

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, syaraf, jantung dan pembuluh darah.¹

DM merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, tetapi dapat dikontrol dengan melakukan upaya-upaya, seperti perencanaan diet, mempertahankan bobot badan normal, dan melakukan cukup olahraga. Obat hanya perlu diberikan, bila setelah melakukan berbagai upaya tersebut secara maksimal tidak berhasil mengendalikan kadar glukosa darah.⁴

Diabetes sendiri merupakan penyakit kronis yang akan diderita seumur hidup sehingga progresifitas penyakit akan terus berjalan, pada suatu saat dapat menimbulkan komplikasi. DM biasanya berjalan lambat dengan gejala-gejala yang ringan sampai berat, bahkan dapat menyebabkan kematian akibat komplikasi akut maupun kronis. Dengan demikian Diabetes bukan lah suatu penyakit yang ringan.⁵

DM merupakan penyebab utama dari penyakit ginjal stadium akhir dan ND merupakan 30 – 40% dari penderita PGK dan merupakan resiko tinggi dari CVD (Sasso *et al.*, 2006). Pada diabetes, terjadi gangguan pengolahan glukosa darah oleh tubuh, yang menyebabkan kerusakan pada ginjal dan akhirnya dapat menyebabkan gagal ginjal terminal.²

DM tipe 2, merupakan penyebab nefropati paling banyak, sebagai penyebab terjadinya gagal ginjal terminal. Kerusakan ginjal yang spesifik pada DM mengakibatkan perubahan fungsi filtrasi, sehingga molekul-molekul besar seperti protein dapat lolos ke dalam kemih (mis. Albuminuria). Akibat ND dapat timbul kegagalan ginjal yang progresif. ND ditandai dengan adanya proteinuri persisten (> 0.5 gr/24 jam), terdapat retinopati dan hipertensi. Dengan demikian upaya preventif pada nefropati adalah kontrol metabolisme dan kontrol tekanan darah.⁵

2.2 Nefropati Diabetik

ND merupakan suatu sindroma klinik yang ditandai dengan keadaan mikroalbuminuria yang menetap pada keadaan diabetes yang tergantung dan tidak tergantung dengan pemberian insulin. DM merupakan penyebab terbanyak dari penyakit ginjal kronis stadium akhir, serta merupakan salah satu faktor tradisional terjadinya penyakit jantung vaskuler, dengan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan premikroalbuminuria yang akan menyebabkan peningkatan resiko CVD (Bloomgarden, 2008).

Progresi umum dari mikroalbuminuria menjadi nefropati menyebabkan banyak yang menganggap mikroalbuminuria sebagai tanda nefropati awal. Kelainan ginjal sering terjadi pada penderita diabetes tipe I. Secara klinis ND ditandai dengan adanya peningkatan proteinuria yang progresif, penurunan LFG, hipertensi, dan risiko tinggi untuk menderita penyakit kardiovaskuler. Perjalanan alamiah nefropati diabetik merupakan sebuah proses dengan progresivitas bertahap setiap tahun. Diabetes fase awal ditandai dengan hipertensi glomerulus dan peningkatan LFG. Hal ini berhubungan dengan peningkatan perkembangan sel dan ekspansi ginjal, yang mungkin dimediasi oleh hiperglikemia. Mikroalbuminuria biasanya terjadi setelah 5 tahun menderita penyakit diabetes tipe I sedangkan nefropati yang ditandai dengan ekskresi protein urin lebih dari 300mg/hari, biasanya terjadi dalam waktu 10-15 tahun. Penyakit ginjal stadium terminal terjadi sekitar 50% pada penderita DM tipe I yang akan mengalami nefropati dalam 10 tahun.⁶

DM tipe II memiliki patogenesis yang lebih bervariasi. Penderita sering didiagnosis sudah dengan mikroalbuminuria yang disebabkan karena keterlambatan diagnosis dan faktor lain yang mempengaruhi ekskresi protein. Sebagian kecil penderita dengan mikroalbuminuria akan berkembang menjadi penyakit ginjal tahap lanjut. Tanpa intervensi, sebanyak 30% penderita akan berkembang menjadi nefropati dengan proteinuria yang nyata, dan setelah 20 tahun mengalami nefropati, sekitar 20% akan berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir. Diabetes yang lama menyebabkan perubahan pada pembuluh darah kecil yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal dimana kerusakan ginjal tersebut

dapat menyebabkan kegagalan ginjal yang berat. Kerusakan ginjal dapat dimulai sejak tahun pertama setelah terdiagnosis menderita DM tipe I dan dapat ditemukan pada saat terdiagnosis DM tipe II. Namun diperlukan waktu sekitar 5-10 tahun untuk menjadi masalah kerusakan ginjal yang bermakna.⁷

Pada Penderita gagal ginjal kronik dengan DM terjadi perubahan antara lain : peningkatan viskositas darah, peningkatan kadar fibrinogen, penurunan aktivitas fibrinolitik, hiperaktivitas trombosit dan peningkatan koagulabilitas plasma. Pada makrovaskuler juga terjadi keadaan protombik diantaranya : hiperaktivitas trombosit, penurunan produksi prostasiklin, disfungsi endotel yang memacu terbentuknya ateroma lebih awal dibandingkan non DM.

Di Amerika dan Eropa ND merupakan penyebab utama gagal ginjal terminal dan merupakan salah satu penyebab kematian tersering setelah komplikasi kardiovaskular.⁸ Tahun 2001 *The United States Renal Data System (USRDS)* melaporkan 74,7% dari semua pasien diabetes yang mengalami gagal ginjal terminal, diterapi dengan hemodialisis dan 7% diterapi dengan dialisis peritoneal , sementara 17,5% diterapi dengan tranplatasi ginjal.⁹

Menurut data dari *The United States Renal Data System (USRDS)* tahun 2009, gagal ginjal terminal sering ditemukan, prevalensinya sekitar 10-13 %. Di Amerika Serikat jumlahnya mencapai 25 juta orang, sedangkan di Indonesia diperkirakan 12,5 % atau sekitar 18 juta orang.¹⁰ Sama dengan diabetes insidennya meningkat yaitu 20 juta orang di Amerika Serikat dan menurut WHO tahun 2005 prevalensi DM tipe2 mencapai 300 juta diseluruh dunia.²

Penatalaksanaan pasien gagal ginjal terminal tidak cukup dengan terapi tanpa obat misalnya diet, pembatasan cairan masuk, atau pengendalian faktor resiko dengan obat (Hipertensi, Infeksi saluran kencing dan diabetes melitus), tapi harus dilengkapi dengan *technical treatment*, antara lain tranplantasi ginjal, hemodialisis atau peritoneal dialisis. *Technical treatment* yang paling ideal adalah tranplantasi ginjal, tetapi biasanya terkendala oleh masalah donor ginjal maupun biaya.¹¹

Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2000 mencatat penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia^{12,13,14}

Tabel 2. Penyebab gagal ginjal di Indonesia¹⁵

Penyebab	Insiden
Glomerulonefritis	46,39 %
Diabetes Melitus	8,65 %
Obstruksi dan Infeksi	12,85 %
Hipertensi	8,46 %
Sebab Lain	13,65 %

2.3 Hemodialisis

Hemodialisis merupakan salah satu terapi pengganti ginjal buatan dengan tujuan untuk eliminasi sisa-sisa produk metabolisme (protein) dan koreksi gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit antara kompartemen darah dan dialisat melalui membran semipermeabel yang berperan sebagai ginjal buatan

(Suwitra, 2006). Terapi dari uremia didominasi oleh dialisis, disebabkan sedikitnya donor ginjal (Meyer dan Hostetter, 2007).

Hemodialisis merupakan salah satu terapi pengganti ginjal (TPG) yang paling umum dijalani oleh pasien Cronic Kidney Disease (CKD) (United States Renal Data System [USRDS], 2009 pada Kim, 2010). Hemodialisis mempunyai kekurangan dan kelebihan. Kelebihan hemodialisis antara lain, cepat memperbaiki overhidrasi, hiperkalemia, asidosis metabolik, hipertensi persisten, tetapi dapat mengganggu hemodinamik, memperburuk aritmia, memperberat perdarahan.¹⁶

Selama berlangsungnya hemodialisis diperlukan antikoagulansia supaya tidak terjadi pembekuan darah didalam sirkuit ekstrakorporeal. Dalam perkembangannya telah dicoba beberapa macam teknik antikoagulansia yang dibuat berdasarkan keadaan pasien, juga beberapa macam antikoagulan selain heparin pernah dicoba dan beberapa masih diupayakan. Semua ini untuk mendapatkan antikoagulan yang dalam pemakaian jangka panjang tidak memberikan efek samping. Akan tetapi dilihat dari kesederhanaan pemberiannya, maka heparin berat molekul besar (*Unfractioned Heparine*) masih merupakan standar anti koagulan yang digunakan selama prosedur hemodialisis.¹²

Pada proses hemodialisis terjadi aliran darah diluar tubuh. Pada keadaan ini akan terjadi aktivasi sistim koagulasi darah dengan akibat timbulnya bekuan darah. Karena itu pada hemodialisis diperlukan pemberian heparin selama hemodialisis berlangsung.

Menilai koagulasi sewaktu dialisis :

1. Secara visual :

- a. Darah dalam sirkuit ekstrakorporeal berwarna sangat tua
 - b. Dalam dializer terlihat garis – garis merah
 - c. Dalam drip chamber terlihat busa dan pembentukan bekuan darah
 - d. Darah setelah melalui dializer tak dapat masuk ke venous chamber
 - e. Terlihat bekuan dalam arterial header dari dializer
2. Tekanan dalam sirkuit ekstrakorporeal
 3. Keadaan dializer paska dialisis
 4. Mengukur volume residual dari dializer
 5. Tes masa pembekuan

2.4 Hiperkoagulasi pada pasien gagal ginjal kronik

Hiperkoagulasi atau prothrombotic stage adalah kondisi dalam komponen-komponen yang ada dalam aliran darah yang cenderung menyebabkan terjadinya trombosis. Trombus terjadi bila tidak ada keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme proteksi terjadinya trombosis. Faktor trombogenik terdiri dari pembuluh darah yang rusak, rangsangan agregasi trombosit, pembekuan darah aktif, dan stasis. Faktor proteksi terjadinya trombosis adalah endotel yang utuh, antikoagulan, bersihan faktor pembekuan aktif, dan sistem fibrinolisis. Pada penderita CKD yang menyebabkan proteinuri, akan didapatkan desisiensi AT III dan Protein C. Ketiga komponen ini adalah natural anti koagulasi.^{17,18}

Beberapa kelainan hemostatik yang terjadi antara lain menurunnya kadar Anti Trombin III (AT-III) oleh karena *urinary losses*, peningkatan aktifitas

trombosit dan terdapatnya *high molecular weight fibrinogen* didalam sirkulasi. Selain itu terdapat pula peningkatan tissue factor, peningkatan von Willebrand factor, peningkatan faktor XIIa, peningkatan faktor VIIa, peningkatan aktivasi protein C, peningkatan fibrinogen, penutrunan tissue plasminogen activator, dan kenaikan plasminogen activator inhibitor (Tabel 3.) Kemungkinan lain adalah *immune mediated injury* pada glomerulus yang mengakibatkan terjadinya peningkatan aktifitas prokoagulan dan hal ini dapat berakibat secara sistemik.¹²

Karen Kaufman tahun 2003 mengatakan hiperhomosistein dapat merangsang terjadinya hiperkoagulasi darah dan beresiko terjadi trombosis. Peningkatan kadar homosistein pada gagal ginjal kronik sejalan dengan penurunan fungsi ginjal dan semakin meningkat pada gagal ginjal terminal.³

Diagnosis adanya kelainan hiperkoagulasi dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik, *medical history* dan pemeriksaan darah. Anamnesa yang akurat akan sangat membantu menentukan gejala dan kemungkinan penyebabnya. Pemeriksaan darah dapat dilakukan untuk melihat faktor-faktor pembekuan, trombosit dan AT-III.

Hiperkoagulasi merupakan masalah serius yang dapat menyebabkan vascular tromboembolism pada organ tubuh seperti otak, mata, jantung, pembuluh darah perut, ekstremitas. Keadaan hiperkoagulasi harus selalu diwaspadai karena dapat menyebabkan penderita jatuh dalam keadaan stroke, infark miokard, peripheral vascular disease yang dapat mengancam jiwa.³

Prognosis pasien dengan hiperkoagulasi bervariasi tergantung pada penyakit yang mendasari, kewaspadaan dan penatalaksanaan trombosis yang

adekuat. Bila tidak terdeteksi dengan baik trombosis bisa berkembang menjadi recurrent trombosis dan emboli paru yang merupakan keadaan yang sangat buruk.³

Tabel 3. Kelainan Hemostatik pada pasien CKD¹⁹

-
1. Increased tissue factor
 2. Increased von Willebrand factor
 3. Increased factor XIIa
 4. Increased factor VIIa
 5. Increased activated protein C
 6. Increased fibrinogen
 7. Reduced tissue plasminogen activator
 8. Increased plasminogen activator inhibitor 1
-

2.5 Trombosis

Trombosis adalah terbentuknya bekuan darah dalam pembuluh darah. Trombus atau bekuan darah ini dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung atau mikrosirkulasi dan menyebabkan komplikasi akibat obstruksi atau emboli. Trombus terdiri dari fibrin dan sel-sel darah. Trombus terbagi 3 macam yaitu; merah (thrombus koagulasi), putih (thrombus aglutinasi) dan thrombus campuran. Trombus merah adalah sel trombosit dan leukosit yang tersebar rata dalam suatu massa yang terdiri dari eritrosit dan fibrin, biasanya terdapat dalam vena. Trombus putih terdiri atas fibrin dan lapisan trombosit, leukosit dengan sedikit eritrosit dan biasanya terdapat dalam arteri. Bentuk yang paling banyak adalah bentuk campuran. Trombus vena adalah deposit intravaskuler yang tersusun atas

fibrin dan sel darah merah disertai berbagai komponen trombosit dan leukosit.^{20,21,22}

Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif terganggu. Faktor trombogenik meliputi:²¹

- 1) Gangguan sel endotel
- 2) Terpapar subendotel akibat hilangnya sel endotel
- 3) Aktivitas trombosit atau interaksinya dengan kolagen sub endotel atau faktor von Willebrand
- 4) Aktivitas koagulasi
- 5) Terganggu fibrinolisis
- 6) Stasis

Sistem koagulasi tersebut terdiri dari dua komponen, yaitu komponen seluler dan komponen molekuler. Komponen seluler adalah trombosit, sel endotel, monosit dan eritrosit, sedangkan komponen molekuler adalah faktor- faktor koagulasi dan inhibitorynya, faktor fibrinolisis dan inhibitorynya, protein adhesif, protein interseluler, acute-phase proteins, immunoglobulin, ion kalsium, fosfolipid, prostaglandins dan beberapa sitokin lain. Meskipun begitu, protein-protein koagulasi adalah komponen inti dari sistem hemostasis.^{22,23}

Koagulasi mempunyai 3 fase yang sama dengan trombosis, yaitu:²⁴

1. Pembentukan agregat trombosit yang longgar dan sementara pada tempat luka. Trombosit akan mengikat kolagen pada tempat luka pembuluh darah dan diaktifkan oleh trombin yang terbentuk dalam kaskade peristiwa

koagulasi pada tempat yang sama, atau oleh Adenosin Difosfat (ADP) yang dilepaskan trombosit aktif lainnya. Pada pengaktifan, trombosit akan berubah bentuk dan dengan adanya fibrinogen, trombosit kemudian mengadakan agregasi sehingga terbentuk sumbat hemostatik (pada hemostasis) atau trombus (pada trombosis)

2. Pembentukan jaring fibrin yang terikat dengan agregat trombosit sehingga terbentuk sumbat hemostatik atau trombus yang lebih stabil
3. Pelarutan parsial atau oral agregat hemostatik atau trombus oleh plasmin

Ada dua lintasan yang membentuk bekuan fibrin, yaitu lintasan intrinsik dan ekstrinsik. Kedua lintasan ini tidak bersifat independen sebagaimana diperkirakan sebelumnya. Meskipun demikian, perbedaan yang artifisial ini tetap dipertahankan dalam uraian berikut ini untuk memudahkan deskripsinya.²⁴

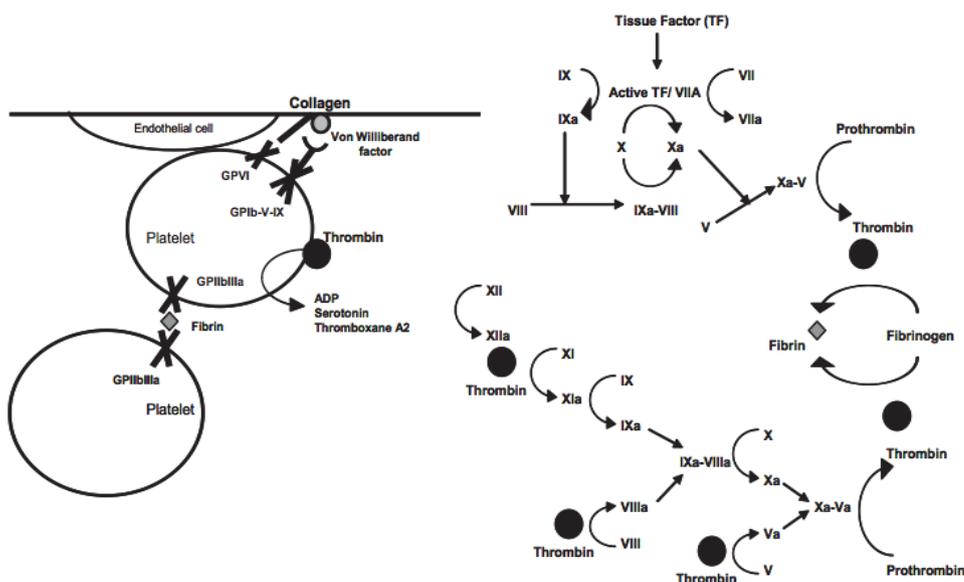
Dalam garis besar proses pembekuan darah berjalan melalui 3 tahap.²⁵

- 1) Pembentukan tromboplastin
- 2) Perubahan protrombin menjadi trombin
- 3) Perubahan fibrinogen menjadi fibrin

Pada mekanisme ekstrinsik, tromboplastin jaringan (faktor III, berasal dari jaringan yang rusak) akan bereaksi dengan faktor VIIa yang dengan adanya kalsium (faktor IV) akan mengaktifkan faktor X. Faktor Xa bersama-sama faktor Va, ion kalsium dan fosfolipid trombosit akan mengubah protrombin menjadi trombin. Oleh pengaruh thrombin, fibrinogen (faktor I) akan diubah menjadi

fibrin monomer (faktor Ia) yang tidak stabil. Fibrin monomer, atas pengaruh faktor XIIIa akan menjadi stabil dan resisten terhadap enzim proteolitik misalnya plasmin.²⁶

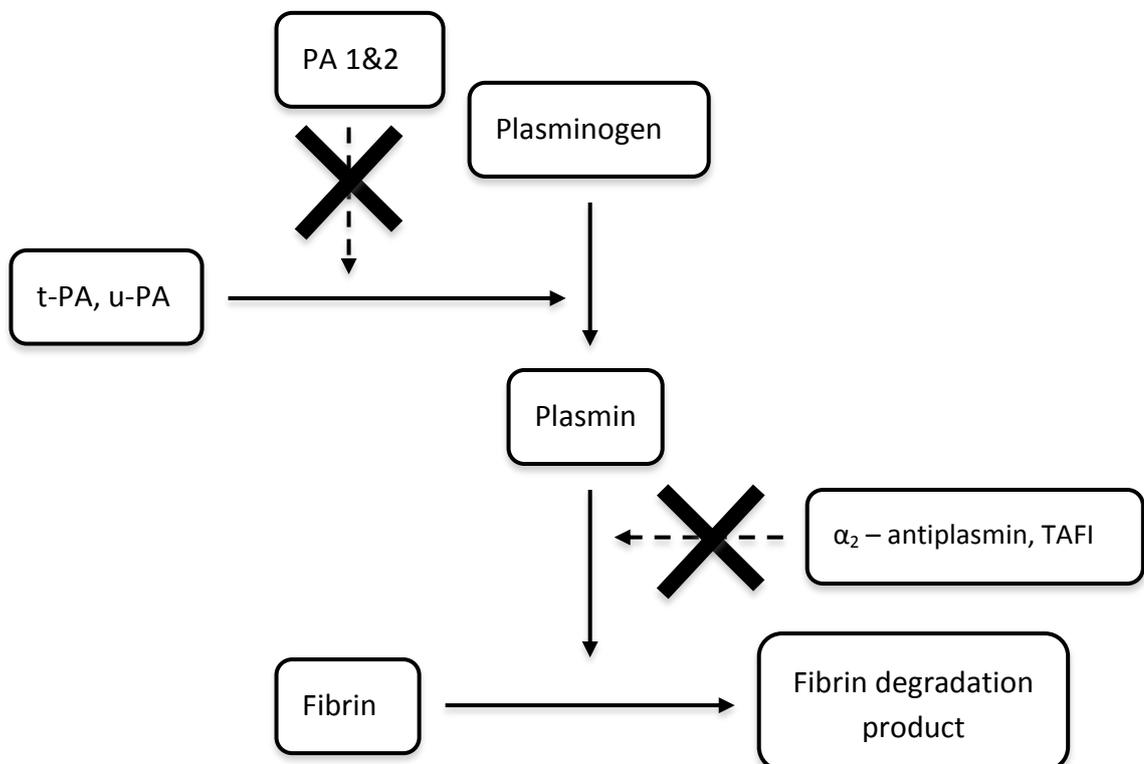
Pada mekanisme intrinsik, semua faktor yang diperlukan untuk pembekuan darah berada di dalam darah. Pembekuan dimulai bila faktor Hageman (faktor XII) kontak dengan suatu permukaan yang bermuatan negatif, misalnya kolagen subendotel pembuluh darah yang rusak. Reaksi tersebut dipercepat dengan pembentukan kompleks antara faktor XII, faktor Fitzgerald dan prekalkren. Faktor XIIa selanjutnya akan mengaktifkan faktor XI, dan faktor XIa bersama ion kalsium (Ca^{2+}) akan mengaktifkan faktor IX. Faktor IX aktif, bersama-sama faktor VIII, ion kalsium dan fosfolipid akan mengaktifkan faktor X. Urutan mekanisme pembentukan darah selanjutnya sama seperti yang terjadi pada mekanisme ekstrinsik.²⁶



Gambar 1. Kaskade Koagulasi.¹⁹

2.5.1 Faktor – faktor protrombotik pada Diabetes Melitus

Secara umum fungsi hemostasis pada tubuh ditentukan oleh berbagai faktor yaitu : pembuluh darah, trombosit, koagulasi dan fibrinolisis. Berbagai perubahan dalam aspek patofisiologi aliran darah dapat terjadi pada diabetes mellitus antara lain peningkatan viskositas plasma darah, peningkatan kadar fibrinogen, penurunan aktifitas fibrinolitik, hiperaktifitas trombosit, peningkatan koagulabilitas plasma. Faktor yang berperan diantaranya : hiperagregasi dan disfungsi trombosit, peningkatan faktor *von Willebran* (vWF), peningkatan faktor protrombotik seperti *tissue factor* (TF) dan fibrinogen, peningkatan Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1). Penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO).^{27,28}



Gambar 2. Fibrinolisis

O'Connell NM, 2005:3.

2.5.2 Disfungsi endotel pada Diabetes Melitus

Sel endotel vaskuler berada diantara aliran darah dan dinding pembuluh darah dalam regulasi fungsi darah. Fungsi sel endotel antara lain mempertahankan tonus pembuluh darah, fungsi hemostasis dan antitrombotik (antitrombotik, antikoagulan, fibrinolisis), dan inflamasi. Sel endotel memproduksi Nitrat Oksida (NO) yang berfungsi sebagai vasodilator pembuluh darah, inhibitor trombosit, menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos. NO disintesis oleh sel endotel dari *L-arginine* oleh enzim NO sintase.

Efek biologik NO terhadap pembuluh darah :

- Merupakan vasodilator untuk pembuluh darah
- Sebagai inhibitor trombosit, yaitu NO dari sel endotel penting dalam regulasi fungsi trombosit : adhesi, agregasi, pelepasan, keseimbangan hemostasis, dan trombosis.
- Bersifat anti inflamasi dan anti aterogenik.
- Mediator apoptosis untuk sel dan otot polos.

Pada penderita diabetes mellitus, adanya penurunan pelepasan NO, penurunan bioavailabilitas NO, defek respon terhadap NO yang akan mengarah pada kondisi protrombotik.²⁸

2.5.3 Gangguan hemostasis pada Diabetes Melitus

Pada penderita DM terjadi peningkatan aktifitas trombosit. Beberapa peneliti melaporkan terjadi peningkatan agregasi trombosit spontan *in vitro* dan peningkatan fungsi adhesi yang dihubungkan dengan peningkatan kadar vWF.

Pada DM, kondisi hiperglikemi akan mengubah trombosit dengan jalan mengganggu keseimbangan kalsium sehingga terjadi hiperaktifitas trombosit dan agregasi trombosit termasuk perubahan bentuk trombosit dan pelepasan berbagai mediator.²⁹

2.6 Prothrombin Time (PT) Test dan Partial Thromboplastin Time with Kaolin (PTTK) Test

2.6.1 Prothrombin Time (PT) Test

Pemeriksaan ini berfungsi untuk menilai faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama yaitu faktor koagulasi V, VII, X, protrombin, dan fibrinogen serta untuk memantau efek antikoagulan oral.³⁰

Faktor VII atau prokonvertin, merupakan unsur akselerator konversi protrombin serum (SPCA) dan kotromboplastin.³¹

Faktor X atau Stuart – Prower, disintesis di hati. Diaktifkan pada permukaan trombosit yang sedang aktif oleh kompleks protrombinase (Ca^{2+} , faktor VIIa dan IXa dan oleh faktor VIIa yang dipengaruhi oleh faktor jaringan dan Ca^{2+}).³²

Protrombin merupakan glikoprotein rantai tunggal yang disintesis dalam hati. Mempunyai berat molekul 72 kDa. Regio amina pada protrombin mengandung 10 residu Glu 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.³²

Fibrinogen atau faktor I merupakan glikoprotein plasma yang bersifat dapat larut dengan panjang 47,5 nm serta terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida non identik ($A\alpha$, $B\beta$, $B\gamma$)₂ yang dihubungkan secara kovalen oleh ikatan disulfida. Ke tiga rantai tersebut disintasi oleh hati.³²

Faktor VII diaktifkan menjadi faktor VIIa dipengaruhi kalikren, dengan adanya ion kalsium dan tromboplastin jaringan yang dikeluarkan oleh pembuluh darah yang luka. Faktor VII bersama IXa, PF3, kalsium mempengaruhi faktor X menjadi Xa dan bersama PF3, kalsium, faktor V mempengaruhi pembentukan protrombin menjadi trombin. Trombin mengaktivasi faktor XIII menjadi XIIIa, kemudian terbentuk fibrin polimer insoluble karena adanya faktor XIIIa.^{32,33}

Prinsip pemeriksaan ini adalah mengukur lama terbentuknya bekuan yaitu dengan cara plasma ditambah reagen tromboplastin jaringan dan ion kalsium kemudian diinkubasi pada suhu 37° C. Nilai rujukannya adalah 11-15 detik. Jika hasil PT memanjang maka penyebabnya adanya defisiensi faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan jalur bersama serta adanya inhibitor.^{34,35}

2.6.2 Partial Thromboplastin Time with Kaolin (PTTK) Test

Partial Thromboplastin Time with Kaolin (PTTK) test merupakan uji skrining untuk menilai faktor intrinsik pembekuan darah, terutama

menilai faktor XII, XI, VIII, dan IX. Tes ini dilakukan setelah preinkubasi plasma selama 10 menit dengan kaolin dan inosithin sebagai pengganti trombosit. Normalnya nilai PTTK adalah 30-40 detik.³⁶

PTTK yang tinggi menunjukkan bahwa ada kelainan pada kaskade pembekuan. Yang mempengaruhi antara lain adalah hemophilia A, hemophilia B, defisiensi faktor VIII, defisiensi faktor IX, DIC, dan penyakit hati.³⁷

Faktor yang mempengaruhi hasil PTTK adalah:³⁸

- 1) Bekuan pada sampel darah
- 2) Sampel darah hemolisis atau berbusa akibat dikocok-kocok
- 3) Pengambilan sampel darah pada jalur intravena misal pada infus Heparin

2.7 Pemeriksaan Jumlah Trombosit

Pemeriksaan jumlah trombosit adalah tes untuk mengukur jumlah trombosit didalam darah. Jumlah trombosit diketahui dengan melakukan pengukuran menggunakan alat hitung sel darah otomatis dan fungsi trombosit yang diketahui dengan melakukan uji agregasi. Uji agregasi ini dipakai untuk menguji salah satu dari fungsi trombosit dan dapat dipakai untuk *monitoring* pasien yang menggunakan obat anti-trombosit. Obat anti-trombosit ini dipakai untuk pencegahan terjadinya penyumbatan pembuluh darah/stroke.³⁹

Dari penelitian-penelitian diketahui bahwa pada diabetes 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.^{30,41,42}

Hiperglikemia juga akan menyebabkan gangguan fungsi –fungsi trombosit, sehingga akan memperbesar kemungkinan terjadinya keadaan prokoagulasi.⁴³

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.^{44,45,46}

Keadaan hiperglikemia yang lama telah terbukti dapat menimbulkan berbagai perubahan pada trombosit, seperti penurunan fluiditas membran, meningkatnya aktifitas Ca²⁺ ATPase, berkurangnya aktifitas Na⁺/K⁺ ATPase, menurunnya turnover phosphoinositide, meningkatnya aktifitas cGMP phosphodiesterase meningkatnya produksi TxA₂, 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.^{47,48,49}

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 PAI-1, penurunan kadar tPA dan kadar PGI₂.^{50,51,52,53}