

**GAMBARAN *Prothrombin Time (PT)* dan *Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)* PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS**

**NIKMA
N121 09 566**



**PROGRAM KONSENTRASI
TEKNOLOGI LABORATORIUM KESEHATAN
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

GAMBARAN *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) PADA PENDERITA DIABETES MELITUS



**PROGRAM KONSENTRASI
TEKNOLOGI LABORATORIUM KESEHATAN
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**GAMBARAN PROTHROMBIN TIME (PT) DAN ACTIVATED PARTIAL
THROMBOPLASTIN TIME (APTT) PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS**

NIKMA

N121 00 566

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Dr. Agnes Lidjaja, M.Kes., Apt

NIP. 19570326 198512 2 001

Pembimbing Pertama,

Pembimbing Kedua,

dr. Nurhayana Sennang, M. Kes., SP.PK

NIP. 19751021 200212 2 001

Drs.H. Syaharuddin Kasim, M.Si., Apt

NIP.19630801 1999003 1001

Pada tanggal, Juli 2013

PENGESAHAN
GAMBARAN PROTHROMBIN TIME (PT) DAN ACTIVATED
PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME (APTT) PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS

Oleh:
Nikma
N12109566

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 31 Juli 2013

- Panitia Penguji Skripsi
1. Ketua : Dr.Hj. Sartini, M.Si. Apt.
 2. Sekretaris :Yusnita Rifai,S.Si.,M.Pharm.,Ph.D.,Apt:.....
 3. Anggota : Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., Apt :.....
 4. Anggota (Ex. Officio) : Dr. Agnes Lidjaja, M.Kes., Apt :.....
 5. Anggota (Ex. Officio) : dr.Nurhayana Sennang,M.Kes.,Sp. PK:.....
 6. Anggota (Ex. Officio) : Drs. H. Syaharuddin Kasim, M.Si, Apt :.....

Mengetahui :
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini adalah karya saya sendiri, tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa pernyataan saya ini tidak benar, maka skripsi ini dan gelar yang diperoleh, batal demi hukum.

Makassar, Agustus 2013
Penyusun,

Nikma

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian mengenai gambaran *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (APTT) pada penderita diabetes melitus di Rumah Sakit Bhayangkara Makassar. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis gambaran hemostasis PT dan APTT pada penderita DM tipe 2. Penelitian ini merupakan studi observasional dengan pendekatan cross sectional menggunakan sampel darah plasma yang telah terisi antikoagulan Na citrate 3.2% yang diambil dari pasien yang telah memenuhi kriteria sampel penelitian. Jumlah sampel sebanyak 30 yang seluruhnya merupakan pasien diabetes mellitus tipe 2, jenis kelamin laki-laki sebanyak 9 pasien (30%) dan jenis kelamin perempuan sebanyak 21 pasien (70%). Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh kesimpulan bahwa terdapat hasil yang bervariasi antara PT dan APTT dengan karakteristik GDS, lama DM, tekanan darah, jenis kelamin, dan umur, serta gambaran nilai PT yang menggambarkan jalur ekstrinsik terhadap DM tipe 2 didapatkan hasil terjadi pemendekan nilai PT sebanyak 6 pasien (20%), normal sebanyak 16 pasien (53,3%) dan pemanjangan sebanyak 8 pasien (26,7%) dan gambaran nilai APTT terhadap DM tipe 2 didapatkan hasil terjadi pemendekan nilai APTT sebanyak 20 pasien (66,7%), normal sebanyak 9 pasien (30%), dan pemanjangan sebanyak 1 pasien (3,3%) yang menggambarkan keadaan hiperkoagulasi pada jalur intrinsik. Adanya hasil yang bervariasi tersebut dipengaruhi oleh tingkat lama pengobatan. Pada pasien DM tipe 2 jumlah status peningkatan koagulasi PT dan APTT lebih tinggi dari pada kontrol.

ABSTRACT

The study of depiction of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) in patients with diabetes mellitus in hospital of Bhayangkara Makassar has been done. The objective of this study is to analyze the depiction of hemostatis PT and APTT in patients with type 2 diabetes mellitus. This study was an observational study with *cross sectional* approach used blood plasma sample that had been filled anticoagulant natrium citrate 3,2% were taken from patients who have met the criteria of the study sample. The total sample of 30 who are all patients with type 2 diabetes mellitus, consist of 9 (30%) male and 21 (70%) female. Based on the result of study concluded that there were varied results between PT and APTT with random blood glucose characteristic, duration of DM, blood pressure, gender, and age. The depiction of PT value that describes the ekstrinsic pathway of type 2 diabetes showed that there were 6 (20%) patient with shortened of PT value, 16 (53,3%) normal, and 8 (26,7%) with elongated PT value. The description of APTT value in type 2 diabetes mellitus showed that there were 20 (66,7%) patient with shortened of APTT value, 9 (30%) normal, and 1 (3,3%) with elongated APTT value. The varied result were influenced by duration of treatment. The increased of PT and APTT value was higher than control.

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji dan syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat penulis selesaikan. Shalawat dan Salam semoga selalu tercurah kepada tauladanku Nabi besar Muhammad SAW dan keluarganya serta sahabat-sahabat beliau yang mengajarkan iman, Islam dan ilmu sehingga dunia diterangi olehnya.

Banyak kendala yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan skripsi ini. Namun berkat dukungan dan bantuan berbagai pihak, akhirnya penulis dapat melewati kendala-kendala tersebut. Oleh karena itu, penulis menghaturkan banyak terima kasih yang setinggi-tingginya terkhusus kepada :

1. Pembimbing utama Dr. Agnes Lidjaja, M.Kes.,Apt, pembimbing pertama dr. Nurhayana Sennang, M.Kes., Sp. PK, dan pembimbing kedua Drs. H. Syaharuddin Kasim, M.Si, Apt, disela-sela kesibukannya masih bersedia meluangkan waktu dalam memberi petunjuk, perhatian dan kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penulis mulai saat perencanaan penelitian hingga selesainya skripsi ini.
2. Dekan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt, Wakil Dekan I Prof. Dr. Gemini Alam, M.si, Apt, Wakil Dekan II Prof. Dr.rer.nat Marianti A. Manggau, Apt, dan Wakil Dekan III Drs. Abd. Muzakkir Rewa, M.Si.,Apt.

3. Ketua Program Konsentrasi Teknologi Laboratorium Kesehatan Fakultas Farmasi UNHAS Bapak Subehan, M. Pharm. Sc,Ph.D, Apt
4. Kepala Laboratorium Klinik Rumah Sakit Bhayangkara Makassar, beserta staf laboran yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian.
5. Ibu Dr. Sartini M.Si, Apt selaku Penasihat Akademik, terima kasih banyak atas bimbingan dan arahan serta nasehat - nasehat yang diberikan selama menjalani perkuliahan.
6. Seluruh dosen dan staf Fakultas Farmasi dan para dokter Patologi Klinik Universitas Hasanuddin secara khusus Ibu Dra. Christiana Lethe, M.Si, terima kasih atas perhatian dan dorongan serta semangat yang diberikan.
7. Limpahan rasa hormat dan bakti serta doa penulis persembahkan khusus kepada kedua orang tua tercinta, Ayahanda Drs. Usama dan Ibunda Dra. Mastiha. Terima kasih telah membesarkan dan mendidik penulis dengan segenap kasih sayang serta doa yang senantiasa dipanjatkan menyertai penulis dalam menjalani kehidupan.
8. Adikku Muh Syafaat Habib, keluarga di BTP dan di Antang, serta buat Kaka Sepupuku Arfandi yang selama ini dengan sabar menemaniku serta memberikan motivasi serta doanya.
9. Sahabat Spir09raph dan Ginggo Farmasi 09, kanda-kandaku dan adik-adikku Farmasi TLK, terspesial buat sahabatku Ka Susi, Riska Noviany R, Yanti Sunaidi, Fenti Adonia T, Rabiatul Adawiyah P,

Fatimah Muchtar, Fauziah Anugrah, Andi Sri Gusnita, Vivi Suamole, Hasrullah, dan Abdul Kadir , terimah kasih telah memberikan warna tersendiri, menemaniku selama ini menuntut ilmu di Fakultas Farmasi.

10. Teman-teman KKN UNHAS ANGKATAN 82 Kabupaten Pinrang, Kecamatan Batulappa, terimah kasih atas doa dan dukungannya, Nikma sayang kalian.
11. Teman-teman pondok Alam Sejati dan Pondok Fiqih Indah, terimah kasih juga atas doa dan dukungannya.
12. Buat dr irfan, Enceng, ka Haris, ka Sabir, Ka Ana, Ka Susi, Ka Bang, Ka Adi, Ka Yondri, Ka Tesa, Riska, Fenti, Yanti dan Ka Uca yang selama ini turut berperan dalam membantu saya menyelesaikan skripsi, terima kasih buat sumbangan ide-ide dan masukannya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, banyak kekurangan dan kelemahan. Di dunia tak ada satupun yang sempurna karena kesempurnaan hanya milik-Nya. Maka dari itu saran dan kritik membangun sangat penulis harapkan guna tambahan wawasan agar dalam pengerjaan penelitian selanjutnya dapat lebih baik.

Akhirnya semoga karya kecil ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang farmasi, amin.

Makassar, Juli 2013

Nikma

DAFTAR ISI

halaman

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENUNJUK SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Mekanisme Hemostasis.....	5
II.1.1 Jalur Intrinsik	11
II.1.2 Jalur Ekstrinsik	12
II.1.3 Jalur Bersama	12
II.2 Patofisiologi Trombosis.....	14
II.3 Diabetes Melitus Tipe II (DM Tipe II)	16
II.3.1 Definisi.....	16
II.3.2 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe II.....	18
II.3.2.1 Resistensi Insulin.....	18
II.3.2.2 Mekanisme Seluler Pada Kondisi Resistensi Insulin	19
II.3.2.3 Gangguan Sekresi Insulin.....	21
II.3.3 Diagnosa	22
II.4 Gangguan Hemostasis Pada DM	24
II.5 Pemeriksaan Penyaring Hemostasis.....	30
II.5.1 Prothrombin Time (PT)	31
II.5.1.1 Mekanisme Kerja Jalur Eksrinsik dan Bersama..	32
II.5.1.2 Cara Pemeriksaan	32
II.5.2 Activated Partial Thromboplastin Time (APTT).....	32
II.5.2.1 Mekanisme Kerja Jalur Intrinsik dan Bersama....	33
II.5.2.2 Cara Pemeriksaan	34
BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN	35
III.1 Jenis dan Desain Penelitian	35
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian	35
III.3 Populasi Penelitian	35
III.4 Sampel Penelitian.....	35
III.5 Kriteria Sampel	36

III.5.1 Kriteria Inklusi	36
III.5.2 Kriteria Eksklusi	37
III.6 Definisi Operasional	37
III.7 Kerangka Konsep	38
III.8 Alat dan Bahan Penelitian	38
III.8.1 Alat Penelitian	38
III.8.2 Bahan Penelitian	38
III.9 Prosedur Kerja.....	39
III.9.1 Pengambilan Spesimen Darah	39
III.9.2 Prosedur Kerja Pemeriksaan PT dan APTT	39
III.10 Interpretasi Hasil	40
III.11 Analisis Data.....	40
III.12 Etika Penelitian	40
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	42
IV.1 Hasil Penelitian	42
IV.2 Pembahasan	54
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	66
V.1 Kesimpulan	66
V.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN-LAMPIRAN	68

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Deskripsi Berdasarkan Karakteristik RS Bhayangkara	42
2. Frekuensi Pasien Berdasarkan Karakteristik RS Bhayangkara	43
3. Rata-rata GDS, TD, APTT, PT dan INR pada Penderita DM.....	44
4. Frekuensi Nilai PT dan APTT berdasarkan karakteristik	46
5. Perbandingan PT dan APTT antara pasien DM dan Kontrol.....	51
6. Hubungan antara lama DM dengan APTT.....	53
7. Hubungan antara lama DM dengan PT	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Sistem koagulasi dan fibrinolisis	13
2. Struktur fibrin normal dan glikemik	29
3. Diagram batang frekuensi PT dan APTT pada DM tipe 2.....	52
4. Diagram batang frekuensi PT dan APTT pada kontrol	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Tabel Hasil Penelitian	71
2. Skema Kerja	73
3. Hasil Statistika	74
4. Gambar Hasil Penelitian	83

DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti
%	Persen
≥	Lebih besar sama dengan
<	Kurang dari
>	Lebih dari
±	Kurang lebih
ADA	American Diabetes Association
ADP	<i>Adenosin Diphosphate</i>
ATP	Adenosin Triphosphate
AHF	<i>Antihemophilic Factor</i>
APTT	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
BM	Berat Molekul
Ca	Kalsium
DM	Diabetes Melitus
FDP	<i>Fibrinogen Degradation Product</i>
G6P	Glukosa-6-Fosfat
GIP	Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HMWK	<i>High Molecular Weight Kininogen</i>
Na	Natrium

BAB I

PENDAHULUAN

Menurut American Diabetes Association (ADA) 2005, Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (1).

Telah lama diketahui bahwa pada penderita diabetes melitus, terutama DM tipe 2, terdapat keadaan yang disebut protrombotik, dimana lebih mudah timbul trombosis dibandingkan keadaan fisiologi normal. Kondisi protrombotik menunjukkan adanya abnormalitas baik pada aktivasi trombosis maupun fibrinolisis. Salah satu penyebab dari kedua abnormalitas tersebut adalah resistensi insulin, hiperglikemia dan inflamasi (2).

Berbagai penelitian eksperimental dan observasional telah membuktikan bahwa hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resistensi insulin yang terjadi secara berkepanjangan dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dan mengurangi aktivitas antikoagulasi dari sistem hemostasis. Perubahan keseimbangan hemostasis ini menyebabkan penderita DM berada dalam keadaan hiperkoagulasi (3).

Tujuan sistem koagulasi adalah menghasilkan enzim serin protease aktif, yaitu trombin, yang pada gilirannya bekerja secara selektif pada protein plasma larut, yaitu fibrinogen, untuk mengubahnya menjadi fibrin yang tidak larut. Fibrin adalah produk akhir koagulasi merupakan protein

tak larut yang dibentuk dari fibrinogen oleh kegiatan proteolitik trombin selama pembekuan darah yang dapat dilihat dan merupakan suatu protein gelatinosa yang mudah dikenali di jaringan atau tabung reaksi (4).

Hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resistensi insulin telah terbukti dalam berbagai penelitian dapat menimbulkan perubahan terhadap berbagai komponen yang berperan pada faal hemostasis. Penderita diabetes dilaporkan memiliki trombosit yang hipersensitif terhadap rangsangan agregasi, terjadi peningkatan dari kadar fibrinogen dan faktor Von Willebrand, meningkatnya aktivitas faktor VII dan faktor VIII, peningkatan kadar *Plasminogen Activator Inhibitor - 1* (PAI-1), penurunan kadar *Tissue Plasminogen Activator* (tPA) dan kadar *Prostaksiklin* (PGI₂) (5).

Perubahan yang terjadi pada berbagai faktor tersebut menyebabkan peningkatan aktivitas koagulasi dan penurunan aktivitas fibrinolisis, sehingga penderita diabetes mengalami keadaan hiperkoagulasi dimana darah lebih mudah membeku atau mengalami trombosis dibandingkan dengan keadaan fisiologi normal (5).

Trombosis adalah suatu keadaan terjadi pembentukan massa abnormal yang berasal dari komponen-komponen darah di dalam sistem peredaran darah (3). Proses dimulai dari endotel yang mengalami kerusakan dimana terjadi aktivasi trombosit pada dinding pembuluh darah (6). Terjadilah trombus yaitu trombosit yang diikat oleh serat-serat fibrin

dan beberapa sel darah merah. Keadaan tersebut seringkali menyebabkan cacat atau kematian bagi penderitanya (7).

Adanya gangguan hemostatis yaitu peningkatan faktor koagulasi pada penderita DM dapat dilakukan pemeriksaan laboratorium *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) (8).

Pemeriksaan PT ini digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu faktor VII (*Pronconvertin / Stable factor*), X (*Stuart factor*), V (*Proaccelerin / Labile factor*), II (*prothrombin*) dan I (*fibrinogen*). Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan dengan penambahan reagen tromboplastin jaringan dan ion kalsium ke dalam plasma yang dinkubasi pada suhu 37°C (7).

Pemeriksaan APTT ini digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur intrinsik dan jalur bersama yaitu faktor pembekuan XII (*Hageman factor*), prekalkren, kininogen, XI (*Plasma Thromboplastin Antecedent/PTA*), IX (*Plasma Thromboplastin Component/PTA*), VIII (*Antihemophilic factor* (AHF)), X, V, protrombin dan fibrinogen. Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila ke dalam plasma ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan aktivator serta ion kalsium pada suhu 37°C . Reagen tromboplastin parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti *platelet factor 3* (7).

Berdasarkan uraian yang dikemukakan, maka rumusan masalah yang timbul adalah bagaimana gambaran PT dan APTT pada penderita DM?

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis gambaran hemostasis PT dan APTT pada penderita DM.

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pihak medis untuk menambah informasi tentang gambaran PT dan APTT pada penderita DM.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Mekanisme Hemostatis

Hemostasis berasal dari kata haima (darah) dan stasis (berhenti), hemostasis adalah usaha tubuh agar tidak kehilangan darah terlalu banyak bila terjadi luka pada pembuluh darah dan darah tetap cair serta mengalir dengan lancar (2). Faal hemostasis adalah suatu fungsi tubuh yang bertujuan untuk mempertahankan keenceran darah sehingga darah tetap mengalir dalam pembuluh darah dan menutup kerusakan dinding pembuluh darah sehingga mengurangi kehilangan darah pada saat terjadinya kerusakan pembuluh darah (3). Bilamana terdapat luka pada pembuluh darah, aliran darah ke pembuluh darah yang terluka berkurang. Trombosit akan berkelompok dan melekat pada bagian pembuluh darah yang terluka untuk membentuk sumbat trombosit (4). Faktor bekuan yang telah diaktivasi akan membentuk benang-benang fibrin yang akan membuat sumbat trombosit menjadi non permeabel sehingga perdarahan dapat dihentikan (6). Hemostasis melibatkan kerja sama terpadu antara beberapa sistem fisiologik yang saling berkaitan (10).

Sistem hemostasis dipertahankan oleh interaksi antara sel endotel, protein koagulasi, dan trombosit sebagai tiga unsur utama untuk menjaga fluiditas darah pada keadaan normal. Pada keadaan cedera, ketiga unsur utama tersebut bekerjasama dalam sistem koagulasi. Sel endotel merupakan lapisan dalam pembuluh darah yang non trombogenik. Fungsi

sel endotel dalam sistem hemostasis antara lain mensintesis *tissue factor* (TF), tempat penyimpanan faktor von Willebrand, berperan pada sistem fibrinolisis dengan menghasilkan *plasminogen activator inhibitor* (PAI-I) dan memiliki reseptor *thrombomodulin*. Apabila PAI-I berikatan dengan *thrombin* dapat mengaktifasi *thrombin activatable fibrinolytic inhibitor* (TAFI), dan berperan pada sistem antikoagulan dengan menghasilkan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), *tissue plasminogen activator* (tPA), *prostacyclin* (PGI₂), mengaktifasi protein C (7). Pada permukaan sel endotel terdapat *heparin-like material* yang merupakan kofaktor antitrombin. Trombosit merupakan sel yang sangat berperan pada proses koagulasi. Trombosit berinteraksi dengan komponen matriks ekstrasel disaat terjadinya cedera sehingga terbentuk *platelet plug* sebagai penutup lesi pembuluh darah. Trombosit yang teraktivasi juga menghasilkan berbagai agonis trombosit yang memperantarai kontraksi otot polos sehingga terjadi vasokonstriksi (13).

Pembuluh darah yang normal dilapisi oleh sel endotel. Sel endotel yang utuh bersifat antikoagulan dengan menghasilkan inhibitor trombosit (*nitrogen oksida, prostasiklin, ADP-ase*), inhibitor bekuan darah/lisis (trombomodulin, heparan, *tissue plasminogen activator, urokinase plasminogen aktivator*, inhibitor jalur faktor jaringan) (11). Jika lapisan endotel rusak, maka jaringan ikat dibawah endotel seperti serat kolagen, serat elastin dan membrana basalis terbuka, sehingga dimulainya aktivasi trombosit (adesi, agregasi sehingga terjadi sumbat trombosit) (12).

Endotel pembuluh darah yang tidak utuh akan bersifat prokoagulan dengan menyebabkan vasokonstriksi lokal, menghasilkan faktor koagulasi (tromboplastin, faktor von Willebrand, aktivator dan inhibitor protein C, inhibitor aktivator plasminogen tipe 1), terbukanya jaringan ikat subendotel (serat kolagen, serat elastin dan membran basalis) yang menyebabkan aktivasi dan adhesi trombosit serta mengaktifkan faktor XI dan XII (14).

Trombosit dalam proses hemostasis berperan sebagai penambal kebocoran dalam sistem sirkulasi dengan membentuk sumbat trombosit pada daerah yang mengalami kerusakan. Agar dapat membentuk sumbat trombosit maka trombosit harus mengalami beberapa tahap reaksi yaitu aktivasi trombosit, adhesi trombosit pada daerah yang mengalami kerusakan, agregasi trombosit dan reaksi degranulasi (7). Trombosit akan teraktivasi jika terpapar dengan berbagai protein prokoagulan yang dihasilkan oleh sel endotel yang rusak. Adhesi trombosit ialah suatu proses melekatnya trombosit pada permukaan asing, terutama serat kolagen. Adhesi trombosit terutama tergantung pada protein plasma yang disebut faktor von Willebrand (vWF), yang menjembatani trombosit dengan jaringan subendotel. Agregasi trombosit ialah proses melekatnya trombosit dengan trombosit lain, yang mula-mula dicetuskan oleh ADP yang dikeluarkan oleh trombosit yang melekat pada serat subendotel (12). Selama proses agregasi, trombosit berubah bentuk menjadi bulat disertai pembentukan pseudopodi, yang mengakibatkan granula trombosit akan terkumpul di tengah dan akhirnya trombosit akan melepaskan isi granul

(degranulasi). Pada proses degranulasi, trombosit akan melepaskan berbagai senyawa yang terdapat dalam granula sitoplasma trombosit (serotonin, katekolamin, histamin, ADP, ATP, siklik AMP, ion kalsium dan kalium, faktor trombosit 3 dan 4, B-tromboglobulin, PDGF, plasminogen, fibrinogen, protein plasma, tromboksan A₂). Senyawa-senyawa ini akan menstimulasi aktivasi dan agregasi trombosit lebih lanjut hingga menghasilkan sumbat trombosit yang stabil, mengaktifkan membran fosfolipid dan memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi yang terjadi secara berurutan (15).

Proses pembekuan darah terdiri dari serangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium. Faktor pembekuan beredar dalam darah sebagai prekursor yang akan diubah menjadi enzim bila diaktifkan. Enzim ini akan mengubah prekursor selanjutnya untuk menjadi enzim. Jadi mula-mula faktor pembekuan darah bertindak sebagai substrat dan kemudian sebagai enzim (3). Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur intrinsik yang dicetuskan oleh adanya fase kontak dan pembentukan kompleks aktivator F.X. Kemudian jalur ini akan meliputi diaktifkannya F.XII, F.XI, F.IX, F.VIII, High Molecular Weight Kininogen (HMWK), Pre Kallikrein (PK), PF.3 dan ion kalsium. Jalur ekstrinsik terdiri dari reaksi tunggal yaitu dengan adanya ion kalsium, faktor kallikrein dan faktor tromboplastin jaringan oleh karena adanya pembuluh darah yang luka, maka faktor VII akan teraktivasi menjadi faktor VIIa (jalur ekstrinsik), faktor

IXa, PF3, ion Ca (jalur intrinsik) akan mengaktifkan faktor X menjadi Xa, serta melibatkan F.V, PF-3, protrombin dan fibrinogen (7). Rangkaian reaksi koagulasi ini akan membentuk trombin dan mengubah fibrinogen menjadi benang-benang fibrin yang tidak larut. Fibrin sebagai hasil akhir dari proses pembekuan darah akan menstabilkan sumbatan trombosit (12).

Pembekuan darah merupakan proses autokatalitik dimana sejumlah kecil enzim yang terbentuk pada tiap reaksi akan menimbulkan enzim dalam jumlah besar pada reaksi selanjutnya. Oleh karena itu perlu ada mekanisme kontrol untuk mencegah aktivasi dan pemakaian faktor pembekuan darah secara berlebihan yaitu melalui aliran darah, mekanisme pembersihan seluler dan inhibitor alamiah. Aliran darah akan menghilangkan dan mengencerkan faktor pembekuan darah yang aktif dari tempat luka yang selanjutnya faktor pembekuan darah yang aktif ini akan dibersihkan dari sirkulasi darah oleh hati (2). Dalam keadaan normal plasma darah mengandung sejumlah protein yang dapat menghambat enzim proteolitik yang disebut sebagai inhibitor seperti antitrombin, alfa 2 makroglobulin, alfa 1 antitripsin, C1 esterase inhibitor, protein C, protein S. Inhibitor ini berfungsi untuk membatasi reaksi koagulasi agar tidak berlangsung secara berlebihan sehingga pembentukan fibrin hanya terbatas disekitar daerah yang mengalami cedera. Antitrombin akan menghambat aktivitas trombin, F.XIIa, F.XIa, F.Xa, F.IXa, F.VIIa, plasmin dan kalikrein (7). Protein C yang diaktifkan oleh trombin dengan kofaktor

trombomodulin akan memecah F.Va dan F.VIIIa menjadi bentuk yang tidak aktif dengan adanya kofaktor protein S. Alfa 1 antitripsin akan berperan dalam menginaktivkan trombin, F.XIa, kalikrein dan HMWK. C1 inhibitor akan menghambat komponen pertama dari sistem komplemen, F.XIIa, F.XIa dan kalikrein (11).

Fibrinolisis adalah proses penghancuran deposit fibrin, sehingga aliran darah akan terbuka kembali. Sistem fibrinolisis mulai bekerja sesaat setelah terbentuknya bekuan fibrin (2). Deposisi fibrin akan merangsang aktivasi plasminogen menjadi plasmin oleh aktivator plasminogen seperti *tissue plasminogen activator* (t-PA), *urokinase plasminogen activator* (u-PA), F.XIIa dan kallikrein (6). Plasmin yang terbentuk akan memecah fibrinogen dan fibrin menjadi *fibrinogen degradation product* (FDP). Dengan proses ini fibrin yang tidak diperlukan dilarutkan sehingga hambatan terhadap aliran darah dapat dicegah (12). Untuk menghindari terjadinya aktivitas fibrinolisis yang berlebihan, tubuh mempunyai mekanisme kontrol berupa inhibitor aktivator plasminogen (PAI-1) yang akan menginaktivasi t-PA maupun u-PA, dan alfa 2 antiplasmin yang akan menetralkan aktivitas plasmin yang masuk ke sirkulasi (17).

Proses hemostasis yang berlangsung untuk memperbaiki kerusakan pada pembuluh darah dapat dibagi atas beberapa tahapan, yaitu hemostasis primer yang dimulai dengan aktivasi trombosit hingga terbentuknya sumbat trombosit (2). Hemostasis sekunder dimulai dengan aktivasi koagulasi hingga terbentuknya bekuan fibrin yang menggantikan

sumbat trombosit. Hemostasis tersier dimulai dengan diaktifkannya sistem fibrinolisis hingga pembentukan kembali tempat yang luka setelah perdarahan berhenti (12).

Adanya defek pada salah satu atau beberapa komponen yang berperan dalam proses hemostasis ini akan mengganggu keseimbangan hemostasis dan menimbulkan masalah mulai dari perdarahan yang sulit diatasi setelah terjadinya luka sampai pembekuan darah yang tidak pada tempatnya dalam pembuluh darah (11).

Telah lama dikenal sistem koagulasi melalui beberapa jalur yaitu jalur intrinsik, jalur ekstrinsik, dan jalur bersama (7).

II.1. 1 Jalur Intrinsik

Jalur intrinsik yang dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan faktor VIII, faktor IX, faktor X, faktor XI, dan faktor XII. Juga memerlukan prekalikrein dan HMWK, begitu juga ion kalsium dan fosfolipid yang disekresi dari trombosit. Mula-mula jalur intrinsik terjadi apabila prekalikrein, HMWK, faktor XI dan faktor XII terpapar ke permukaan pembuluh darah adalah stimulus primer untuk fase kontak (7).

Jalur intrinsik meliputi fase kontak dan pembentukan kompleks aktivator faktor X. Adanya kontak antara faktor XII dengan permukaan asing seperti serat kolagen akan menyebabkan aktivasi faktor XII menjadi faktor XIIa. Dengan adanya kofaktor High molecular weight kinogen (HMWK), faktor XIIa akan mengubah prekalikrein menjadi kalikrein yang akan meningkatkan aktivasi faktor XII selanjutnya dengan adanya

kofaktor HMWK. Disamping itu kalikrein akan mengaktifkan faktor VII menjadi faktor VIIa pada jalur ekstrinsik, mengaktifkan lasminogen menjadi plasmin pada sistem fibrinolitik, serta mengubah kinogen menjadi kinin. Reaksi selanjutnya pada jalur intrinsik adalah aktivasi faktor XI menjadi faktor XIa oleh faktor XIIa dengan HMWK sebagai kofaktor faktor XIa dengan adanya ion kalsium akan mengubah faktor IX menjadi faktor IXa. Reaksi terakhir pada jalur intrinsik adalah interaksi nonenzimatik antara faktor faktor IXa, *platelet factor 3* (PF 3), faktor VIII, dan ion kalsium membentuk kompleks yang mengaktifkan faktor X. Walaupun faktor IXa dapat mengaktifkan faktor X, tetapi dengan adanya PF 3, faktor VIII, dan ion kalsium maka reaksi ini akan dipercepat (7).

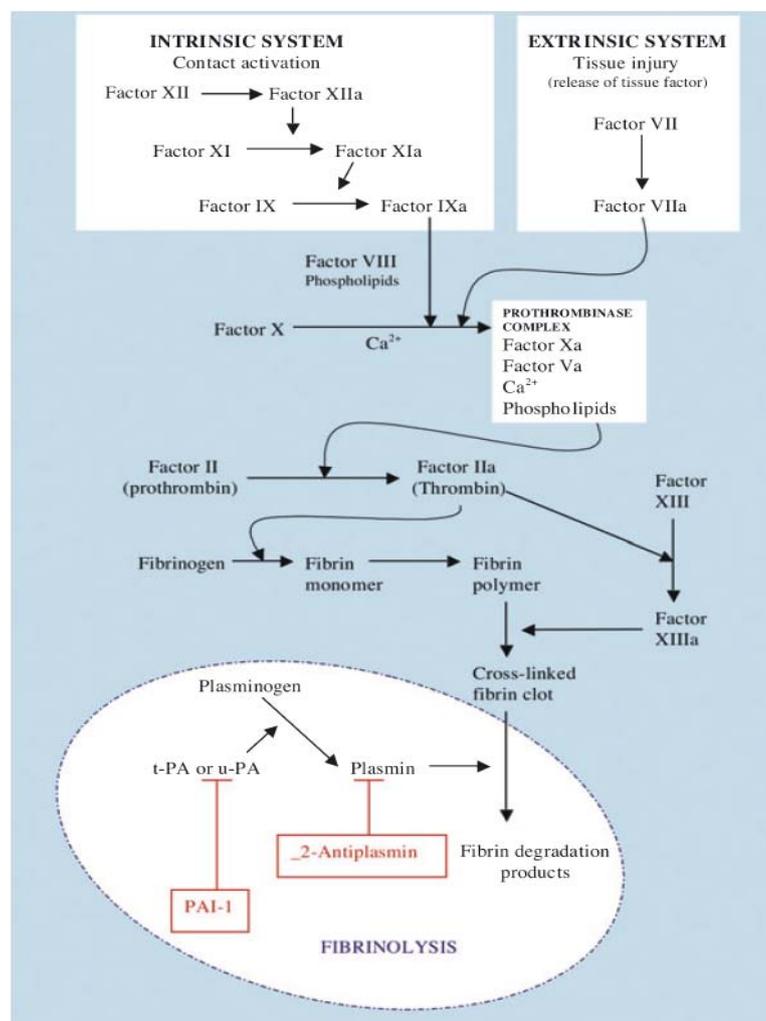
II.1. 2 Jalur Ekstrinsik

Jalur ekstrinsik terdiri dari reaksi tunggal dimana faktor VII akan diaktifkan menjadi faktor VIIa dengan adanya ion kalsium dan tromboplastin jaringan yang dikeluarkan oleh pembuluh darah yang luka. Akhir-akhir ini terbukti bahwa aktivasi faktor faktor VII menjadi faktor VIIa dapat terjadi dengan adanya kalikrein. Hal ini membuktikan adanya hubungan antara jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik . Selanjutnya faktor VIIa yang terbentuk akan mengaktifkan faktor X menjadi faktor Xa (7).

II.1. 3 Jalur Bersama

Jalur bersama meliputi pembentukan prothrombin converting complex (protrombinase), aktivasi protrombin dan pembentukan fibrin. Reaksi pertama pada jalur bersama adalah perubahan faktorr X menjadi

faktor Xa oleh adanya kompleks yang terbentuk pada jalur intrinsik dan atau jalur faktor VIIa dari jalur ekstrinsik. Faktor Xa bersama faktor V, PF 3 dan ion kalsium membentuk prothrombin converting complex yang akan mengubah protrombin menjadi trombin. Pada reaksi selanjutnya trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin untuk selanjutnya mengalami proses fibrinolisis (7).



Gambar 1 Sistem koagulasi dan fibrinolisis (sumber : Grant P J, *Diabetes Mellitus As A Prothrombotic condition*. Volume 262, Journal of Internal Medicine. 2007, Hal : 157-172)

II.2 Patofisiologi Trombosis

Trombosis adalah pembentukan suatu massa abnormal di dalam sistem peredaran darah yang berasal dari komponen-komponen darah (2). Trombosis terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara faktor trombogenik dengan mekanisme proteksi sebagai akibat dari meningkatnya stimulus trombogenik atau penurunan mekanisme proteksi (11). Ada 3 hal yang menjadi penyebab timbulnya trombosis yaitu kelainan endotel pembuluh darah, perubahan aliran darah yang melambat/stasis dan perubahan daya beku darah/hiperkoagulasi (18).

Sel endotel pembuluh darah yang utuh akan melepaskan berbagai senyawa yang bersifat antitrombotik untuk mencegah trombosit menempel pada permukaannya. Sifat non trombogenik ini akan hilang bila endotel mengalami kerusakan/terkelupas karena berkurangnya produksi senyawa antitrombotik dan meningkatnya produksi senyawa protrombotik (2). Berbagai senyawa protrombotik yang dilepaskan ini akan mengaktifkan sistem pembekuan darah dan menyebabkan menurunnya aktifitas fibrinolisis sehingga meningkatkan kecenderungan untuk terjadi trombosis. Bila kerusakan endotel terjadi sekali dan dalam waktu singkat, maka lapisan endotel normal akan terbentuk kembali, proliferasi sel otot polos berkurang dan intima menjadi tipis kembali (7). Bila kerusakan endotel terjadi berulang-ulang dan berlangsung lama, maka proliferasi sel otot polos dan penumpukan jaringan ikat serta lipid berlangsung terus sehingga dinding arteri akan menebal dan terbentuk bercak

aterosklerosis. Bila bercak aterosklerotik ini robek maka jaringan yang bersifat trombogenik akan terpapar dan terjadi pembentukan trombus (19).

Aliran darah yang melambat bahkan stasis akan mengakibatkan gangguan pembersih faktor koagulasi aktif, mencegah bercampurnya faktor koagulasi aktif dengan penghambatnya, mencegah faktor koagulasi aktif dilarutkan oleh darah yang tidak aktif (7). Keadaan ini akan mengakibatkan terjadinya akumulasi faktor-faktor pembekuan yang aktif dan dapat merusak dinding pembuluh darah (11). Perubahan aliran darah ini dapat diakibatkan oleh imobilisasi, obstruksi vena dan meningkatnya viskositas darah (12).

Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara proses aktivasi dan inhibisi sistem pembekuan darah. Kecenderungan trombosis timbul bila aktivasi sistem pembekuan meningkat dan atau aktivitas inhibisi sistem pembekuan menurun (7). Menurut beberapa peneliti, darah penderita trombosis lebih cepat membeku dibandingkan orang normal dan pada penderita-penderita tersebut dijumpai peningkatan kadar berbagai faktor pembekuan terutama fibrinogen, F.V, VII, VIII dan X. Menurut Schafer penyebab lain yang dapat menimbulkan kecenderungan trombosis yaitu defisiensi AT, defisiensi protein C, defisiensi protein S, disfibrinogenemia, defisiensi F.XII dan kelainan struktur plasminogen (15).

II.3. Diabetes Melitus Tipe II (DM Tipe II)

II.3.1. Defenisi

Diabetes melitus tipe II (DM tipe II) ini membentuk 90 - 95% dari semua kasus diabetes, dahulu disebut diabetes melitus non-dependen insulin atau diabetes onset dewasa. Diabetes ini meliputi individu yang memiliki resistensi insulin dan biasanya mengalami defisiensi insulin relatif atau kekurangan insulin pada awalnya dan sepanjang masa hidupnya, individu ini tidak membutuhkan pengobatan insulin untuk bertahan hidup. Ada banyak kemungkinan berbeda yang menyebabkan timbulnya diabetes ini. Walaupun etiologi spesifiknya tidak diketahui, tetapi pada diabetes tipe ini tidak terjadi destruksi sel beta. Kebanyakan pasien yang menderita DM tipe ini mengalami obesitas, dan obesitas dapat menyebabkan beberapa derajat resistensi insulin (20).

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit metabolik multisistem dengan ciri hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Kelainan pada sekresi atau kerja insulin tersebut menyebabkan abnormalitas dalam metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Estimasi prevalensi diabetes mellitus (DM) pada dewasa (usia 20-79 tahun) sebanyak 6,4% atau 285 juta orang pada tahun 2010 dan akan meningkat menjadi 7,7% atau 439 juta orang pada 2030. Prevalensi DM tipe 2 terus meningkat. Pada tahun 2020, jumlah penderita DM tipe 2 diperkirakan akan mencapai 250 orang di seluruh dunia. Indonesia sendiri menempati urutan ke-9 dalam estimasi epidemiologi DM dunia pada tahun

2010 dengan 7 juta kasus dan akan terus naik menjadi peringkat ke-5 pada tahun 2030 dengan 20 juta kasus. Penyakit ini jelas memberikan dampak ekonomi pada penderitanya. Data pada tahun 2005 di Amerika Serikat menyebutkan bahwa diabetes membutuhkan biaya hingga 130 miliar USD, yaitu 92 miliar USD adalah biaya medis langsung dan 40 miliar USD adalah kerugian tidak langsung seperti kecacatan, kehilangan pekerjaan dan kematian (21).

Resistensi insulin berperan penting dalam patogenesis DM tipe 2. Manifestasi klinis dari resistensi insulin, intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia, adalah konsekuensi dari ketidakmampuan insulin untuk merangsang penyerapan glukosa dalam jaringan target insulin, seperti otot dan lemak. GLUT-4 adalah transporter glukosa yang utama. Penelitian pada tikus yang salah satu allele gen GLUT-4 nya dirusak menghasilkan resistensi insulin yang parah (22).

Insulin merupakan hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan sel beta kelenjar pankreas. Insulin dikode oleh lengan pendek kromosom 117 dan disintesa oleh sel β dari islet pancreas Langerhans sebagai proinsulin. Proinsulin disintesa di ribosom-Retikulum Endoplasma kasar dari mRNA sebagai pre-proinsulin. Pre-proinsulin dibentuk melalui sintesa signal peptide (23). Penyusunan proinsulin, yang dimulai dari bagian terminal amino, adalah rantai B peptida C penghubung rantai A. Molekul proinsulin menjalani serangkaian pemecahan peptida tampak spesifik sehingga terbentuk insulin yang matur dan peptida C dalam

jumlah ekuimolar dan disekresikan dari granula sekretorik pada sel beta pankreas (24).

Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel beta, insulin disintesis kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah. Secara fisiologis, regulasi glukosa darah yang baik diatur bersama dengan hormon glukagon yang disekresikan oleh sel alfa kelenjar pankreas (23). Fungsi insulin adalah untuk mengatur kadar normal glukosa darah. Insulin bekerja melalui memperantarai uptake glukosa seluler, regulasi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, serta mendorong pemisahan dan pertumbuhan sel melalui efek mitogenik pada insulin (30).

II.3.2 Patogenesis Diabetes Melitus Tipe II (DM Tipe II)

II.3.2.1 Resistensi insulin

Resistensi insulin didefinisikan sebagai munculnya respon biologis atau gejala klinis akibat meningkatnya kadar insulin. Hal ini sering dikaitkan dengan terganggunya sensitivitas jaringan terhadap insulin yang diperantarai glukosa (23).

Penurunan kemampuan insulin untuk beraksi pada jaringan target perifer (terutama otot dan hati) merupakan ciri yang menonjol pada DM tipe II dan merupakan kombinasi dari kerentanan genetik dan obesitas. Resistensi insulin mengganggu penggunaan glukosa oleh jaringan yang sensitif insulin dan meningkatkan keluaran glukosa hepatic, keduanya menyebabkan hiperglikemia (25).

Pada prinsipnya resistensi insulin dapat terjadi di tingkat reseptor insulin atau di salah satu jalur sinyal pascareseptor. Pada DM tipe II jarang terjadi defek kualitatif dan kuantitatif pada reseptor insulin. Oleh karena itu, resistensi insulin diperkirakan terutama berperan dalam pembentukan sinyal pascareseptor (28).

Polimorfisme pada IRS-1 mungkin berhubungan dengan intoleransi glukosa, meningkatkan kemungkinan bahwa polimorfisme dalam berbagai molekul *postreceptor* dapat menyebabkan resistensi insulin. Patogenesis resistensi insulin saat ini berfokus pada defek sinyal PI-3-kinase, yang menurunkan translokasi GLUT 4 pada membran plasma, diantara kelainan lainnya (25).

II.3.2.2 Mekanisme Seluler pada Kondisi Resistensi Insulin

Diperkirakan bahwa pada tahun 2020 akan ada sekitar 250 juta orang yang terkena diabetes mellitus tipe 2 di seluruh dunia. Meskipun faktor utama yang menyebabkan penyakit ini tidak diketahui, jelas bahwa resistensi insulin memainkan peran utama dalam perkembangannya. Bukti untuk ini berasal dari adanya resistensi insulin 10-20 tahun sebelum timbulnya penyakit, penelitian lintas seksi yang menunjukkan bahwa resistensi insulin adalah penemuan yang konsisten pada pasien dengan diabetes tipe 2, dan studi prospektif menunjukkan bahwa resistensi insulin adalah prediktor terbaik dari apakah seorang individu nantinya akan menjadi diabetes (27).

Secara fisiologis di seluruh tubuh, kerja insulin dipengaruhi oleh peran hormone lain. Insulin bersama growth-hormone (GH) dan IGF-1 mendorong proses metabolic pada saat makan. GH disekresi sebagai respons terhadap peningkatan insulin, sehingga tidak terjadi hipoglikemia akibat insulin. Hormone kontraregulator insulin seperti glucagon, glukokortikoid, dan katekolamin mendorong proses metabolic pada saat puasa. Glukagon menyebabkan proses glikogenolisis, glukoneogenesis, dan ketogenesis. Rasio insulin-glukagon memperlihatkan derajat fosforilasi atau defosforilasi dari enzim-enzim yang berperan dalam sekresi/aktivasi insulin. Katekolamin menyebabkan lipolisis dan glikogenolisis. Sementara glukokortikoid menyebabkan katabolisme otot, glukoneogenesis, dan lipolisis. Sekresi yang berlebihan dari hormone-hormon kontra-insulin akan berakibat resistensi insulin pada beberapa tempat. Resistensi insulin pada kebanyakan tempat dipercaya sebagai manifestasi tingkat seluler dari defek sinyal insulin *post-reseptor*. Mekanisme yang mungkin sebagai penyebab resistensi insulin antara lain mekanisme down-regulasi, defisiensi atau polimorfisme genetic dari fosforilasi tirosine reseptor insulin, protein IRS atau PIP-3 kinase, atau abnormalitas fungsi GLUT 4 yang disebabkan berbagai hal (23).

II.3.2.3 Gangguan Sekresi Insulin

Defek pada sekresi insulin bersifat samar dan secara kuantitatif kurang berarti jika dibandingkan dengan yang terjadi pada DM tipe I. Pada awal perjalanan penyakit DM tipe II, sekresi insulin tampaknya normal dan

kadar insulin plasma tidak berkurang. Namun pola sekresi insulin yang berdenyut dan osilatif lenyap, dan fase pertama sekresi insulin (yang cepat) yang dipicu oleh glukosa menurun (28).

Secara kolektif hal ini dan pengamatan lain mengisyaratkan adanya gangguan sekresi insulin yang tipe II, dan bukan defisiensi sintesa insulin. Namun pada perjalanan penyakit berikutnya, terjadi defisiensi absolut yang ringan sampai sedang, yang lebih ringan dibanding DM tipe I . Penyebab defisiensi insulin pada DM tipe II masih belum sepenuhnya jelas. Berdasarkan data mengenai hewan percobaan dengan DM tipe II, diperkirakan mula-mula resistensi insulin menyebabkan peningkatan kompensatorik massa sel beta dan produksi insulinnya. Pada mereka yang memiliki kerentanan genetik terhadap DM tipe II, kompensasi ini gagal. Pada perjalanan penyakit selanjutnya terjadi kehilangan 20 - 50% sel beta, tetapi jumlah ini belum dapat menyebabkan kegagalan dalam sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa. Namun, tampaknya terjadi gangguan dalam pengenalan glukosa oleh sel beta. Dasar molekuler gangguan sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa ini masih belum dipahami (28).

Mekanisme lain kegagalan sel beta pada DM tipe II dilaporkan berkaitan dengan pengendapan amiloid di islet. Pada 90% pasien DM tipe II ditemukan endapan amiloid pada autopsi. Amilin, komponen utama amiloid yang mengendap ini, secara normal dihasilkan oleh sel beta pankreas dan disekresikan bersama dengan insulin sebagai respons

terhadap pemberian glukosa. Hiperinsulinemia yang disebabkan resistensi insulin pada fase awal DM tipe II menyebabkan peningkatan produksi amilin, yang kemudian mengendap sebagai amiloid di islet. Amiloid yang mengelilingi sel beta mungkin menyebabkan sel beta agak refrakter dalam menerima sinyal glukosa. Yang lebih penting, amiloid bersifat toksik bagi sel beta sehingga mungkin berperan menyebabkan kerusakan sel beta yang ditemukan pada kasus DM tipe II tahap lanjut (28).

II.3.3 Diagnosa

Diagnosis klinik DM umumnya akan dipikirkan bila ada keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Mekanisme poliuria dan polidipsia berkaitan erat. Tingginya kadar glukosa darah menyebabkan dehidrasi berat pada sel tubuh akibat tekanan osmotik, yang menyebabkan cairan dalam sel keluar. Keluarnya glukosa dalam urin akan menimbulkan keadaan diuresis osmotik. Efek keseluruhannya adalah kehilangan cairan yang sangat besar dalam urin. Karena itulah kemudian timbul polidipsia (2). Keluhan lain yang mungkin dikenakan pasien adalah lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada pasien wanita (29). Jika keluhan khas, pemeriksaan glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl juga digunakan untuk patokan diagnosis DM. Untuk kelompok tanpa keluhan khas DM, hasil pemeriksaan glukosa darah yang baru satu kali

saja abnormal, belum cukup kuat untuk menegakkan diagnosis DM. Diperlukan pemastian yang lebih lanjut dengan dengan mendapat sekali lagi angka abnormal, baik kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl, kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl pada hari yang lain, atau dari hasil tes toleransi glukosa oral (TTGO) didapatkan kadar glukosa darah postprandial ≥ 200 mg/dl (30).

Beberapa peneliti menyarankan HbA1C (Hemoglobin A1C) sebagai salah satu uji diagnosa pada diabetes melitus. Walaupun HbA1C memiliki hubungan yang kuat dengan peningkatan glukosa plasma tetapi hubungan antara glukosa darah puasa dengan HbA1C pada individu yang toleransi glukosanya normal atau intoleransi glukosa ringan masih belum jelas dan penggunaan HbA1C dalam diagnosa diabetes melitus tidak dianjurkan (25).

Untuk diagnosis dan klasifikasi ada indeks tambahan yang dapat dibagi atas 2 bagian:

1. Indeks penentuan derajat kerusakan sel beta

Hal ini dapat dinilai dengan pemeriksaan kadar insulin, pro-insulin, dan sekresi peptide penghubung (*C-peptide*). Nilai-nilai "*Glycosilated haemoglobin*" (WHO memakai istilah "*Glyclated haemoglobin*"), nilai derajat glikosilasi dari protein lain dan tingkat gangguan toleransi glukosa juga bermanfaat untuk penilaian kerusakan ini (2).

2. Indeks proses diabetogenik

Untuk penilaian proses diabetogenik pada saat ini telah dapat dilakukan penentuan tipe dan subtipe-HLA; adanya tipe dan titer antibodi dalam sirkulasi yang ditunjukkan untuk pulau-pulau Langerhans (*islet cell antibody*), Anti GAD (*Glutamic Acid Decarboxilase*) dan sel endokrin lainnya adanya *cell-mediated immunity* terhadap pankreas; ditemukannya susunan DNA spesifik pada genom manusia dan ditemukannya penyakit lain pada pankreas dan penyakit endokrin lainnya (2).

II.4 Gangguan Hemostasis Pada Penderita DM

Gangguan pada sistem hemostatik dapat terjadi jauh sebelum DM terdiagnosis. Pada kondisi sindroma metabolik, gangguan sistem hemostatik sering kali sudah terjadi (2). Pasien DM sering disertai sindroma metabolik hipertensi, dislipidemia, obesitas, disfungsi endotel dan faktor protrombotik yang semuanya akan memicu dan memperberat komplikasi kardiovaskuler (11).

Dari penelitian-penelitian diketahui bahwa pada diabetisi terdapat keadaan status hiperkoagulasi yang disebabkan hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resistensi insulin yang mana keadaan-keadaan tersebut dapat mencetuskan terjadinya perubahan dalam faal hemostasis yaitu terjadi peningkatan aktifitas koagulasi dan penurunan aktifitas fibrinolisis (12).

Hiperglikemia juga akan menyebabkan gangguan fungsi – fungsi trombosit, sehingga akan memperbesar kemungkinan terjadinya keadaan prokoagulasi (12).

Perubahan faal hemostasis (keadaan protrombotik) yaitu disebabkan karena adanya resistensi insulin terutama yang terjadi pada pasien DM Tipe 2. Peningkatan fibrinogen serta aktivitas faktor VII, faktor VIII dan Plasminogen Activator inhibitor (PAI)-1 didalam plasma maupun didalam plak aterosklerotik akan menyebabkan penurunan urokinase, kadar tPA dan kadar PGI₂ dan meningkatkan agregasi trombosit. Terjadi juga peningkatan Tromboxan A₄ dan B₂ dan soluble Intercellular Adhesion Molecule (sICAM-1) dan kadar s-E-selectin. Penanda aktivasi koagulasi, seperti trombin-anti-trombin kompleks (TATcs), dijumpai meningkat pada penderita DM tipe 2. Over ekspresi PAI-1 diduga terjadi akibat pengaruh langsung dari insulin dan proinsulin (12).

Gangguan hemostasis ini akan mempermudah terjadinya aktivasi proses hemostasis dan menyebabkan respon koagulasi yang terjadi berlangsung secara berlebihan. Status hiperkoagulasi ini akan menyebabkan diabetisi cenderung untuk mengalami trombosis dibandingkan non diabetisi (3).

Keadaan hiperkoagulasi pada diabetes berhubungan dengan peningkatan produksi faktor jaringan, suatu prokoagulan poten yang dihasilkan oleh sel endotel, serta peningkatan pengaktifan faktor koagulasi plasma seperti faktor VII. Hiperglikemi juga berhubungan dengan

penurunan kadar antikoagulan alamiah seperti antitombin dan protein C, gangguan fungsi fibrinolitik, dan peningkatan produksi PAI-1 (20).

Kelainan tersebut terlihat pada peningkatan viskositas darah dan fibrinogen. Fibrin pada keadaan hiperglikemia akan mengalami proses glikasi, sehingga akan menjadi fibrin yang lebih padat dan sulit untuk didegradasi (20).

Hiperglikemia, resistensi insulin dan peningkatan asam lemak bebas yang dialami penderita diabetes melitus secara berkepanjangan akan meningkatkan aktivitas jalur sorbitol, sintesis advance glycosilation end products, produksi radikal bebas oksidatif, aktivasi protein kinase C (PKC) dan pelepasan sitokin oleh jaringan adiposa. Aktivasi berbagai jalur seluler ini akan menimbulkan gangguan faal atau kerusakan pada endotel pembuluh darah. Perubahan fungsi endotel pada penderita diabetes melitus telah banyak dibuktikan baik secara *in vivo* maupun *in vitro*. Pada sel endotel yang mengalami disfungsi akan terjadi peningkatan produksi berbagai senyawa yang bersifat protombotik dan vasokonstriksi seperti tissue factors (TF), faktor von Willebrand (vWF), faktor aktivasi platelet (PAF), endotelin, tromboksan A₂, PAI-1, dan penurunan produksi berbagai senyawa yang bersifat antitrombotik dan vasodilatasi seperti nitrogen oksida (NO), prostasiklin, ADPase, trombomodulin, heparin sulfat dan aktivator plasminogen (14).

Keadaan hiperglikemia yang lama telah terbukti dapat menimbulkan berbagai perubahan pada trombosit, seperti penurunan

fluiditas membran, meningkatnya aktifitas Ca^{2+} ATPase, berkurangnya aktifitas $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ ATPase, menurunnya turnover phosphoinositide, meningkatnya aktifitas cGMP phosphodiesterase meningkatnya produksi TxA_2 , meningkatnya metabolisme asam arachidonat, menurunnya aktivitas antiagregasi dari insulin dan HDL, meningkatnya respon agregasi terhadap LDL, menurunnya kadar antioksidan, meningkatnya ekspresi reseptor permukaan (IIb,IIIa,ADP, vW, Ia/IIa), ukuran trombosit menjadi lebih besar dan immatur, menurunnya sintesa nitrit oksida dan prostasiklin, meningkatkan pelepasan protein granular (P-selectin, PAI-1, PF-4, PDGF, β -thromboglobulin). Berbagai perubahan yang terjadi ini menyebabkan berkurangnya inhibitor endogen dan memacu peningkatan aktivasi trombosit secara instrinsik sehingga trombosit penderita diabetes melitus menjadi lebih sensitif terhadap rangsangan adhesi dan agregasi. Adanya beberapa perubahan pada lingkungan luar trombosit seperti peningkatan vWF, fibrinogen, dan oksidasi/LDL, dan berkurangnya sintesa prostasiklin dan nitrit oksida oleh endotel, meningkatnya interaksi dengan pembuluh darah akan memperkuat keadaan hiperaktifitas trombosit (12).

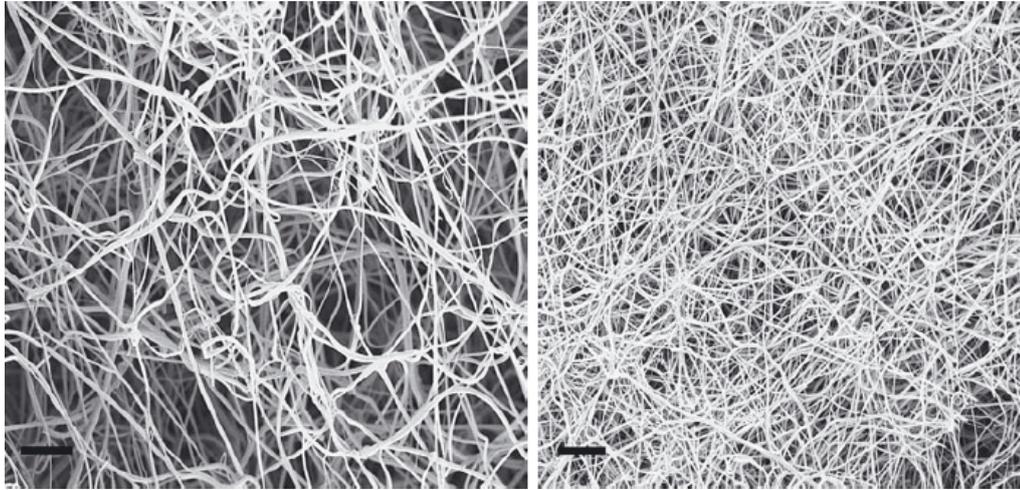
Meningkatnya kadar F. VIIa dan VIII c, prothrombin activation fragmen 1+2 (F1+2) dan kompleks thrombin-antithrombin (TAT) pada individu sehat yang terpapar dengan keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan akan merangsang aktivasi sistem koagulasi (12).

Baloman dkk, mendapatkan aktivitas antikoagulan alamiah (antitrombin III, protein C dan protein S) yang lebih rendah pada penderita

diabetes melitus dibandingkan dengan individu sehat. Menurunnya aktivitas antitrombin III akan meningkatkan aktivitas dari trombin dan menurunnya aktivitas protein C dan S) akan meningkatkan aktivitas faktor V dan VIII (12).

Stegenga dkk. Dalam penelitiannya terhadap individu sehat yang dibuat terpapar dengan keadaan hiperglikemia dan hiperinsulinemia mendapatkan bahwa hiperinsulinemia yang berlangsung secara lama akan menyebabkan meningkatnya kadar dan aktivitas dari PAI-1, dan menurunnya aktivitas dari plasma plasminogen aktivator (tPA). Perubahan ini menyebabkan berkurangnya aktivitas fibrinolisis (12).

Fibrinogen yang mengalami glikosilasi akan membentuk bekuan fibrin yang memiliki pori-pori yang lebih kecil dan terdiri dari serabut-serabut fibrin dengan berdiameter kecil, yang lebih resisten terhadap degradasi oleh plasmin. Keadaan ini membuat bekuan yang terbentuk menjadi lebih sulit dan butuh waktu yang lebih lama untuk dilarutkan. (12)



Gambar 9 : Struktur fibrin terbentuk dari fibrinogen yg telah dimurnikan dari kontrol (kiri) dan subjek diabetes dengan kontrol dengan kondisi glikemik yang parah (kanan). Glikasi dari fibrinogen mengarah pada pembentukan bekuan yang memiliki serat tipis yang lebih padat dan tahan terhadap fibrinolisis. Struktur terglykasi mengikat sedikit tPA dan plasminogen, sehingga menghasilkan sedikit plasmin dan walaupun telah ditingkatkan pengikatan antiplasmin. (Sumber : Grant P J, *Diabetes Mellitus As A Prothrombotic condition*. Volume 262, Journal of Internal Medicine, Amerika, 2007, Hal : 157-172. Diakses 8 Desember 2012)

Hiperglikemia, hiperinsulinemia dan resistensi insulin telah terbukti dalam berbagai penelitian dapat menimbulkan perubahan terhadap berbagai komponen yang berperan pada faal hemostasis (12). Penderita diabetes dilaporkan memiliki trombosit yang hipersensitif terhadap rangsangan agregasi, terjadi peningkatan dari kadar fibrinogen dan faktor von willebrand, meningkatnya aktivitas faktor VII dan faktor VIII, peningkatan kadar PAI-1, penurunan kadar tPA dan kadar PGI₂ (15).

Perubahan yang terjadi pada berbagai faktor tersebut menyebabkan peningkatan aktivitas koagulasi dan penurunan aktivitas fibrinolisis, sehingga penderita diabetes mengalami keadaan hiperkoagulasi dimana darah lebih mudah membeku atau mengalami trombotosis dibandingkan dengan keadaan fisiologi normal (12).

II.5 Pemeriksaan penyaring hemostasis

Adanya gangguan hemostasis dapat diketahui dengan melakukan beberapa pemeriksaan laboratorium yang dapat mengevaluasi aktivitas koagulasi dan aktivitas fibrinolisis. Pemeriksaan yang secara rutin dapat dilakukan antara lain : plasma prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombine time dan kadar D Dimer (2).

Masa prothrombin plasma (PT) digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur ekstrinsik dan jalur bersama yang melibatkan faktor pembekuan VII, X, V, protrombin dan fibrinogen (11).

Masa thromboplastin parsial teraktivasi (APTT) digunakan untuk menguji pembekuan darah melalui jalur intrinsik dan jalur bersama yang melibatkan faktor XII, prekalkrein, kininogen, faktor XI, IX, VIII, X, V, protrombin dan fibrinogen (11).

Masa trombin digunakan untuk menguji perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya bekuan pada suhu 37°C bila ke dalam plasma ditambahkan reagen trombin. Nilai normal dari pemeriksaan ini berkisar antara 14 – 16 detik (7).

D Dimer merupakan suatu protein yang dilepaskan kedalam sirkulasi selama proses penghancuran bekuan fibrin. D Dimer digunakan untuk mendeteksi cross linked fibrin dari fragmen protein yang dihasilkan oleh aktivitas proteolitik plasmin terhadap fibrin atau fibrinogen. Kadar D

Dimer normal < 500 ng/dl. Meningkatnya kadar D Dimer berhubungan dengan meningkatnya aktivitas sistem koagulasi (7).

II.5.1 Prothrombin Time (PT)

Pemeriksaan ini berfungsi untuk menguji faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu faktor koagulasi V, VII, X, protrombin dan fibrinogen serta untuk memantau efek antikoagulan oral (8).

Faktor VII atau prokonvertin, merupakan suatu unsur akselator konversi protrombin serum (SPCA) dan kotromboplastin (8).

Faktor X atau *Stuart Prower*, disintesis di hati. Diaktifkan pada permukaan trombosit yang sedang aktif oleh kompleks protrombinase (Ca^{2+} , faktor VIIIa, dan IXa) dan oleh faktor VIIa yang dipengaruhi oleh faktor jaringan dan Ca^{2+} (8).

Protrombin merupakan glikoprotein rantai tunggal yang disintesis di dalam hati. Mempunyai berat molekul 72 kDa. Regio aminal pada protrombin mengandung 10 residu Gla dan tempat protease aktif yang bergantung pada serin. Setelah terikat dengan kompleks faktor Va dan Xa pada membran trombosit, protrombin dipecah oleh faktor Xa pada 2 tempat untuk menghasilkan molekul trombin 2 rantai yang aktif yang kemudian dilepas oleh permukaan trombosit. (8)

Fibrinogen atau faktor I merupakan glikoprotein plasma yang bersifat larut dengan panjang 47,5 nm serta terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida non identik ($\text{A}\alpha$, $\text{B}\beta$, $\text{B}\gamma$)₂ yang dihubungkan secara kovalen oleh ikatan disulfida. Ketiga rantai tersebut disintesis oleh hati. (8)

II.5.1.1 Mekanisme Kerja Jalur Ekstrinsik dan Jalur Bersama pada Prothrombin Time (PT)

Faktor VII diaktifkan menjadi faktor VIIa dipengaruhi kalikren, dengan ion kalsium dan tromboplastin jaringan yang dikeluarkan oleh pembuluh darah yang luka. (8)

Faktor VII bersama IXa, PF3, kalsium mempengaruhi faktor X menjadi Xa dan PF3, kalsium, faktor V mempengaruhi pembentukan protrombin menjadi trombin. Trombin mengaktivasi faktor XIII menjadi faktor XIIIa, kemudian terbentuk fibrin polimer insoluble karena adanya faktor XIIIa. (8)

II.5.1.2 Cara Pemeriksaan Prothrombin Time (PT)

Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lamanya terbentuk bekuan bila ke dalam plasma yang diinkubasi pada suhu 37° ditambahkan reagen tromboplastin jaringan dan kalsium. (8)

Nilai rujukannya dari pemeriksaan ini adalah berkisar antara 10-14 detik. Jika hasil PT memanjang maka penyebabnya adalah defisiensi faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama. (8)

II.5.2 Activated Partial Tromboplastin Time (APTT)

Pemeriksaan ini berfungsi untuk menguji faktor koagulasi jalur intrinsik dan dan jalur bersama yaitu faktor koagulasi V, VIII, IX, XII, prekalkren, kinogen, protrombin, dan fibrinogen. (8)

Faktor V atau disebut juga proakselerin atau faktor labil, merupakan unsur globulin akselerator, yaitu suatu glikoprotein yang mempunyai

homologi dengan faktor VIII dan seruloplasmin. Di sintesis di dalam hati dan ginjal. Ditemukan di trombosit dan plasma. Mempunyai berat molekul 330 kDa fungsi dari faktor V ini adalah sebagai kofaktor dalam aktivasi protrombin oleh faktor Xa, ketika faktor V diaktifkan menjadi faktor Va oleh sejumlah kecil trombin, unsur ini terikat oleh reseptor spesifik pada membran trombosit. (8)

Faktor VIII atau faktor antihemofilia A atau globulin antihemofilia (AHG) adalah suatu glikoprotein yang disintesis di hati. Diaktifkan oleh trombin. Fungsinya adalah ketika diubah menjadi faktor VIIIa merupakan kofaktor dalam aktivasi faktor X oleh IXa. (8)

Faktor IX nama lain faktor antihemofilia B atau faktor *Christmas* merupakan komponen tromboplastin plasma (PTC). Diaktifkan oleh faktor XIa yang dipengaruhi oleh Ca^{2+} .(8)

II.5.2.1 Mekanisme Kerja Jalur Ekstrinsik dan Jalur Bersama pada Activated Partial Tromboplastin Time (APTT)

Pada pembuluh darah yang luka maka terjadi pembentukan kompleks aktivator faktor X. Kontak antara faktor XII dengan permukaan asing seperti serat kolagen menyebabkan aktivasi faktor XII menjadi faktor XIIa. Adanya kofaktor *high molekuler weight kinogen (HMWK)* maka faktor XIIa akan mengubah prekalikren menjadi kalikren yang meningkatkan aktivasi faktor XII selanjutnya dengan adanya kofaktor *HMWK* . Kalikren akan mengaktifkan faktor VIII menjadi faktor VIIIa. Faktor IXa bersama dengan faktor V, PF 3, kalsium mengubah faktor X menjadi XIa yang akan

mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer yang akhirnya membentuk fibrin polimer insolubel. (8)

II.5.2.2 Cara Pemeriksaan Activated Partial Tromboplastin Time (APTT)

Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lama terbentuknya bekuan bila kedalam plasma ditambahkan reagen tromboplastin parsial dan aktivator serta ion kalsium pada suhu 37°C. Reagen tromboplastin parsial adalah fosfolipid sebagai pengganti PF-3. (7)

Nilai rujukan APTT adalah antara 20-40 detik. Hasil memanjang bila didapatkan defisiensi faktor jalur intrinsik yaitu faktor V, fibrinogen dan jalur bersama faktor VIII dan fibrinogen atau didapatkan inhibitor yaitu *fibrin degradation product (FDP)*. Jika terjadi peningkatan fibrinogen dan faktor VIII maka APTT memendek. Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk memantau pemberian heparin.(8)