

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Definisi diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah atau hiperglikemia (Kowalak, 2017). Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi antara resistensi insulin pada jaringan tubuh dan penurunan kemampuan pankreas dalam memproduksi insulin yang memadai untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal (Bryer-Ash, 2018).

2. Epidemiologi diabetes melitus tipe 2

Berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa angka kejadian dan prevalensi diabetes melitus tipe 2 diperkirakan akan terus meningkat secara signifikan di masa mendatang. Organisasi kesehatan dunia (WHO) memproyeksikan jumlah penderita diabetes melitus tipe 2 di Indonesia akan meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030.

Menurut data dari *International Diabetes Federation* (IDF), jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia mengalami peningkatan dari 10,3 juta pada tahun 2013 menjadi 16,7 juta pada tahun 2045 (PERKENI, 2019). Pada tahun 2019, Indonesia memiliki sekitar 10,7 juta penderita diabetes dan menempati posisi ketujuh sebagai negara dengan jumlah kasus diabetes terbanyak (Pusdatin Kemenkes, 2019).

3. Faktor risiko diabetes melitus tipe 2

Menurut Fauziyyah dan Utama (2024), faktor risiko DM tipe 2 dibagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat diubah dan dapat diubah

a. Faktor risiko yang tidak dapat diubah

1) Usia

Risiko diabetes melitus tipe 2 meningkat seiring pertambahan usia. Pada kelompok usia lanjut, salah satu penyebab tingginya risiko tersebut adalah meningkatnya lemak tubuh, terutama yang terakumulasi di area perut (abdomen), sehingga menyebabkan obesitas sentral. Kondisi ini berkontribusi terhadap munculnya resistensi insulin, yang merupakan langkah awal dalam perkembangan diabetes melitus tipe 2 (Suastika dkk., 2016).

2) Faktor genetik

Secara genetik, terdapat dua mekanisme utama yang berperan dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2 (DMT2), yaitu resistensi insulin serta gangguan fungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin muncul ketika tubuh memerlukan kadar insulin yang lebih tinggi dari normal untuk mempertahankan kadar glukosa darah tetap berada dalam batas normal (normoglikemia). Sementara itu, pada DMT2 yang berkaitan dengan kerusakan sel beta, sel beta pankreas digantikan oleh jaringan amiloid sehingga kapasitas produksi insulin menurun drastis. Secara klinis, kondisi ini mirip dengan diabetes melitus tipe 1 (DMT1), di mana terjadi kekurangan insulin secara absolut (Decroli, 2019).

3) Gestational diabetes melitus

Menurut American Diabetes Association (ADA) tahun 2019, Gestasional Diabetes Melitus (GDM) Diabetes Melitus Gestasional (GDM) adalah jenis

diabetes yang muncul selama kehamilan, terutama pada trimester kedua dan ketiga. Kondisi ini terjadi akibat perubahan hormon pada tubuh ibu hamil yang dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Haryono dan Dwi, 2019).

b. Faktor risiko yang dapat diubah

1) Asupan makanan yang tidak seimbang

Konsumsi makanan berlebihan seperti karbohidrat atau gula, protein, lemak, dan energi, dapat menjadi faktor awal yang meningkatkan kadar glukosa darah. Semakin banyak makanan yang dikonsumsi, semakin besar pula risiko terjadinya diabetes melitus. Karbohidrat yang masuk ke tubuh akan dicerna dan diubah menjadi monosakarida, terutama glukosa. Penyerapan glukosa ini memicu peningkatan kadar gula darah, yang selanjutnya merangsang pelepasan hormon insulin untuk menjaga keseimbangan kadar glukosa dalam darah (Gustini dkk., 2022).

2) Obesitas

Obesitas merupakan keadaan ketika terdapat ketidakseimbangan antara asupan energi dan energi yang digunakan. Kondisi ini dapat dipengaruhi oleh faktor internal maupun eksternal. Salah satu faktor eksogen adalah kebiasaan mengonsumsi makanan berkalori tinggi secara berlebihan tanpa disertai aktivitas fisik yang memadai, sehingga kelebihan energi disimpan dalam bentuk lemak di dalam tubuh (Khomsan dkk., 2019).

3) Latihan fisik yang kurang

Aktivitas fisik yang memadai dapat membantu mencegah terjadinya obesitas. Sebaliknya, kurang bergerak dapat menyebabkan penumpukan glukosa dalam

darah, yang pada akhirnya meningkatkan risiko munculnya hiperglikemia (Rahmiwati, 2018).

4. Etiologi dan dasar-dasar terjadinya diabetes melitus tipe 2

a. Resistensi insulin

Kondisi konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal untuk mempertahankan normoglikemia disebut resistensi insulin. Kondisi ini mencerminkan gangguan dalam proses pensinyalan insulin, baik pada tahap pra-reseptor, reseptor, maupun pasca-reseptor di tingkat sel (Decroli, 2019).

b. Disfungsi sel beta pankreas

Resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas merupakan mekanisme patologis utama dalam perkembangan DMT2. Selain dampak negatif dari resistensi insulin, peradangan dan stres oksidatif juga berkontribusi terhadap terjadinya disfungsi sel β pankreas. Penanda inflamasi yang dominan seperti protein C-reaktif, faktor nekrosis tumor alfa, dan interleukin- 1β dikaitkan dengan kegagalan sel β pankreas dalam perkembangan DMT2 (Dludla *et al.*, 2023).

c. Faktor lingkungan

Faktor lingkungan turut berperan penting dalam terjadinya penyakit DMT2 seperti makan berlebihan, obesitas, stress, dan proses penuaan (Lestari dkk., 2021). Faktor lingkungan lainnya dapat berasal dari lingkungan tempat tinggal atau tempat bekerja, hubungan dan interaksi sosial, status masyarakat, status ekonomi, pola makan, kurang berolahraga atau beraktivitas fisik, kebiasaan mengonsumsi alkohol, merokok, ketersediaan dan kemudahan mendapatkan makanan, serta paparan bahan kimia dari makanan maupun lingkungan sekitar seperti polutan (Beulens *et al.*, 2022).

d. Glikasi protein

Paparan glukosa menyebabkan perubahan biokimia pada tingkat protein, yang tercermin dalam akumulasi protein terglykasi. Salah satunya adalah hemoglobin A1c (HbA1c), suatu protein sebagai indikator diabetes. Hemoglobin terglykasi (HbA1c) mencerminkan kadar glukosa darah selama umur eritrosit, sekitar 120 hari. Di antara berbagai protein yang mengalami glikasi, HbA1c dianggap sebagai standar emas untuk mengevaluasi pengendalian glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 2. Saat HbA1c tidak dapat digunakan, biomarker lain yang sedang berkembang adalah albumin terglykasi. Protein lain juga mengalami glikasi, sehingga memengaruhi fungsi seluler, transpor, dan respons imun (Shin *et al.*, 2023).

e. Stress oksidatif

Stres oksidatif merupakan faktor penting dalam patogenesis dan perkembangan diabetes serta komplikasi terkaitnya. Ketidakseimbangan antara mekanisme pertahanan antioksidan tubuh dan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) menyebabkan kerusakan dan disfungsi seluler. Pada diabetes, hiperglikemia kronis dan disfungsi mitokondria berkontribusi pada peningkatan produksi ROS, yang selanjutnya memperburuk stres oksidatif. Beban oksidatif ini berdampak buruk pada berbagai aspek diabetes, termasuk gangguan fungsi sel beta dan resistensi insulin, yang menyebabkan gangguan regulasi glukosa. Selain itu, kerusakan pembuluh darah dan gangguan fungsi endotel akibat stres oksidatif berkontribusi pada perkembangan komplikasi vaskular diabetik seperti retinopati, nefropati, dan penyakit kardiovaskular. Lebih lanjut, organ dan jaringan di seluruh tubuh, termasuk ginjal, saraf, dan mata, rentan terhadap stres oksidatif, yang

mengakibatkan nefropati diabetik, neuropati, dan retinopati. Strategi untuk mengurangi stres oksidatif pada diabetes meliputi terapi antioksidan, modifikasi gaya hidup, dan manajemen hiperglikemia yang efektif (Caturano *et al.*, 2023).

5. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2

Secara genetik, terdapat dua patofisiologi utama yang berperan dalam perkembangan DM tipe 2, yaitu resistensi insulin dan gangguan fungsi sel beta pankreas. Pada tingkat molekuler, beberapa faktor yang diduga berperan dalam perkembangan resistensi insulin meliputi perubahan aktivitas protein kinase B, mutasi pada protein Insulin Receptor Substrate (IRS), peningkatan fosforilasi serin pada IRS, serta aktivasi protein kinase C, hambatan transkripsi gen IR (*Insulin Receptor*) serta gangguan pada *Phosphatidylinositol 3-Kinase* (PI3K) (Decroli, 2019).

Ketika insulin tidak lagi bekerja secara optimal pada sel otot, jaringan lemak, dan hati, pankreas mencoba mengompensasikannya dengan meningkatkan produksi insulin. Namun, jika sel β pankreas tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai untuk mengatasi resistensi insulin tersebut, kadar glukosa darah akan naik dan berlanjut menjadi hiperglikemia kronis. Gangguan pada salah satu proses yang terlibat dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolik yang akhirnya memicu perkembangan penyakit (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

6. Gambaran klinis

Gambaran klinis meliputi gejala yang dialami dan dikeluhkan oleh pasien, serta tanda-tanda yang dapat ditemukan melalui pemeriksaan fisik. Berikut ini adalah beberapa manifestasi klinis dari diabetes melitus tipe 2:

a. Poliuri (sering buang air kecil)

Ketika kadar glukosa darah melampaui ambang ginjal (>180 mg/dL), glukosa mulai dikeluarkan melalui urine. Untuk mencegah urine menjadi terlalu pekat, tubuh menarik lebih banyak air ke dalam saluran kemih, sehingga volume urine meningkat dan memicu frekuensi buang air kecil yang lebih sering. Kondisi ini terjadi terutama pada malam hari dan dapat mengganggu kualitas tidur penderita (Nurrahmani, 2021).

b. Polidipsi (sering merasa haus)

Polidipsi adalah kondisi dimana seseorang merasa haus secara terus-menerus. Hal ini merupakan respons kompensasi tubuh akibat poliuria yang dialami oleh penderita diabetes. Karena tubuh mengeluarkan banyak urine, maka terjadi kehilangan cairan yang menyebabkan rasa haus berlebih. Akibatnya, penderita cenderung minum dalam jumlah banyak untuk mengatasi rasa haus tersebut (Sagita dkk., 2020).

c. Poliphagi (nafsu makan meningkat)

Pada diabetes, tubuh tidak dapat memanfaatkan glukosa dengan baik, yang menyebabkan peningkatan rasa lapar karena sel-sel kekurangan energi (Hakyan, 2023).

d. Berat badan menurun

Penderita diabetes biasanya menghadapi kekurangan insulin yang mencegah tubuh menyimpan glukosa. Akhirnya, tubuh akan mulai membakar otot dan lemak sebagai energi. Diabetes tipe 2 ditandai dengan penurunan produksi insulin, atau penurunan respons tubuh terhadap kadar insulin yang memadai. Insulin bertanggung jawab untuk mengangkut glukosa dari darah ke seluruh jaringan dan

sel tubuh untuk energi. Pada diabetes, kadar gula darah tetap tinggi, tetapi jaringan dan sel tidak dapat menyerap glukosa dari darah. Tanpa glukosa sebagai sumber energi, sel dan jaringan mulai mengonsumsi lemak dan massa otot yang tersimpan untuk memenuhi kebutuhan energi mereka, dan kelebihan gula darah dikeluarkan dari tubuh melalui urine, yang mengakibatkan hilangnya kalori (Hu, 2022).

e. Mata kabur

Tingginya gula darah dapat menyebabkan cairan tertarik keluar dari lensa mata, sehingga lensa menjadi lebih tipis. Kondisi ini mengganggu kemampuan mata untuk memfokuskan penglihatan, yang mengakibatkan pandangan menjadi kabur (Tandra, 2018). Retinopati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular diabetes melitus yang paling umum. Retinopati diabetik dapat menyebabkan kerusakan retina yang mengancam penglihatan, yang pada akhirnya menyebabkan kebutaan (Shukla *and* Tripathy, 2023).

f. Luka yang sukar sembuh

Peningkatan kadar gula darah menciptakan kondisi yang kondusif mendukung proliferasi mikroorganisme termasuk bakteri dan jamur, sehingga infeksi atau luka menjadi sulit sembuh. Selain itu, hiperglikemia dapat merusak dinding pembuluh darah, menghambat aliran darah, dan merusak saraf. Akibatnya, penderita diabetes melitus mungkin tidak menyadari adanya luka karena kehilangan sensasi yang membuat luka semakin parah hingga membusuk. (Tandra, 2018).

g. Kerusakan saraf

Neuropati perifer mencakup berbagai macam patologi klinis yang berpotensi menimbulkan disfungsi sistem saraf perifer. Pasien dengan neuropati perifer sering kali mengalami berbagai mati rasa, kesemutan, nyeri, rasa terbakar, kelemahan

anggota badan, hiperalgesia, alodinia, dan nyeri. Nyeri neuropatik telah dikarakterisasi sebagai nyeri superfisial, nyeri yang mendalam, atau nyeri berat yang tak kunjung reda dengan eksaserbasi di malam hari (Bodman *et al.*, 2024).

h. Gusi merah dan bengkak

Penderita diabetes, terutama yang tidak terkontrol dengan baik, memiliki risiko infeksi rongga mulut yang lebih tinggi. Gejalanya meliputi gusi merah, bengkak, dan berdarah, bau mulut, gusi surut, gigi sensitif, gigi goyang, dan akhirnya kehilangan gigi (Midwood *and* Hodge, 2018).

i. Kulit terasa kering dan gatal pada kulit

Penderita diabetes melitus mengalami gangguan pada sistem kekebalan tubuh, yang menyebabkan peningkatan risiko infeksi kulit. Kulit sering kali menjadi kering dan terasa gatal. Jamur yang sebenarnya secara normal ada di tubuh manusia dapat tumbuh secara berlebihan pada kondisi tertentu, seperti pada penderita DM, karena jamur cenderung berkembang dalam lingkungan dengan kadar gula tinggi, sehingga memicu terjadinya infeksi (Sambolangi dkk., 2023).

j. Mudah terkena infeksi

Diabetes merupakan faktor risiko yang signifikan untuk semua jenis infeksi. Diabetes berkaitan dengan defisit sistem imun menyebabkan infeksi pernapasan, infeksi kulit, infeksi sistem pencernaan. Tidak hanya menunjukkan peningkatan insidensi, infeksi-infeksi ini juga memperlihatkan resistensi yang lebih tinggi terhadap terapi serta progresi yang lebih cepat menuju kondisi infeksi berat (Zhou *and* Lansang, 2024).

7. Diagnosis diabetes melitus tipe 2

Penentuan diagnosis diabetes melitus dilakukan melalui evaluasi kadar glukosa darah. Dalam penegakan diagnosis tersebut, aspek penting yang harus diperhatikan mencakup jenis spesimen darah yang dipakai dan metode pemeriksaan yang digunakan. Metode yang direkomendasikan ialah pengukuran glukosa secara enzimatis dengan memanfaatkan sampel plasma darah vena (Sudoyo dkk., 2024). Diagnosis awal diabetes melitus tipe 2 dapat dipertimbangkan apabila ditemukan manifestasi klinis khas berupa peningkatan frekuensi buang air kecil (poliuri), rasa haus berlebihan (polidipsi), peningkatan nafsu makan (polifagi), dan disertai penurunan berat badan (Decroli, 2019).

Menurut The American Diabetes Association (2019), kadar glukosa darah puasa pada pasien diabetes melitus dikatakan terkontrol apabila berada pada rentang 80- 130 mg/dL.

Tabel 1
Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes
(PERKENI, 2019)

	HbA1c	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5\%$	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	70 – 99	70 – 139

B. Leukosit

1. Definisi darah

Sebagai salah satu jaringan utama tubuh, darah memiliki karakteristik berbentuk cair. Darah beredar secara terus-menerus pada jantung dan pembuluh darah dengan membawa unsur-unsur yang penting ke setiap bagian tubuh. Darah melaksanakan beberapa pekerjaan penting melalui komponennya yang khusus, yakni protein cair (plasma) dan unsur-unsur berbentuk (eritrosit, leukosit serta trombosit) yang tersuspensi di dalam plasma. Eritrosit (sel darah merah) membawa oksigen ke jaringan dan membawa keluar karbondioksida. Leukosit (sel darah putih) berfungsi dalam respons inflamasi dan kekebalan. Plasma (cairan jernih yang berwarna kuning jerami) membawa antibodi serta nutrien ke jaringan dan mengangkut keluar limbah metabolik. Faktor koagulasi dan trombosit (platelet) mengendalikan pembekuan darah (Kowalak, 2017).

2. Definisi leukosit

Leukosit atau sel darah putih berfungsi melindungi tubuh dari infeksi. Sel darah putih dapat diklasifikasikan sebagai leukosit bergranula (basofil, neutrofil dan eosinofil) dan leukosit tidak bergranula (limfosit, monosit, dan sel-sel plasma). Normalnya, jumlah sel darah putih berkisar antara 5.000 - 10.000/ μ l (Kowalak, 2017). Berdasarkan perannya dalam sistem pertahanan tubuh, limfosit terbagi menjadi dua kelompok utama, yaitu fagosit dan imunosit. Kelompok fagosit meliputi neutrofil, eosinofil, basofil, dan monosit, sedangkan imunosit hanya terdiri dari limfosit. Kedua kelompok ini memiliki peran penting dalam melindungi tubuh dari infeksi, dengan dukungan dua sistem protein, yaitu imunoglobulin dan komplemen, yang berfungsi dalam proses penghancuran zat asing yang masuk ke

dalam tubuh. Masa hidup sel leukosit adalah 13-20 hari (Nugraha, 2015). Berikut jenis-jenis leukosit:

a. Neutrofil

Terdapat dua jenis neutrofil, yakni neutrofil batang (*stab*) dan neutrofil segmen, di mana neutrofil batang merepresentasikan tahap perkembangan awal sebelum menjadi neutrofil segmen. Neutrofil segmen yang terdiri dari 2-5 lobus dengan sitoplasma pucat (Nugraha, 2015). Jenis sel ini merupakan leukosit yang paling banyak ditemukan, dengan persentase mencapai 50–70% dari seluruh leukosit. Neutrofil mengandung granula spesifik di dalam sitoplasma yang tidak dapat dibedakan dengan mikroskop cahaya, sehingga sitoplasma berwarna merah muda pucat (Tigner *et al.*, 2022).

Neutrofil terlibat dalam respons inflamasi akut terhadap infeksi bakteri. Neutrofil juga merupakan sel terbanyak yang tiba di lokasi cedera atau infeksi. Neutrofil dapat mendeteksi antigen asing pada bakteri, patogen, sel mati, dan fragmen jaringan melalui berbagai reseptor yang terdapat pada membran selnya (Tigner *et al.*, 2022). Neutrofil membantu memusnahkan mikroorganisme yang menginvasi tubuh melalui proses fagositosis (Kowalak, 2017).

b. Eosinofil

Eosinofil dalam sirkulasi darah berkisar 1–3% dari total leukosit dalam tubuh. Pada pewarnaan Giemsa, eosinofil tampak berwarna merah karena kemampuannya mengikat zat warna eosin (Nugraha, 2015). Eosinofil terlibat dalam beragam proses seperti membantu homeostasis tubuh; berkontribusi terhadap pertahanan terhadap infeksi parasit, bakteri, dan virus; terlibat dalam imunologi kanker; dan memiliki peran patologis dalam penyakit eosinofilik (Wechsler *et al.*, 2021).

c. Basofil

Granula pada sel ini menunjukkan variasi ukuran dan distribusi yang tidak teratur, hingga menutupi inti sel. Karena sifat basofiliknya, granula akan berwarna gelap ketika diberi pewarnaan (Nugraha, 2015). Jumlah sel ini 0% - 1% dari jumlah total leukosit (Kowalak, 2017).

Basofil sering diabaikan dalam studi imunologi karena status minoritasnya di antara sel imun atau tertukar dengan sel mast yang berada di jaringan karena beberapa kesamaan fenotip di antara keduanya meskipun lokasi anatominya berbeda. Basofil dan sel mast adalah garis keturunan sel yang berbeda dan basofil memainkan peran penting yang berbeda dari peran yang dimainkan oleh sel mast. Basofil berkontribusi positif terhadap imunitas, terutama melawan infeksi parasit. Di sisi lain, basofil terlibat dalam perkembangan berbagai gangguan, termasuk alergi dan penyakit autoimun. Basofil berinteraksi dengan sel imun lain dan sel nonhematopoietik melalui kontak sel ke sel atau faktor turunan basofil, seperti sitokin dan protease, yang berkontribusi pada regulasi respons imun dan alergi (Karasuyama *et al.*, 2018).

d. Monosit

Monosit adalah sel paling besar yang ada di darah. Sel ini memiliki nukleus yang berlobus dan sitoplasma yang banyak (Bain, 2019). Bersama neutrofil, monosit melalui proses fagositosis membantu memusnahkan mikroorganisme yang menginvasi tubuh. Monosit membantu proses antigen pada limfosit dan membentuk sel-sel makrofag di dalam jaringan. Jumlah sel-sel ini 1% - 6% jumlah total sel darah putih (Kowalak, 2017).

e. Limfosit

Limfosit adalah jenis leukosit yang lebih kecil dari granulosit dan memiliki inti sel berbentuk bulat (Bain, 2019). Sel-sel ini terdapat sebagai sel B dan sel T. Sel B membentuk folikel limfoid, memproduksi antibodi humoral dan membantu reaksi hipersensitivitas yang diperantarai oleh sel T serta menolak sel asing atau produk sel asing. Jumlah limfosit 20% - 40% jumlah total sel darah putih (Kowalak, 2017). Limfosit B mengalami proses pematangan di sumsum tulang, sementara limfosit T berkembang dan matang di kelenjar timus. Sebagai bagian dari sistem imun, limfosit memiliki kemampuan untuk mengenali antigen secara spesifik dan membentuk memori imunologis (Nugraha, 2015).

3. Fungsi spesifik dan masalah klinis leukosit

Secara umum, sel darah putih atau leukosit berfungsi melindungi tubuh dari invasi patogen dan berperan dalam respons imun (Bain, 2019). Berikut fungsi spesifik beserta masalah klinis masing-masing jenis leukosit:

a. Neutrofil

Neutrofil merupakan jenis sel fagosit yang merespons rangsangan kimia dengan bergerak menuju area yang mengalami infeksi, peradangan, atau kematian sel. Neutrofil berfungsi menelan serta menghancurkan bakteri maupun partikel asing yang terdapat di jaringan melalui suatu mekanisme yang disebut fagositosis.. Neutrofilia adalah peningkatan jumlah absolut dari neutrofil yang bersirkulasi. Neutrofilia sering terjadi sebagai respons non-spesifik terhadap infeksi (terutama infeksi bacterial), inflamasi (termasuk gout dan inflamasi akut pada penyakit jaringan penyambung), dan kerusakan jaringan atau nekrosis (infark, trauma, operasi, luka bakar). Neutropenia adalah penurunan absolut jumlah neutrofil

dibawah normal. Neutropenia dapat terjadi karena kegagalan produksi sumsum tulang, riwayat pengobatan, sindroma mielodisplasia dan leukemia myeloid akut (Bain, 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tiana dkk., (2021) pada pasien dengan komplikasi kaki diabetik didapat korelasi antara neutrofil segmen dengan glukosa darah. Hasil neutrofil segmen menunjukkan hasil rerata 71%. Temuan tersebut mengindikasikan terjadinya neutrofilia pada neutrofil segmen. Sementara itu, hasil penelitian yang dilakukan oleh Verdoia *et al.*, (2015) didapat NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*) meningkat pada pasien diabetes dan berkaitan dengan prevalensi dan tingkat keparahan penyakit jantung koroner.

b. Eosinofil

Peran utama eosinofil adalah melindungi tubuh dari infeksi akibat parasit. Dibandingkan neutrofil, sel ini menunjukkan kemampuan yang lebih terbatas dalam melawan bakteri. Peningkatan jumlah eosinofil disebut eosinofilia. Eosinofilia dapat terjadi akibat infeksi parasit, rhinitis alergi, asma, eksema atopik, dan sebagai reaksi terhadap limfoma atau keganasan lain. Penurunan eosinofil (eosinopenia) dapat terjadi akibat stress, luka bakar, syok, hiperfungsi adrenokortikal (Bain, 2019).

Menurut hasil penelitian Zaitun, (2020), disimpulkan bahwa terjadi peningkatan jumlah eosinofil sebesar 7-14% pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Puskesmas Kalibaru Bekasi. Sedangkan penelitian terkait menyatakan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara AEC (*Absolute Eosinophil Count*) dan HbA1c, baik dari HbA1c kontemporer maupun dari waktu ke waktu (Mathew *et al.*, 2021).

c. Basofil

Basofil berfungsi dalam melindungi tubuh dengan melawan parasit serta berperan dalam reaksi alergi. Peningkatan jumlah basophil di sirkulasi disebut basofilia. Basofilia reaktif adalah keadaan tidak lazim, tetapi basofilia merupakan gambaran diagnostik yang penting dalam keganasan mieloproliferatif dan leukemia tertentu, bahwa basophil merupakan bagian dari klonal leukemia. Sedangkan penurunan basofil (basopenia) diakibatkan oleh stress, reaksi hipersensitivitas, kehamilan, dan hipertiroidisme (Bain, 2019). Berdasarkan penelitian Bambo *et al.*, (2024) mengenai perubahan parameter hematologi tertentu pada pasien diabetes tipe 1 dan tipe 2 didapat sel yang mengalami peningkatan salah satunya adalah basofil. Adapun penelitian serupa juga diperoleh basofil secara signifikan lebih tinggi diantara pasien DMT2 yang tidak terkontrol dibandingkan dengan pasien DMT2 yang terkontrol (Nawal *et al.*, 2025).

d. Monosit

Didalam jaringan, monosit mematangkan diri menjadi makrofag atau histiosit (dikenal sebagai *system* retikuloendotelial), mampu melakukan fagositosis dan membunuh mikroorganisme serta dapat memecah dan membersihkan sisa-sisa sel. Monosit membawakan antigen kepada limfosit. Sementara neutrofil berperan penting dalam pertahanan melawan infeksi bakteri akut, turunan sel monosit/makrofag berperan penting dalam pertahanan melawan infeksi kronik, seperti tuberkulosis dan infeksi jamur kronis. Monosit juga menyekresi banyak sitokin yang meningkatkan respons inflamasi terhadap infeksi serta menyekresi faktor-faktor pertumbuhan yang memicu produksi neutrofil dan monosit. Selain itu, monosit juga membuang parasit (seperti malaria) dan partikel lain dari eritrosit.

Monositosis adalah peningkatan jumlah monosit di sirkulasi. Monositosis biasa terjadi karena infeksi bakteri, termasuk infeksi kronis seperti tuberkulosis dan brucellosis serta pada kondisi inflamasi. Penurunan monosit (monositopenia) terjadi pada leukemia limfositik dan anemia aplastik (Bain, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Tiana dkk., (2021) pada pasien DM dengan komplikasi kaki diabetik menyatakan tidak terdapat korelasi antara monosit dengan glukosa darah sewaktu. Penelitian lain tentang pengaruh hiperglikemia terhadap sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan kerentanan terhadap infeksi menunjukkan bahwa hiperglikemia secara umum memengaruhi sistem kekebalan tubuh. Pada sel monosit, hiperglikemia meningkatkan produksi sitokin serta mengatur adhesi, migrasi, dan transmigrasi monosit. Pada sel makrofag, hiperglikemia merangsang proliferasi, meningkatkan produksi sitokin dan proses fagositosis, sekaligus menghambat sekresi sitokin proinflamasi (Nuryani dan Damayanti, 2022).

e. Limfosit

Limfosit terbagi menjadi tiga kelompok utama, yaitu sel B, sel T, dan sel pembunuh alami (natural killer/NK). Sel B berasal dari sumsum tulang dan mengalami mutasi somatik setelah berinteraksi dengan antigen, sehingga dapat menghasilkan sel B memori serta sel plasma yang memproduksi antibodi yaitu komponen penting dalam imunitas humoral. Sel T juga dibentuk di sumsum tulang, namun proses pematangannya berlangsung di kelenjar timus. Setelah matang, sel T akan bermigrasi ke kelenjar getah bening dan jaringan limfoid lainnya. Sel T mencakup beberapa tipe, termasuk sel T sitotoksik yang menghancurkan sel atau mikroorganisme yang telah dilapisi antibodi, serta sel T yang berperan dalam

mengatur fungsi sel B. Sementara itu, sel NK merupakan bagian dari sistem imun bawaan yang berperan melawan sel asing maupun sel kanker (Bain, 2019).

Peningkatan limfosit disebut limfositosis. Limfositosis adalah respon umum terhadap infeksi virus (sitomegalovirus, hepatitis A, adenovirus, infeksi primer HIV). Terjadi juga khas pada batuk rejan, brucellosis, tuberkulosis, toksoplasmosis, infeksi bakteri, stress akut seperti infark miokardial, trauma atau krisis sel sabit, reaksi obat-obatan, leukemia limfositik kronik, dan limfoma non-Hodgkin. Penurunan jumlah limfosit yang dikenal dengan istilah limfopenia dapat terjadi pada kondisi seperti leukemia, kanker, hiperfungsi adrenokortikal, agranulositosis, multiple sclerosis, gagal ginjal, anemia aplastik, lupus eritematosus sistemik (SLE), sindrom nefrotik (Bain, 2019).

Penelitian pada tikus, baik yang diinduksi diabetes maupun tidak, menunjukkan bahwa kelompok kontrol memiliki persentase limfosit sebesar 34,93%. Pada kelompok yang diberi perlakuan, persentase ini meningkat menjadi 80,9%, menunjukkan kenaikan limfosit sebesar 45,97% setelah induksi diabetes. Hasil ini memperlihatkan perbedaan yang sangat signifikan secara statistik, dengan jumlah limfosit di jaringan hati tikus yang diinduksi diabetes jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (Alpionita, 2023). Penelitian lain yang membahas hubungan antara NLR (*Neutrophil-Lymphocyte Ratio*) dengan HbA1c menemukan perbedaan nilai NLR antara kelompok diabetes melitus (DM) yang terkontrol dan tidak terkontrol, meskipun hubungan tersebut tergolong lemah. Peningkatan kadar HbA1c dapat berkontribusi pada kenaikan NLR sebesar 38,4% pada pasien DM (Brilianti, 2022).

C. Pemeriksaan Laboratorium

1. Cara memperoleh sampel darah

Teknik pengambilan sampel darah disebut flebotomi (*phlebotomy*), yaitu prosedur mengambil darah dari sistem peredaran melalui tindakan penusukan atau penyayatan. Darah yang diperoleh kemudian digunakan sebagai bahan pemeriksaan untuk membantu menegakkan diagnosis suatu penyakit atau kondisi kesehatan pada pasien (Nugraha, 2015).

a. *Skinpuncture (capillary blood sampling)*

Pengambilan sampel darah kapiler adalah prosedur medis yang digunakan untuk deteksi dini (*screening*) suatu penyakit sebelum gejalanya muncul atau komplikasi serius muncul, dan untuk pemeriksaan rutin status kesehatan pasien. Pada pasien dewasa, sampel darah diambil hanya dengan menusuk jari. Teknik ini telah digunakan selama beberapa dekade dan semakin banyak digunakan di seluruh dunia karena merupakan metode yang cepat, mudah, murah, dan tersedia secara luas untuk memeriksa dan mengontrol status kesehatan pasien (Serafin, 2020).

b. *Venipuncture*

Venipuncture adalah proses pungsi vena yang melibatkan penusukan jarum ke dalam vena untuk mengumpulkan darah (Hassan *et al.*, 2023). Pengambilan sampel darah vena merupakan metode penting yang berdampak pada hasil laboratorium (Cai *et al.*, 2018). Dalam pengambilan darah vena, terdapat tiga lokasi penusukan yang paling umum digunakan, yaitu vena mediana kubiti, vena sefalika, dan vena basilika. Vena mediana kubiti biasanya menjadi pilihan utama karena posisinya yang relatif jauh dari saraf di lengan, sehingga menimbulkan rasa nyeri yang minimal. Selain itu, ukuran vena ini umumnya lebih besar dibandingkan dua

vena lainnya. Lokasi alternatif kedua adalah vena sefalika, sedangkan vena basilika menjadi pilihan ketiga (Nugraha, 2015). Di beberapa fasilitas kesehatan, sampel darah vena dikumpulkan untuk berbagai analisis. Volume darah vena yang dikumpulkan lebih besar daripada sampel darah kapiler dan disimpan dalam tabung berisi antikoagulan (WHO, 2016).

2. Pemeriksaan Glukosa Darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah merupakan tes penunjang penting untuk menegakkan diagnosis hiperglikemia maupun hipoglikemia. Glukosa darah adalah gula dalam aliran darah yang berasal dari metabolisme karbohidrat dan disimpan sebagai glikogen di hati serta otot rangka. Hormon insulin memiliki peran utama dalam menjaga keseimbangan kadar glukosa tersebut (Rosares dan Boy, 2022). Tujuan pemeriksaan glukosa darah adalah untuk memastikan, mendiagnosis dan memantau kadar glukosa darah. Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 43 Tahun 2013, sebelum pemeriksaan glukosa darah, pasien diminta untuk puasa selama 10-12 jam. Adapun syarat penampungan, penyimpanan dan pengiriman sampel sebagai berikut:

a. Penampungan sampel

Sampel glukosa darah sebanyak 3 ml ditampung dalam tabung vakum berwarna kuning atau tabung SST (*Serum Separator Tube*) yang mengandung silika dan gel polimer untuk pemisahan serum dan komponen darah lainnya. Tabung SST memiliki keunggulan dibandingkan dengan tabung vakum merah (plain), yaitu dapat mempercepat proses pemisahan serum dan mencegah terjadinya pencampuran ulang antara serum dan sel darah merah setelah proses sentrifugasi (Setiawan dkk., 2021).

Spesimen yang yang diperoleh harus segera diproses untuk dianalisis karena stabilitasnya dapat berubah seiring waktu. Sampel glukosa darah dalam bentuk serum memiliki stabilitas pada suhu 2-8°C selama 12 jam (Siregar dkk., 2018). Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 43 Tahun 2013, spesimen yang dikirim ke laboratorium rujukan sebaiknya berada dalam kondisi yang cukup stabil. Ketentuan pengiriman sampel antara lain:

- 1) Pengiriman dilakukan dalam rentang waktu masa stabilitas
- 2) Sampel harus terlindung dari paparan sinar matahari langsung
- 3) Suhu pengiriman harus sesuai dengan ketentuan yang berlaku

b. Pemeriksaan glukosa darah

1) POCT

POCT (*Point of Care Testing*) atau dikenal juga sebagai *Bedside Test* adalah pemeriksaan kesehatan yang dilakukan didekat atau tepat disamping tempat tidur pasien. Pemeriksaan POCT ini bersifat sederhana dan hanya memerlukan jumlah sampel yang sedikit (Mittal *et al.*, 2018). Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 1792/MENKES/SK/XII/2010 tentang Pedoman Pemeriksaan Kimia Klinik, prinsip pemeriksaan POCT kimia umumnya menggunakan teknologi biosensor. Teknologi ini berfungsi dengan mendeteksi muatan listrik yang timbul akibat reaksi kimia antara zat dalam darah dan reagen kering pada strip. Muatan listrik tersebut kemudian diukur dan dikonversi menjadi angka digital yang menunjukkan kadar zat yang dianalisis.

Perawatan alat POCT (*Point of Care Testing*) pada umumnya tergolong mudah dan tidak membutuhkan prosedur pemeliharaan yang rumit. Karena ukurannya yang kecil dan ringkas, alat ini tidak memerlukan ruang penyimpanan

yang besar. Namun demikian, penyimpanannya tetap harus diperhatikan dengan cermat, terutama terhadap faktor-faktor seperti suhu, kelembapan, getaran, guncangan, dan benturan yang dapat memengaruhi kinerja alat. Adapun kelebihan dan kekurangan alat POCT yaitu:

a) Kelebihan alat POCT:

- (1) Memberikan hasil yang cepat sehingga diagnosis dapat ditegakkan segera dan tindakan pengobatan bisa langsung dilakukan
- (2) Pengoperasiannya mudah, sehingga mempermudah pemantauan kondisi pasien
- (3) Volume sampel yang diperlukan tergolong sedikit
- (4) Ukurannya ringkas sehingga tidak membutuhkan ruang penyimpanan khusus
- (5) Bersifat portabel dan dapat dibawa ke mana saja

b) Kekurangan alat POCT:

- (1) Presisi dan akurasi hasil yang diperoleh cenderung lebih rendah dibandingkan dengan metode laboratorium rujukan
- (2) Kapasitas pengukuran alat ini bersifat terbatas
- (3) Kinerja alat dapat terpengaruh oleh faktor lingkungan, termasuk suhu dan kelembapan, kondisi hematokrit, serta kemungkinan adanya gangguan akibat zat-zat tertentu
- (4) Kontrol pra-analitik sulit dilakukan bila penguji bukan tenaga yang kompeten
- (5) Pengendalian mutu internal kurang diperhatikan dan dokumentasi hasil sering sulit dilakukan, terutama bila pemeriksaan dilakukan di rumah (Keputusan Menkes RI, 2010).

Menurut Strasinger and Di Lorenzo (2018), beberapa kesalahan pemeriksaan glukosa menggunakan alat POCT sebagai berikut:

- a) Penggunaan strip reagen yang kadaluwarsa atau terganggu
- b) Gagal membersihkan secara adekuat dan mengeringkan bagian pungsi kapiler
- c) Gagal menerapkan sampel secara adekuat atau tepat pada area pemeriksaan
- d) Gagal mendokumentasikan sesuai kebutuhan

2) *Chemistry Analyzer*

Chemistry analyzer adalah alat laboratorium berteknologi tinggi yang dirancang untuk bekerja secara otomatis dengan tingkat ketelitian yang tinggi dan waktu proses yang singkat, serta mampu mengelola banyak sampel sekaligus. Alat ini berfungsi untuk menggantikan metode analisis manual yang biasa dilakukan di laboratorium, rumah sakit, maupun sektor industri. Pemeriksaan dengan *chemistry analyzer* menggunakan prinsip fotometri, yaitu dengan mengukur penyerapan cahaya pada panjang gelombang tertentu oleh sampel yang dianalisis (Akhzami dkk., 2016).

3. Pemeriksaan Profil Leukosit

Pemeriksaan sel darah putih termasuk dalam rangkaian pemeriksaan darah lengkap, yang mencakup lima jenis utama leukosit: neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit. Penghitungan jenis sel darah putih dinyatakan dalam satuan milimeter kubik, mikroliter atau persentase dari total jumlah leukosit (mm^3 , μL , %). Pemeriksaan ini memberikan informasi yang lebih rinci terkait adanya infeksi maupun proses penyakit lainnya dalam tubuh. Adapun syarat penampungan, penyimpanan dan pengiriman sampel sebagai berikut:

a. Penampungan sampel darah lengkap

Penampungan sampel darah lengkap (*whole blood*) menggunakan K₂EDTA. *Ethylen Diamine Tetracetic Acid* (EDTA) adalah antikoagulan yang secara luas digunakan dalam pemeriksaan hematologi. Antikoagulan EDTA bekerja dengan menghambat proses pembekuan darah dan mencegah penggumpalan trombosit melalui mekanisme pengikatan ion kalsium. Ion kalsium yang terikat akan membentuk garam kalsium yang tidak larut, sehingga tidak lagi berperan dalam proses koagulasi. Akibatnya, pembekuan darah dapat dicegah. *The International Council Standardization of Hematology* (ICSH) merekomendasikan penggunaan K₂ EDTA sebagai antikoagulan pilihan untuk penghitungan sel darah (Zahraini dkk., 2021).

b. Penyimpanan sampel dan pengiriman sampel darah lengkap

Spesimen yang telah dikumpulkan sebaiknya segera diperiksa, karena stabilitasnya dapat mengalami perubahan seiring waktu. Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 43 Tahun 2013, Spesimen yang belum bisa diperiksa segera dapat disimpan pada suhu 2–8°C, dan pengiriman ke laboratorium rujukan sebaiknya dilakukan dalam kondisi stabil. Ketentuan pengiriman sampel antara lain:

- 1) Waktu pengiriman harus sesuai dengan masa stabilitas spesimen agar kualitas sampel tetap terjaga
- 2) Sampel harus terlindung dari paparan sinar matahari langsung
- 3) Suhu selama pengiriman harus dijaga agar memenuhi standar yang telah ditentukan

c. Pemeriksaan profil leukosit menggunakan *Hematology Analyzer*

Hematology analyzer adalah perangkat yang digunakan untuk mengukur dan menganalisis sel darah secara otomatis, dengan menggunakan prinsip impedansi, berkas cahaya, atau aliran listrik. Alat ini berperan penting dalam membantu diagnosis penyakit secara tepat (Mardiana dan Rahayu, 2017).

Hematology Analyzer Sysmex XN-L 330 merupakan alat hematologi otomatis penuh dengan kemampuan diferensiasi 6 bagian (*fully otomatis 6-part differential*). XN-330 menyediakan analisis sampel secara tunggal dengan mode terbuka. Alat ini terintegrasi sepenuhnya dengan dengan IPU (*Information-Processing Unit*) yang dilengkapi layar sentuh berwarna berupa LCD, sehingga memudahkan pengoperasiannya. Alat ini dapat menganalisis profil leukosit (neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, limfosit dan *immature granulocytes*), menggunakan teknologi inti yang sama dengan penganalisis hematologi canggih, dengan prinsip *laser flow cytometry* yang terbukti dapat menghitung dan menganalisis sel. Setelah sel disinari laser, penghamburan cahaya (*light scatter*) dan penghamburan fluoresen (*fluorescent scatter*) dianalisis. Ketiga sinyal tersebut digunakan untuk membedakan dan menghitung sel dengan bantuan teknologi dan algoritma *digital* (Sysmex XN-L Ebook).

