celah tersebut, terjadi perubahan impedansi yang menghasilkan sinyal listrik, di mana amplitudo sinyal sebanding dengan volume sel. Sinyal ini diperkuat dan dibandingkan dengan tegangan acuan internal yang hanya menerima sinyal dalam amplitudo tertentu. Jika

amplitudo sinyal sesuai dengan rentang sel darah merah (RBC), maka dihitung sebagai RBC. Metode penghitungan ini dipengaruhi oleh ukuran sel, luas permukaan, dan adanya granula di dalam sel (Oktyani & Muhlisin, 2017).

2.4.4 Kelebihan Hematology Analyzer

Pemeriksaan dengan Hematology analyzer memiliki beberapa kelebihan diantaranya yaitu :

- 1) Proses pemeriksaan lebih cepat.
- 2) Alat terintegrasi dengan Sistem Informasi Laboratorium (SIL), sehingga mengurangi risiko kesalahan dalam mengidentifikasi sampel dan entri hasil.
- 3) Berbagai parameter dapat diukur secara bersamaan.
- 4) Parameter yang sulit diukur secara manual menjadi lebih mudah diukur.
- 5) Dengan alat yang canggih, sel-sel muda dapat diukur.

2.4.5 Kelemahan Hematology Analyzer

Adapun kelemahan alat Hematology Analyzer yaitu:

- 1) Apabila ada sel yang saling menempel melewati celah/aperture secara bersamaan akan dihitung sebagai satu sel.
- 2) Gelembung udara mikro atau partikel lain juga dapat dihitung sebagai sel (Mengko, 2013)

2.5 Eritrosit sebagai Parameter Anemia

Pemeriksaan hematologi lengkap merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk menilai beberapa parameter utama dari anemia. Secara fungsional, anemia didefinisikan sebagai penurunan massa eritrosit yang menyebabkan berkurangnya kemampuan darah dalam mengantarkan oksigen ke jaringan perifer. Penegakan anemia umumnya mengacu pada tiga parameter utama, yaitu hemoglobin, hematokrit, dan jumlah eritrosit. Ketiga parameter tersebut kemudian menjadi dasar perhitungan nilai rata-rata eritrosit yang terdiri dari Mean Corpuscular Volume (MCV), Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH), dan Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC) (Glader, 2003).

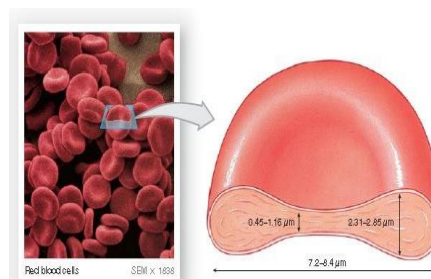
2.5.1 Tinjauan Eritrosit

2.5.1.1 Definisi Eritrosit

Eritrosit merupakan sel darah yang jumlahnya paling banyak, sehingga konsentrasinya perlu dipertahankan dalam batas normal. Proses pemecahan sel harus diimbangi dengan produksi eritrosit yang baru, karena jika jumlah eritrosit menurun, maka dapat terjadi anemia, suatu keadaan yang ditandai dengan penurunan kadar hemoglobin sehingga kemampuan darah membawa oksigen menurun (Riswanto, 2013).

2.5.1.2 Struktur Eritrosit

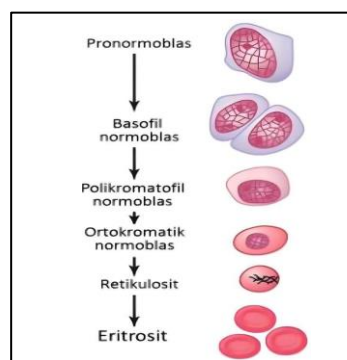
Eritrosit normal berbentuk cakram atau piringan dengan bagian tengah kedua sisinya mencekung (bikonkaf) dan memiliki diameter sekitar $7,5 \mu\text{m}$. Bentuk bikonkaf ini memberikan keuntungan berupa luas permukaan yang lebih besar untuk difusi oksigen dan membuat pergerakan gas ke dalam dan ke luar sel berlangsung lebih cepat. Selain itu, eritrosit juga bersifat fleksibel, sehingga memungkinkan eritrosit berjalan melalui kapiler yang sempit dan berkelok-kelok untuk menyampaikan oksigen ke jaringan tanpa mengalami kerusakan. Diameter eritrosit dalam keadaan normal $7,5 - 8 \mu\text{m}$ dan mampu mengalami deformasi pada saat melalui kapiler yang bahkan berdiameter $3 \mu\text{m}$. Eritrosit juga tidak memiliki inti atau organel yang lain. Sepertiga dari isi eritrosit adalah hemoglobin (pigmen merah) dan kandungan haemoglobin inilah yang menjadikan darah berwarna merah. Dalam satu eritrosit mengandung sekitar 280 juta molekul haemoglobin. Isi sel darah merah lainnya termasuk lipid, *adenosin trifosfat* (ATP), dan enzim karbonat anhidrase (Sa'adah, 2018).



Gambar 6. Struktur Eritrosit
(Sumber: Martini et al., 2012)

2.5.1.3 Pembentukan Eritrosit

Proses pembentukan dan pematangan eritrosit disebut sebagai eritropoiesis. Pembentukan eritrosit berlangsung di sumsum tulang dan dimulai dari bentuk rubriblas (Pronormoblast). Sel ini kemudian berkembang menjadi normoblas basofilik, lalu terus mengalami pematangan sehingga ukurannya mengecil dan memasuki fase normoblas polikromatik. Pada tahap ini, Semakin lama warna sitoplasma sel akan semakin merah dan warna biru menghilang menjadi metarubrisit (normoblas okromik atau normoblas asidofil). Pada fase berikutnya inti sel akan dikeluarkan sehingga terbentuk retikulosit, yang masih mengandung RNA dalam sitoplasmanya dan tetap mampu mensintesis hemoglobin. Lalu, retikulosit masuk ke dalam sirkulasi darah selama 1–2 hari. Kemudian, RNA akan menghilang dan retikulosit akan menjadi matang dengan jumlah hemoglobin yang cukup dalam sel. Sel yang matang ini disebut dengan sel eritrosit (Nugraha, 2017).

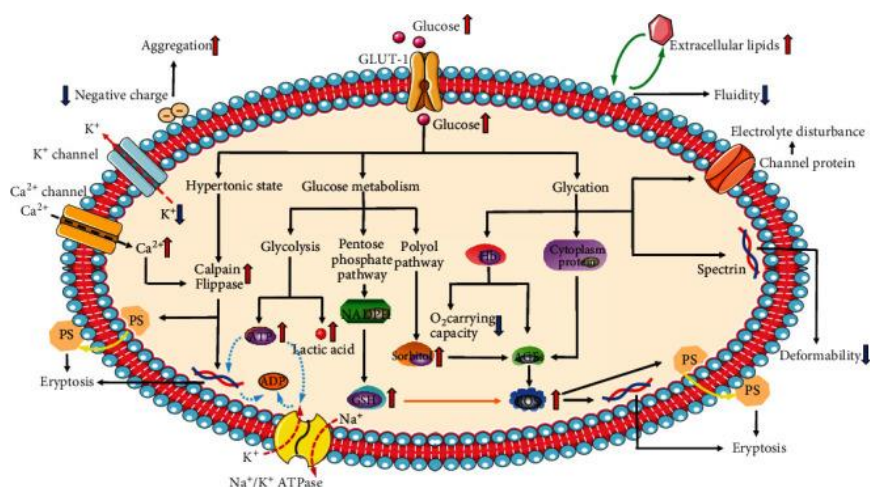


Gambar 7. Eritropoiesis (Pembentukan Sel Eritrosit)
(Sumber: Firani, 2018)

2.5.1.4 Penguraian Eritrosit

Setelah terbentuk, eritrosit diedarkan ke seluruh tubuh dengan masa hidup rata-rata sekitar 120 hari. Ketika sel menua, eritrosit dihancurkan oleh sistem retikulo-endotelial, terutama di limpa dan hati. Globin dari hemoglobin diuraikan menjadi asam amino yang dapat digunakan sebagai protein dalam jaringan, sedangkan zat besi dari hem disimpan atau digunakan untuk pembentukan eritrosit yang baru. Sisa hem lainnya akan diubah menjadi bilirubin (pigmen berwarna kuning), dan biliverdin, yang berwarna kehijau-hijauan (Safarianti et al., 2018).

2.5.1.5 Gambaran Eritrosit pada Penderita Diabetes Melitus



Gambar 8. Gangguan Struktur Eritrosit pada Pasien Diabetes (Sumber: Wang dkk., 2021)

Hiperglikemia pada diabetes melitus dapat memicu terjadinya autooksidasi glukosa, glikasi protein, serta aktivasi jalur metabolisme polioliol yang secara bersama-sama mempercepat pembentukan senyawa spesies oksigen reaktif (*Reactive Oxygen Spesies/ROS*). Peningkatan ROS ini menyebabkan terjadinya perubahan pada lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan, termasuk eritrosit. Perubahan

molekuler ini menimbulkan ketidakseimbangan antara sistem pertahanan antioksidan dan peningkatan produksi radikal bebas, yang selanjutnya memicu kerusakan oksidatif atau stres oksidatif (Setiawan & Eko, 2005).

Eritrosit merupakan sel yang berperan penting dalam mengonsumsi glukosa dan menggunakan transporter glukosa 1 (GLUT1) untuk memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel secara independen dari insulin berdasarkan gradien konsentrasi. Peningkatan kadar glukosa darah menyebabkan peningkatan jumlah glukosa yang masuk ke dalam eritrosit, sehingga mempercepat proses metabolisme glukosa di dalam sel. Karena eritrosit tidak memiliki mitokondria, glikolisis menjadi satu-satunya sumber energi utama. Adenosin trifosfat (ATP) yang dihasilkan melalui proses glikolisis berperan penting dalam menjaga fungsi fisiologis eritrosit, termasuk pertukaran ion dan transmembran lipid serta kemampuan mempertahankan eritrosit (Bali & Thomas, 2001).

Pada pasien diabetes melitus, terjadi perubahan pada laju penyerapan glukosa, aktivitas enzim, serta produksi dan pemanfaatan metabolit dan perantara ATP dalam eritrosit (Radosinska & Vrbjar, 2016; Mali dkk., 2016; Garg dkk., 2014; Zhang dkk., 2018; Burns & Manda, 2017; Porter-Turner dkk., 2016). Peningkatan metabolisme glukosa di dalam eritrosit dapat membantu menurunkan kelebihan glukosa darah dan mengurangi pembentukan produk akhir glikosilasi.

Di sisi lain, peningkatan aliran glukosa juga dapat meningkatkan produksi NADPH melalui jalur pentosa fosfat yang berperan dalam menekan stres oksidatif pada eritrosit (Bravi et al., 2006). Namun, apabila kelebihan glukosa memasuki jalur poliol, aktivasi jalur poliol yang dimediasi oleh enzim aldosa reduktase berhubungan erat dengan terjadinya komplikasi diabetes (Tomlinson et al., 1992). Pada jalur ini, glukosa direduksi menjadi sorbitol dan selanjutnya dioksidasi menjadi fruktosa, sehingga terjadi akumulasi sorbitol dan fruktosa di dalam eritrosit (Peterson et al., 1986). Aktivitas aldose reduktase yang meningkat serta tingginya kadar sorbitol dilaporkan berperan penting dalam patogenesis komplikasi diabetes, termasuk neuropati otonom pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Gupta et al., 2014). Selain itu, eritrosit juga berperan dalam produksi nitric oxide (NO) yang berfungsi mempertahankan deformabilitas sel dan melancarkan aliran darah di mikrosirkulasi. Penurunan bioavailabilitas NO pada eritrosit pasien diabetes menyebabkan berkurangnya deformabilitas serta meningkatkan adhesi eritrosit, yang pada akhirnya mengganggu mikrosirkulasi (Bakhtiari et al., 2012; Contreras-Zentella et al., 2019). Perubahan berbagai metabolit di dalam eritrosit tersebut berkontribusi terhadap terjadinya komplikasi diabetes yang berhubungan dengan stres oksidatif.

Stres oksidatif pada eritrosit didefinisikan sebagai kondisi ketidakseimbangan antara sistem oksidan dan antioksidan yang mengarah pada dominasi proses oksidatif. Dalam keadaan hiperglikemia, autooksidasi glukosa merupakan salah satu mekanisme utama pembentukan radikal bebas di dalam eritrosit. Pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (AGEs) melalui glikasi protein non-enzimatik dan lipid oleh glukosa dan fruktosa yang berlebih berperan sebagai oksidan yang menurunkan deformabilitas eritrosit melalui aktivasi berbagai jalur pensinyalan penghasil ROS. Diabetes melitus juga sering disertai dislipidemia, di mana kadar glutathione (GSH) pada pasien dilaporkan menurun hingga sekitar 30% dibandingkan individu sehat, sementara tingkat peroksidasi lipid dapat meningkat hingga dua kali lipat (Bissinger et al., 2018). Hiperglikemia juga menurunkan kapasitas antioksidan dengan mengurangi kadar vitamin E, GSH, katalase, dan superoksida dismutase (SOD) (Contreras-Zentella et al., 2019), sehingga pasien diabetes menunjukkan tingkat stres oksidatif yang tinggi dengan kapasitas antioksidan eritrosit yang menurun (Maritim et al., 2003).

Eritrosit sangat rentan terhadap stres oksidatif dan oksidasi protein struktural seperti protein membran dan sitoskeleton serta protein fungsional seperti enzim dapat secara signifikan mempengaruhi fungsi eritrosit (Pandey & Rizvi, 2010). Kerusakan akibat stres oksidatif menyebabkan deformabilitas eritrosit, sehingga menghambat

kemampuan eritrosit melewati pembuluh mikro dan berperan penting dalam terjadinya komplikasi mikrovaskular diabetes. Pada pasien diabetes, peningkatan jumlah eritrosit dengan bentuk abnormal berkorelasi dengan lama menderita penyakit dan kadar glukosa darah pasien. Meningkatnya poikilositosis atau variasi bentuk eritrosit yang abnormal menunjukkan terganggunya fleksibilitas membran eritrosit akibat hiperglikemia dan stres oksidatif kronis. Perubahan morfologi ini juga diduga berkontribusi pada peningkatan viskositas darah pasien DM. Oleh karena itu, peningkatan kapasitas antioksidan serta perbaikan struktur dan fungsi eritrosit dipandang sebagai pendekatan potensial dalam pencegahan dan penatalaksanaan komplikasi diabetes melitus.

2.5.2 Pemeriksaan Hitung Jumlah Eritrosit

Pemeriksaan hitung jumlah eritrosit merupakan salah satu parameter hematologi yang berfungsi guna membantu menegakkan diagnosis, menyusun diagnosis banding, memantau perkembangan penyakit, menilai tingkat keparahan, dan menentukan prognosis pasien (Wirawan, 2011). Pemeriksaan ini mengukur jumlah eritrosit dalam 1 μL darah dan sering digunakan sebagai tes skrining untuk mendeteksi adanya anemia maupun polisitemia. Nilai normal eritrosit yaitu 4,5-6,0 juta/ μl . Penghitungan eritrosit dapat dilakukan secara manual ataupun dengan alat otomatis. Saat ini, metode otomatis lebih banyak digunakan, meskipun metode manual masih dijumpai pada laboratorium kecil (Pandit, 2015).

Pada metode manual, penghitungan eritrosit dilakukan dengan bantuan mikroskop, namun prosesnya membutuhkan waktu yang cukup lama dan rumit. Selain itu, akurasi hasil pemeriksaan juga dapat dipengaruhi oleh faktor subjektif, seperti pengalaman, keterampilan, serta tingkat kelelahan analis, terutama ketika sampel dalam jumlah besar. Penggunaan metode otomatis menjadi alternatif untuk mengatasi kendala tersebut karena mampu memberikan hasil yang lebih cepat, praktis, dan efisien (Pandit, 2015).

2.5.2.1 Penurunan dan Peningkatan Jumlah Eritrosit

1. Peningkatan Jumlah Eritrosit

Peningkatan jumlah eritrosit dapat terjadi pada kondisi seperti polisitemia vera, penyakit kardiovaskuler, dan penduduk yang tinggal di dataran tinggi (Riswanto, 2013). Namun, tidak semua kenaikan eritrosit disebabkan oleh meningkatnya produksi eritropoietin. Salah satu contohnya adalah polisitemia relatif, yaitu keadaan ketika hematokrit tampak lebih tinggi karena menurunnya volume plasma sementara jumlah eritrosit sebenarnya tetap. Penurunan volume plasma ini dapat terjadi pada kondisi dehidrasi, misalnya karena diare atau luka bakar, sehingga dapat memicu peningkatan hematokrit (Kiswari, 2014).

2. Penurunan Jumlah Eritrosit

Jumlah eritrosit yang menurun dapat dijumpai pada berbagai kondisi, seperti anemia, hemolisis yang meningkat,

perdarahan, trauma, leukemia, infeksi kronis, myeloma multiple, pemberian cairan intravena yang berlebihan, gagal ginjal kronis, kehamilan, dehidrasi berat, defisiensi vitamin, malnutrisi, infeksi parasit, dan gangguan sistem endokrin, serta intoksikasi (Riswanto, 2013).

2.5.3 Pemeriksaan Indeks Eritrosit

Penetapan nilai indeks eritrosit termasuk dalam pemeriksaan hematologi lengkap yang dilakukan menggunakan hematology analyzer. Indeks eritrosit adalah batasan untuk ukuran dan isi hemoglobin eritrosit. Indeks ini terdiri atas *Mean Corpuscular Volume* (MCV) yang menunjukkan ukuran eritrosit dalam satuan femtoliter (fL), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) yang mengukur jumlah hemoglobin per sel darah merah dan dinyatakan dalam satuan pikogram (pg) serta *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) yang menunjukkan konsentrasi hemoglobin per satuan volume sel dan dinyatakan dengan satuan persen (%). Berbeda dengan MCV, MCHC menghubungkan kadar hemoglobin dengan volume sel. Indeks eritrosit yang dapat dihitung jika nilai hemoglobin, hematokrit dan jumlah eritrosit diketahui.

Indeks eritrosit ini dihitung dari hasil pemeriksaan jumlah eritrosit, kadar hemoglobin dan nilai hematokrit serta digunakan secara luas dalam mengklasifikasikan anemia atau sebagai penunjang dalam membedakan berbagai macam anemia (Aini, 2021).

2.5.3.1 Mean Corpuscular Volume (MCV)

Mean Corpuscular Volume (MCV) adalah salah satu pemeriksaan yang berguna untuk mengetahui volume rata-rata sel eritrosit yang dilaporkan dengan satuan femtoliter. Berikut adalah rumus perhitungan untuk menentukan nilai MCV:

$$\text{MCV} = \frac{\text{Nilai Hematokrit (\%)}}{\text{Jumlah Eritrosit (juta/\mu\text{L})}} \times 10$$

Nilai MCV dianggap normal jika berada pada kisaran 82–100 fL. Pada anemia mikrositik, nilai MCV umumnya kurang dari 80 fL, sedangkan pada anemia makrositik, nilai MCV biasanya lebih dari 100 fL (Aliviameita & Puspitasari, 2024).

2.5.3.2 Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)

Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) adalah salah satu pemeriksaan yang berfungsi untuk mengetahui jumlah/berat hemoglobin disetiap sel eritrosit dan dilaporkan dengan satuan pikogram (1pg = 10⁻¹²g). Nilai MCH dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{MCH} = \frac{\text{Nilai Hemoglobin (g/dL)}}{\text{Jumlah Eritrosit (juta/\mu\text{L})}} \times 10$$

Nilai normal dari MCH adalah 27-32 pg. Jika dibawah 27 pg maka bisa ditemui pada anemia mikrositik hipokrom, dan apabila nilainya diatas 34 pg biasanya terdapat pada anemia makrositik, hal ini karena eritrosit makrositik mempunyai ukuran lebih dari normal dan akan membawa banyak hemoglobin (Aliviameita & Puspitasari, 2024).

2.5.3.3 Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)

Mean Cospuscular Hemoglobin Concenctration (MCHC) adalah salah satu pemeriksaan untuk mengetahui kadar rata-rata konsentrasi hemoglobin dari eritrosit. Satuan hasil MCHC dinyatakan dalam bentuk persen (%). Perhitungan nilai MCHC dapat dihitung dengan rumus:

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Nilai Hemoglobin (g/dL)}}{\text{Hematokrit (\%)}} \times 100\%$$

Nilai normal MCHC berkisar antara 31–35%. Apabila MCHC kurang dari 31%, hal ini menandakan eritrosit bersifat hipokromik. Sebaliknya, jika MCHC melebihi 35%, eritrosit menjadi hiperkromik dan berbentuk mikrosferosit, yang menunjukkan volume sel lebih kecil dari normal namun kandungan hemoglobinnya relatif tinggi (Aliviameita & Puspitasari, 2024).

2.6 Penundaan Sampel

Penundaan pemeriksaan sampel merupakan salah satu faktor penting yang harus diperhatikan dalam menjaga kualitas hasil laboratorium. Keterlambatan pemeriksaan dapat menurunkan kualitas sampel karena terjadi perubahan kadar analit maupun kondisi fisik sampel (WHO, 2002). Apabila spesimen tidak langsung diperiksa, sampel dapat disimpan dengan memperhatikan jenis pemeriksaan yang akan dilakukan. Setiap jenis spesimen memiliki persyaratan penyimpanan yang berbeda-beda sehingga perlu memperhatikan jenis spesimen, antikoagulan yang digunakan, wadah penampung, serta stabilitasnya. Spesimen dapat disimpan pada suhu kamar, 2–8°C (lemari es),

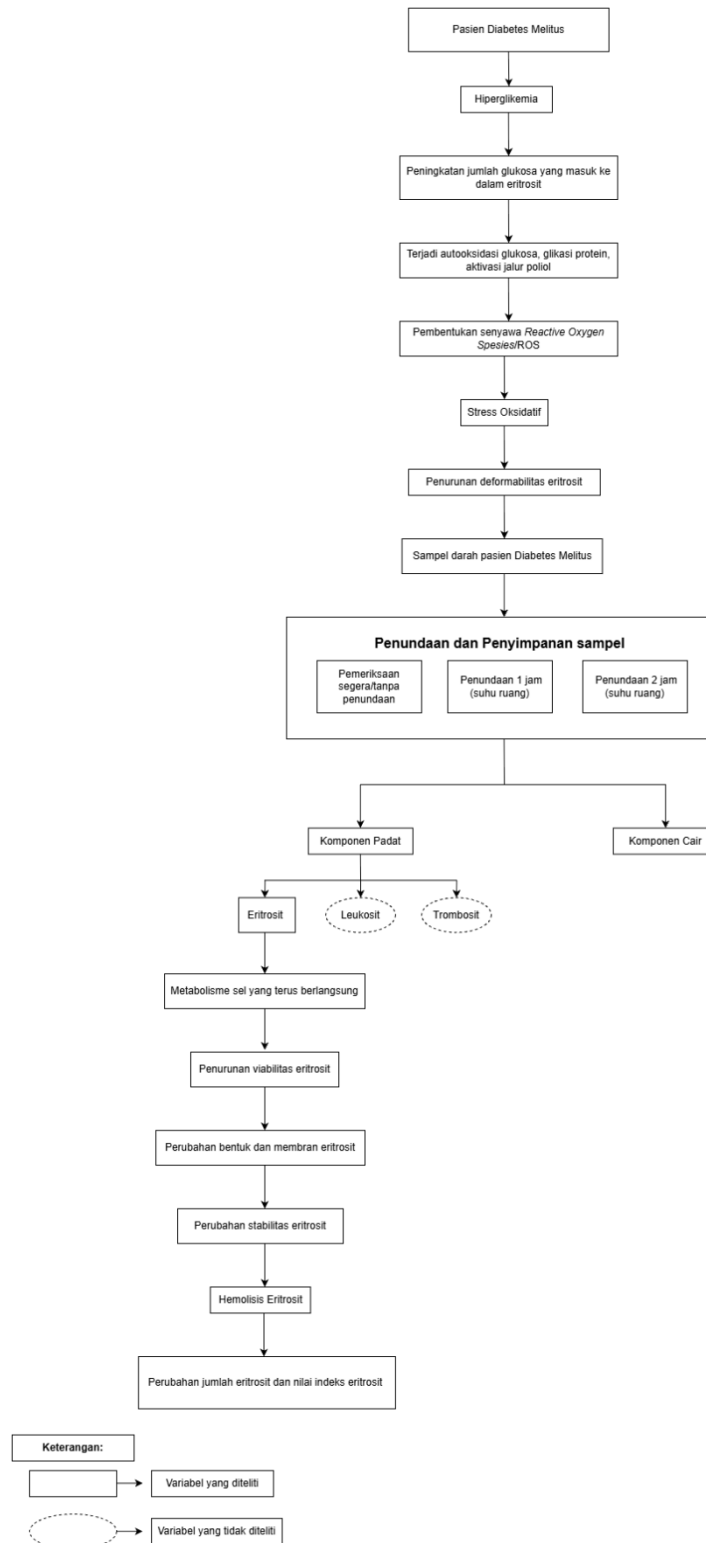
-20°C, -70°C, atau -120°C (dibekukan, namun tidak boleh terjadi pembekuan dan pencairan ulang), serta dapat ditambahkan bahan pengawet.

Meskipun penyimpanan dapat dilakukan, penundaan pemeriksaan sampel darah dengan antikoagulan EDTA yang terlalu lama pada suhu ruang dapat menyebabkan perubahan pada eritrosit, termasuk pecahnya membran sel (hemolisis), sehingga hemoglobin dapat keluar ke plasma (Bontang, 2012). Selain itu, darah merupakan jaringan hidup yang terus mengalami perubahan fisiologis setelah dikeluarkan dari tubuh. Jika penundaan melebihi dua jam, eritrosit cenderung membengkak, sehingga secara artifisial akan meningkatkan nilai hematokrit dan MCV, sedangkan MCHC menurun (Muslim, 2015). Perubahan pada indeks eritrosit ini sangat penting secara klinis, karena MCV, MCH, dan MCHC memberikan informasi mengenai ukuran, bentuk, dan kandungan hemoglobin dalam sel darah merah, yang diperlukan untuk menilai kelainan darah lainnya (Susanto et al., 2022).

Penundaan pemeriksaan bisa terjadi karena berbagai faktor, seperti kebiasaan mengumpulkan sampel terlebih dahulu sebelum dibawa ke laboratorium, jumlah sampel yang banyak sehingga terjadi antrean, pengulangan pemeriksaan, kerusakan atau kalibrasi alat, serta kendala teknis lain seperti pemadaman listrik atau pergantian jam kerja (Bontang, 2012).

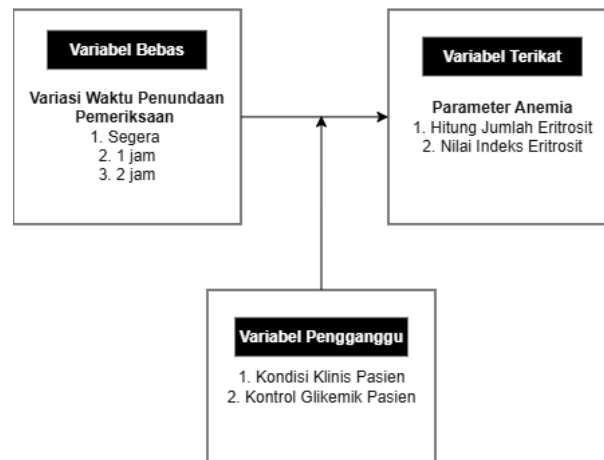
Dengan demikian, penundaan sampel dan penyimpanan darah dapat menimbulkan perubahan fisik dan kimia pada eritrosit, memengaruhi hasil pemeriksaan hematologi, serta berpotensi mengganggu akurasi diagnosis klinis dan keputusan penatalaksanaan pasien.

B. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka Konsep

D. Hipotesis Penelitian

Ada pengaruh penundaan *whole blood* selama 1 jam dan 2 jam terhadap hasil parameter anemia khususnya jumlah dan nilai indeks eritrosit pada pasien diabetes melitus.