

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan meningkatnya glukosa dalam darah. Hampir separuh pasien diabetes melitus mempunyai faktor keturunan yang merupakan faktor terpenting penyebab terjadinya diabetes melitus. Kegagalan pankreas untuk menghasilkan insulin yang cukup atau tubuh tidak dapat merespon terhadap hormon insulin merupakan penyebab patologi terjadinya diabetes melitus (Han Wu *et all*, 2017).

Ada dua tipe diabetes melitus yaitu diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2. Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kerusakan pankreas sehingga produksi insulin berkurang, sementara tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin. Resistensi insulin adalah kondisi dimana insulin yang dihasilkan cukup, tetapi tidak bekerja dengan baik dalam mengontrol kadar gula darah. Kedua tipe diabetes melitus memiliki penyebab yang berbeda, sehingga pengobatan keduanya pun berbeda (Han Wu *et all*, 2017).

Diabetes Melitus (DM) merupakan masalah kesehatan global dengan jumlah penderita yang semakin meningkat. Tahun 2000, penderita diabetes mencapai 171 juta orang di dunia. Tahun 2011 meningkat menjadi lebih dari 366 juta dan diperkirakan pada tahun 2030 jumlah penderita diabetes melitus akan melebihi 552 juta orang. Diabetes Melitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat defek sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya, dan terkait dengan gangguan karbohidrat, lemak dan metabolisme protein (Abdullellah Alotaibi *et all*, 2017).

2.1.1. Terapi Diabetes Melitus

Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat terjadi komplikasi metabolik akut maupun komplikasi vaskuler kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Di Amerika Serikat, DM merupakan penyebab utama dari *end-stage renal disease* (ESRD), *nontraumatic lowering amputation*, dan *adult blindness*.

Banyaknya komplikasi kronik yang dapat terjadi pada diabetes melitus tipe-2, dan sebagian besar mengenai organ vital yang dapat fatal, maka tata laksana diabetes melitus tipe-2 memerlukan terapi agresif untuk mencapai kendali glikemik dan kendali faktor risiko kardiovaskular. Dalam Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia 2011, penatalaksanaan dan pengelolaan diabetes melitus dititik beratkan pada 4 pilar penatalaksanaan Diabetes Melitus, yaitu: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis (Suzanna Ndraha, 2014).

a. Edukasi

Tim kesehatan mendampingi pasien dalam perubahan perilaku sehat yang memerlukan partisipasi aktif dari pasien dan keluarga pasien. Upaya edukasi dilakukan secara komprehensif dan berupaya meningkatkan motivasi pasien untuk memiliki perilaku sehat. Edukasi pada penyandang diabetes meliputi pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, ketaatan penggunaan obat-obatan, berhenti merokok, meningkatkan aktifitas fisik, dan mengurangi asupan kalori dan diet tinggi lemak.

b. Terapi Gizi Medis

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes yaitu makanan yang seimbang, sesuai dengan kebutuhan kalori masing-masing individu, dengan memperhatikan keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah makanan. Komposisi makanan yang dianjurkan terdiri dari karbohidrat 45%-65%, lemak 20%-25%, protein 10%-20%, Natrium kurang dari 3 g, dan diet cukup serat sekitar 25 g/hari.

c. Latihan Jasmani

Latihan jasmani secara teratur 3-4 kali seminggu, masing-masing selama kurang lebih 30 menit. Latihan jasmani dianjurkan yang bersifat aerobik seperti berjalan santai, jogging, bersepeda dan berenang. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan meningkatkan sensitifitas insulin.

d. Intervensi Farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan peningkatan pengetahuan pasien, pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Obat yang saat ini ada antara lain:

1. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

Pemicu sekresi insulin:

1. Sulfonilurea

- a. Efek utama meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta pankreas.
- b. Pilihan utama untuk pasien berat badan normal atau kurang.
- c. Sulfonilurea kerja panjang tidak dianjurkan pada orang tua, gangguan faal hati dan ginjal serta malnutrisi.

2. Glinid

- a. Terdiri dari repaglinid dan nateglinid.
- b. Cara kerja sama dengan sulfonilurea, namun lebih ditekankan pada sekresi insulin fase pertama.
- c. Obat ini baik untuk mengatasi *hiperglikemia postprandial*

Peningkat sensitivitas insulin:

1. *Biguanid*

- a. Golongan *biguanid* yang paling banyak digunakan adalah Metformin.
- b. Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin, dan menurunkan produksi glukosa hati.
- c. Metformin merupakan pilihan utama untuk penderita diabetes gemuk, disertai dislipidemia, dan disertai resistensi insulin

2. Tiazolidindion

- a. Menurunkan resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein pengangkut glukosa sehingga meningkatkan ambilan glukosa perifer.
- b. Tiazolidindion dikontraindikasikan pada gagal jantung karena meningkatkan retensi cairan.

Penghambat glukoneogenesis:

Biguanid (Metformin).

1. Selain menurunkan resistensi insulin, Metformin juga mengurangi produksi glukosa hati.

2. Metformin dikontraindikasikan pada gangguan fungsi ginjal dengan kreatinin serum $> 1,5$ mg/dL, gangguan fungsi hati, serta pasien dengan kecenderungan hipoksemia seperti pada sepsis.
3. Metformin tidak mempunyai efek samping hipoglikemia seperti golongan sulfonilurea.
4. Metformin mempunyai efek samping pada saluran cerna (mual), tetapi bisa diatasi dengan pemberian sesudah makan.

Penghambat glukosidase alfa :

Acarbose

1. Bekerja dengan mengurangi absorpsi glukosa di usus halus.
2. Acarbose juga tidak mempunyai efek samping hipoglikemia seperti golongan sulfonilurea.
3. Acarbose mempunyai efek samping pada saluran cerna yaitu kembung dan flatulens.
4. Penghambat *dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)* *Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)* merupakan suatu hormone peptide yang dihasilkan oleh sel L di mukosa usus. Peptida ini disekresi bila ada makanan yang masuk. GLP-1 merupakan perangsang kuat bagi insulin dan penghambat glukagon. Namun GLP-1 secara cepat diubah menjadi metabolit yang tidak aktif oleh enzim DPP-4. Penghambat DPP-4 dapat meningkatkan pelepasan insulin dan menghambat peng-lepasan glukagon.

2. Obat Suntikan

Terapi menggunakan obat suntikan ini biasanya digunakan untuk terapi pada penderita Diabetes Melitus tipe-1, terapi suntikan ini meliputi:

Insulin

1. Insulin kerja cepat
 - a. Digunakan pada waktu makan.
 - b. Mulai bekerja dalam 15 menit.
 - c. Bekerja maksimal dalam sekitar 1 jam.
 - d. Efeknya bertahan hingga 4 jam.

Contoh : glulisine, lispro, dan aspart, semua produk belum tersedia di Indonesia.

2. Insulin kerja pendek
 - a. Efek bertahan hingga 6 jam.
 - b. Digunakan pada waktu makan.
 - c. Mulai bekerja dalam waktu 30 menit.
 - d. Bekerja maksimal dalam 2 hingga 3 jam.

Insulin Neutral Protamine Hagedorn (NPH) harus di-resuspensi (mengaduknya perlahan dengan memutar pen) sebelum digunakan

Contoh : Humulin R; Novolin R; dan, untuk pompa insulin, V elosulin, hanya Humulin R yang tersedia di Indonesia.

3. Insulin kerja menengah
 - a. Digunakan sehari sekali.
 - b. Bekerja maksimal 4 hingga 8 jam setelah injeksi.

c. Efeknya bertahan hingga 18 jam.

Jika diinjeksikan sebelum tidur, insulin akan bekerja maksimal pada dini hari, yaitu saat insulin paling dibutuhkan. Contoh : NPH, Humulin N, dan Novolin N, hanya Humulin N tersedia di Indonesia.

4. Insulin kerja panjang

a. Menurunkan kadar glukosa secara bertahap.

b. Efeknya dapat bertahan hingga 24 jam.

Contoh : detemir (Levemir) dan glargine (Lantus), tersedia di Indonesia

Ultralong-acting insulin :

a. Digunakan sehari sekali

b. Efeknya dapat bertahan lebih dari 24 jam

Contoh : degludec (Tresiba), belum tersedia di Indonesia

5. Insulin campuran tetap

Jenis insulin insulin menggabungkan menengah dan pendek-acting. Hal ini sering diambil dua kali sehari sebelum makan. Ini harus diambil 10 menit sampai 30 menit sebelum makan. Insulin campuran berlaku dalam 5 sampai 60 menit, dan waktu puncaknya bervariasi. Insulin campuran ini dirancang untuk menjadi lebih nyaman. Tetapi tidak semua orang memiliki kebutuhan insulin yang sama, sehingga mereka tidak cocok ke dalam kategori campuran.

Pedoman tatalaksana diabetes melitus tipe-2 yang terbaru dari *the American Diabetes Association / European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD)*, *the American Association of Clinical Endocrinologists / American*

College of Endocrinology (AACE/ACE) merekomendasikan pemberian metformin sebagai monoterapi lini pertama. Rekomendasi ini terutama berdasarkan efek metformin dalam menurunkan kadar glukosa dalam darah, harga relatif murah, efek samping lebih minimal dan tidak meningkatkan berat badan (Suzanna Ndraha, 2014).

2.1.2. Metformin

Metformin (*dimethylbiguanide*) merupakan pengobatan farmakologis yang linier saat ini untuk penderita diabetes tipe 2. Efek anti hiperglikemik dari metformin disebabkan oleh penghambatan ekskresi glukosa hepatic.

Metformin adalah obat oral yang digunakan untuk menurunkan konsentrasi kadar glukosa dalam darah pada pasien diabetes melitus tipe-2, terutama pada mereka yang kelebihan berat badan serta mereka yang memiliki fungsi ginjal normal.

Secara farmakologis, metformin termasuk dalam golongan obat anti diabetes biguanide. Sejarah biguanides dapat ditelusuri dari penggunaan *Galega officinalis* (umumnya dikenal sebagai galega) untuk mengobati diabetes di Eropa Abad Pertengahan (Diabetes Care, 2016).

Metformin mengurangi kadar glukosa serum dengan beberapa mekanisme yang berbeda, terutama melalui mekanisme nonpankreatik tanpa meningkatkan sekresi insulin. Metformin meningkatkan efek insulin, sehingga sering disebut "sensitizer insulin". Metformin juga menekan produksi glukosa endogen oleh hati, yang terutama disebabkan oleh pengurangan laju glukoneogenesis dan efek kecil pada glikogenolisis.

Selain itu, metformin mengaktifkan enzim *adenosine monophosphate kinase* (AMPK) yang menghasilkan penghambatan enzim yang terlibat dalam

glukoneogenesis dan glikogenesis di hati dengan merangsang sinyal insulin dan transportasi glukosa pada otot. AMPK mengatur metabolisme seluler dan organ. Setiap penurunan energi hepatic memicu aktivasi AMPK. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat menjelaskan mekanisme metformin dalam glukoneogenesis hepar. (Hamid Nasri dan Mahmoud Rafieian-Kopaei, 2014).

2.1.3. Efek Jangka Panjang Penggunaan Metformin

Metformin adalah obat untuk mengobati penyakit diabetes dan yang paling sering diresepkan pada terapi lini pertama pada diabetes tipe 2. Selain itu, metformin adalah salah satu dari beberapa anti hiperglikemikemi yang terkait dengan perbaikan pada cardio-morbiditas dan mortalitas vaskular yang merupakan penyebab kematian pada penderita diabetes tipe 2.

Metformin tidak memiliki efek samping yang signifikan, tetapi obat ini dapat menyebabkan kondisi serius yang disebut asidosis laktik. Asidosis laktik ditandai dengan gejala berikut: pusing, kantuk parah, nyeri otot, kelelahan, kedinginan, kulit biru/dingin, pernapasan cepat/sulit, detak jantung lambat / tidak teratur, sakit perut disertai diare, mual atau muntah. Metformin dapat mengganggu penyerapan vitamin B12 dalam tubuh, yang mengakibatkan risiko kekurangan vitamin B12. Kekurangan vitamin B12 ini berdampak terjadinya anemia megaloblastik. Anemia megaloblastik ini merupakan kondisi dimana kadar hemoglobin seseorang dibawah nilai normal sedangkan nilai indeks eritrosit mengalami peningkatan. Secara klinis, pengobatan metformin telah dilaporkan juga terkait dengan penurunan konsentrasi asam folat (Jolien de Jager *et al*, 2010).

Menurut Sun-Hye Ko *et all*, persentase defisiensi vitamin B12 adalah 9,5% dari pasien yang menggunakan metformin. Data dari *National Health and Nutrition* menunjukkan bahwa persentase defisiensi vitamin B12 adalah 5,8% dari penderita diabetes yang menggunakan metformin dibandingkan dengan penderita diabetes yang tidak menggunakan metformin yaitu sebesar 2,4%. Penelitian yang sama dari Brasil juga menunjukkan prevalensi defisiensi vitamin B12 pada pasien diabetes tipe 2 menggunakan metformin adalah 6,9 %.

Rata-rata level serum vitamin B12 orang Amerika dewasa dengan diabetes yang menggunakan metformin adalah $430,2 \pm 13,0$ pg / mL, $524,0 \pm 10,6$ pg / mL pada pengguna non-metformin dan $475,3 \pm 3,9$ pg / mL pada orang dewasa non-diabetes. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan metformin pada penderita diabetes melitus mempengaruhi level serum vitamin B12 (Sun-Hye Ko *et all*, 2014).

Kekurangan vitamin B12 secara klinis penting karena merupakan penyebab reversibel dari kegagalan sumsum tulang dan saraf . Kerusakan neurologis akibat dari defisiensi vitamin B12 pada penggunaan metformin adalah neuropati perifer atau neuropati diabetik. Metformin diduga menginduksi malabsorpsi vitamin B12 dan faktor intrinsik di ileum.

Secara klinis defisiensi vitamin B12 dapat menyebabkan anemia makrositik dan neuropati. Namun, menurut penelitian Jolien de Jager *et all* menunjukkan bahwa beberapa gejala defisiensi vitamin B12 sulit untuk didiagnosis dan ireversibel. Selain itu, walaupun kebutuhan untuk mengobati defisiensi vitamin B12 masih diperdebatkan, tetapi dokter harus lebih memperhatikan adanya defisiensi vitamin

B12 yang disebabkan obat. Defisiensi vitamin B12 yang terkait dengan metformin meningkat seiring berjalannya waktu (Jolien de Jager *et al*, 2010).

Penderita diabetes dengan defisiensi vitamin B12 memiliki tingkat anemia yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa defisiensi vitamin B12. Uji analisis multivariat menggambarkan adanya anemia menunjukkan hubungan positif secara statistik dengan defisiensi vitamin B12. Bentuk klasik anemia karena defisiensi vitamin B12 adalah anemia megaloblastik (MCV >100 fL). Anemia megaloblastik yang berat memiliki peningkatan MCV, tetapi pada penelitian sebelumnya mengindikasikan bahwa 30% gangguan responsif vitamin B12 memiliki MCV normal (Sun-Hye Ko *et al*, 2014).

2.2. Anemia

Anemia adalah kondisi di mana seseorang memiliki jumlah hemoglobin pada sel darah merah turun di bawah normal. Hal ini yang menyebabkan tubuh tidak mendapatkan cukup oksigen. Hemoglobin adalah zat besi yang kaya protein yang memberi warna merah pada darah dan memungkinkan sel darah merah mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh. Apabila jumlah sel darah merah atau hemoglobin rendah, maka dapat menyebabkan pula rendahnya kadar zat besi dalam darah (National Hematologic Diseases Information Service, 2009).

Batas normal dari kadar Hb dalam darah dapat dilihat pada table berikut :

Tabel 1. Batas normal kadar Hb menurut umur dan jenis kelamin. Sumber : WHO,2000

Kelompok	Umur	Hemoglobin (gr/dl)
Anak-anak	6 – 59 bulan	11,0
	5 – 11 tahun	11,5
	12 – 14 tahun	12,0
Dewasa	Wanita > 15 tahun	12,0
	Wanita hamil	11,0
	Laki-laki > 15 tahun	13,0

Sebagian besar anemia disebabkan oleh kekurangan satu atau lebih zat gizi esensial (zat besi, asam folat, atau vitamin B12) yang digunakan dalam pembentukan sel-sel darah merah. Anemia bisa disebabkan oleh kondisi lain seperti penyakit malaria atau infeksi cacing tambang (Jurnal Kesehatan Masyarakat, 2007).

2.2.1. Klasifikasi Anemia Menurut Morfologi dan Etiologi

Secara morfologis, anemia dapat diklasifikasikan menurut ukuran sel dan hemoglobin yang dikandungnya.

a. Makrositik

Pada anemia makrositik ukuran sel darah merah bertambah besar dan jumlah hemoglobin tiap sel juga bertambah. Ada dua jenis anemia makrositik yaitu :

1. Anemia Megaloblastik

Anemia yang terjadi karena kekurangan vitamin B12, asam folat dan gangguan sintesis DNA.

2. Anemia Non Megaloblastik

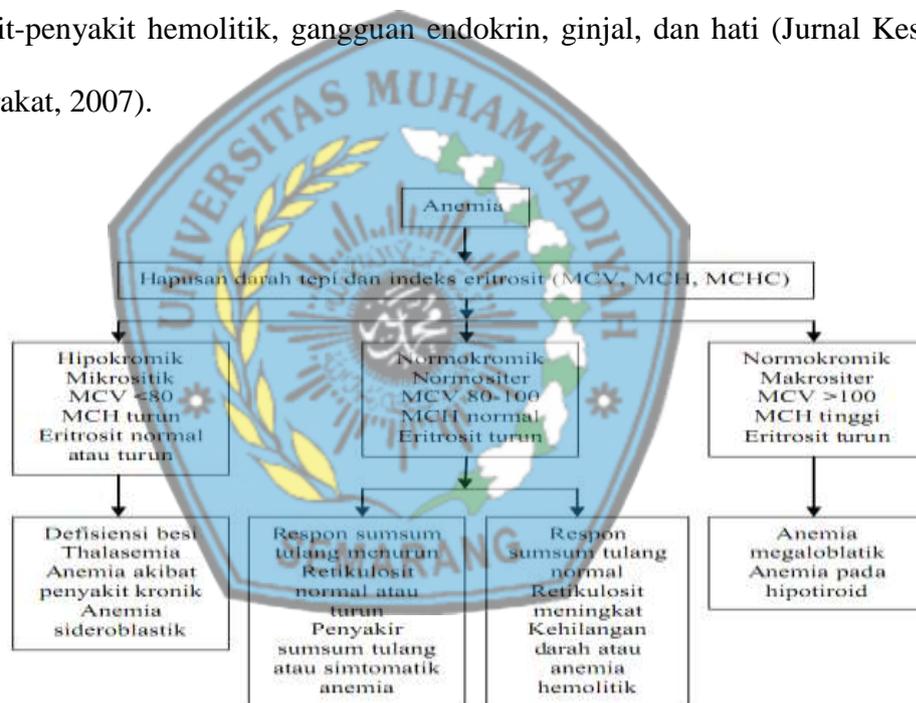
Anemia yang terjadi karena eritropoiesis yang dipercepat dan peningkatan luas permukaan membran.

b. Mikrositik

Mengecilnya ukuran sel darah merah yang disebabkan oleh defisiensi besi, gangguan sintesis globin, porfirin dan heme serta gangguan metabolisme besi lainnya.

c. Normositik

Pada anemia normositik ukuran sel darah merah tidak berubah, hal ini disebabkan kehilangan darah yang parah, meningkatnya volume plasma secara berlebihan, penyakit-penyakit hemolitik, gangguan endokrin, ginjal, dan hati (Jurnal Kesehatan Masyarakat, 2007).



Gambar 1. Algoritme diagnosis anemia berdasarkan hasil laboratorium

Algoritme yang ada pada gambar 1 menjelaskan anemia dapat diklasifikasikan dengan melihat gambaran darah tepi dan kadar indeks eritrositnya. Anemia berdasarkan gambaran darah tepi dan indeks eritrosit dibagi menjadi tiga, anemia hipokromik mikrositik dimana $MCV < 80$ dan MCH normal atau turun,

anemia normositik normokromik MCV 80-100 dan MCH normal, dan anemia normokromik makrositik yaitu MCV>100 dan MCH tinggi (Bakta, 2014).

2.3. Anemia Megaloblastik

Anemia megaloblastik adalah istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan kelompok anaemia yang disebabkan oleh sintesis DNA yang terganggu. Hal ini ditandai dengan abnormalnya ukuran eritrosit pada apusan darah tepi (makroovalocytes) dan sampel sumsum tulang (hiperplasia megaloblastik). Anemia megaloblastik disebabkan oleh tidak sinkronnya pematangan nukleus dan sitoplasma akibat penurunan sintesis DNA (H.B. Castellanos-Sinco *et all*, 2015).

Anemia megaloblastik dikategorikan dengan hematopietik morfologi sel, hematopoiesis tidak produktif yang disebabkan oleh defisiensi asam folat atau vitamin B12. Terganggunya sintesis DNA di sel progenitor hematopietik atau sindrom *myelodysplastic* mengarah pada kelainan kongenital. Kelainan ini juga merupakan penyebab umum terjadinya anemia megaloblastik. Populasi orang-orang barat, defisiensi kobalamin (vitamin B12) adalah penyebab utama anemia megaloblastik (Satadal Barik, 2016).

2.3.1. Patofisiologi Anemia Megaloblastik

Patofisiologi dari anaemia ini berasal dari tidak efektifnya eritropoiesis sekunder untuk apoptosis intramedullar sel prekursor hematopietik. Hal Ini, disebabkan oleh kelainan sintesis DNA. Defisiensi folat dan kobalamin menyebabkan defisiensi thymidylate. DNA mengandung 2 basa purin (adenin dan guanin) dan 2 pirimidin (timin dan sitosin). Bila ada thymidylate yang tidak adekuat atau timin di posisi pada rantai DNA dimana basis nitrogen ini seharusnya terjadi. Namun, diganti dengan

urasil maka ketika urasil dimasukkan ke dalam 2 posisi yang sama di sisi yang berlawanan. Saat urasil dimasukkan ke dalam rantai DNA dan menjadi struktur DNA murni, maka akan ada enzim yang akan mendeteksi adanya kesalahan dan mencoba memperbaikinya, tetapi tidak berhasil, sehingga mengakibatkan kedua rantai DNA itu akan hancur atau rusak, dengan menghasilkan p53 apoptosis seluler dan menyebabkan pematangan *asynchronous* antara inti dan sitoplasma. Ketiga, tanpa adanya sintesis DNA, menyebabkan inti dan sitoplasma tidak sepenuhnya matang, sementara produksi RNA terus berlanjut dan sintesis hemoglobin tidak berubah sampai kematangan sel eritrosit pada tingkat normal (H.B. Castellanos-Sinco *et al*, 2015).

Vitamin B12 memiliki peran penting dalam produksi sel darah merah. Tanpa vitamin B12, sintesis DNA menjadi terganggu. Sehingga mengakibatkan morfologi sel darah merah berubah. Vitamin B12 juga berperan dalam perkembangan sel saraf. Tanpa vitamin B12 selubung mielin tidak terbentuk dan menyebabkan berbagai gangguan sistem syaraf. Siklus protein yang tepat juga bergantung pada vitamin B12 (Salma Batool dan Dr. Razia Iqbal, 2016).

Kekurangan vitamin B12 juga menyebabkan trombositopenia dimana penurunan kadar trombosit menjadi dibawah normal, untuk identifikasi anemia megaloblastik diperlukan pemeriksaan sumsum tulang.

Anemia megaloblastik meningkat pada dua dekade terakhir. Hal ini paling umum terjadi di negara kurang maju dan sangat jarang terjadi di negara maju. Anemia megaloblastik terkait dengan perubahan megaloblastik pada sumsum tulang, pada

anemia megaloblastik terjadi penurunan kadar hemoglobin serta terjadi peningkatan MCV (Salma Batool dan Dr. Razia Iqbal, 2016).

2.4. Indeks Eritrosit

Pemeriksaan laboratorik bertujuan untuk menganalisa secara kualitatif atau kuantitatif beberapa bahan seperti sumsum tulang, serum, tinja, air kemih, darah, maupun cairan tubuh lainnya. Selain itu pemeriksaan laboratorik mempunyai peran untuk menentukan diagnosis serta langkah terapi kedepannya bagi pasien. Uji hematologi merupakan salah satu uji laboratorik yang berfungsi untuk menyaring kelainan pada tubuh. Uji hematologi yang sering dipakai antara lain kadar hemoglobin (Hb), jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, nilai hematokrit (Ht), laju endap darah (LED), dan indeks eritrosit (Esa *et all*, 2006).

Indeks Eritrosit terdiri atas : isi / volume atau ukuran eritrosit (MCV : *Mean Corpuscular Volume* atau Volume eritrosit rata – rata), berat eritrosit (MCH : *Mean Corpuscular Hemoglobin* atau Hemoglobin Eritrosit rata – rata), Konsentrasi eritrosit (MCHC : *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* atau kadar hemoglobin eritrosit rata – rata) dan perbedaan ukuran (RDW : RBC Distribution Width atau luas distrubusi eritrosit).

Indeks Eritrosit dipergunakan secara luas dalam mengklasifikasi anemia atau sebagai penunjang dalam membedakan berbagai macam anemia. Indeks eritrosit dapat ditetapkan dengan dua metode, yaitu manual dan elektronik (otomatik) menggunakan *hematology analyzer*, untuk dapat menghitung indeks eritrosit secara manual diperlukan data kadar hemoglobin, hematokrit / PCV dan hitung

eritrosit. Indeks eritrosit digunakan untuk mengetahui jenis anemia serta mengevaluasi morfologi dari anemia. Nilai perhitungan yang dipakai yaitu:

a. *Mean Corpuscular Volume* (MCV) (Volume korpuskuler rata – rata)

Perhitungan : $MCV \text{ (femtoliter)} = 10 \times Hct \text{ (\%)} : \text{Eritrosit (106 sel/}\mu\text{L)}$

Nilai normal : 80 – 100 (fL) .

Deskripsi :

MCV adalah indeks untuk menentukan ukuran sel darah merah.

MCV menunjukkan ukuran sel darah merah tunggal apakah sebagai Normositik (ukuran normal), Mikrositik (ukuran kecil $< 80 \text{ fL}$), atau Makrositik (ukuran kecil $> 100 \text{ fL}$).

Implikasi klinik :

1. Penurunan nilai MCV terlihat pada pasien anemia kekurangan besi, anemia pernisiiosa dan talasemia, disebut juga anemia mikrositik.
2. Peningkatan nilai MCV terlihat pada penyakit hati, alcoholism, terapi antimetabolik, kekurangan folat/vitamin B12, dan terapi valproat, disebut juga anemia makrositik.
3. Pada anemia sel sabit, nilai MCV diragukan karena bentuk eritrosit yang abnormal.
4. MCV adalah nilai yang terukur karenanya memungkinkan adanya variasi berupa mikrositik dan makrositik walaupun nilai MCV tetap normal.
5. MCV pada umumnya meningkat pada pengobatan Zidovudin (AZT) dan sering digunakan sebagai pengukur kepatuhan secara tidak langsung.

b. *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) (Hemoglobin Korpuskuler rata-rata)

Perhitungan : $MCH \text{ (picogram/sel)} = \text{hemoglobin/sel darah merah}$

Nilai normal : 28– 34 pg/ sel

Deskripsi:

Indeks MCH adalah nilai yang mengindikasikan berat Hb rata-rata di dalam sel darah merah, dan oleh karenanya menentukan kuantitas warna (normokromik, hipokromik, hiperkromik) sel darah merah. MCH dapat digunakan untuk mendiagnosa anemia.

Implikasi Klinik:

1. Peningkatan MCH mengindikasikan anemia makrositik.
2. Penurunan MCH mengindikasikan anemia mikrositik.

c. *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) (Konsentrasi Hemoglobin Korpuskuler rata-rata)

Perhitungan : $MCHC = \text{hemoglobin/hematokrit}$

Nilai normal : 32 – 36 g/dL

Deskripsi:

Indeks MCHC mengukur konsentrasi Hb rata-rata dalam sel darah merah; semakin kecil sel, semakin tinggi konsentrasinya. Perhitungan MCHC tergantung pada Hb dan Hct. Indeks ini adalah indeks Hb darah yang lebih baik, karena ukuran sel akan mempengaruhi nilai MCHC, hal ini tidak berlaku pada MCH.

Implikasi Klinik:

1. MCHC menurun pada pasien kekurangan besi, anemia mikrositik, anemia karena piridoksin, talasemia dan anemia hipokromik.

2. MCHC meningkat pada sferositosis, bukan anemia pernisiiosa.

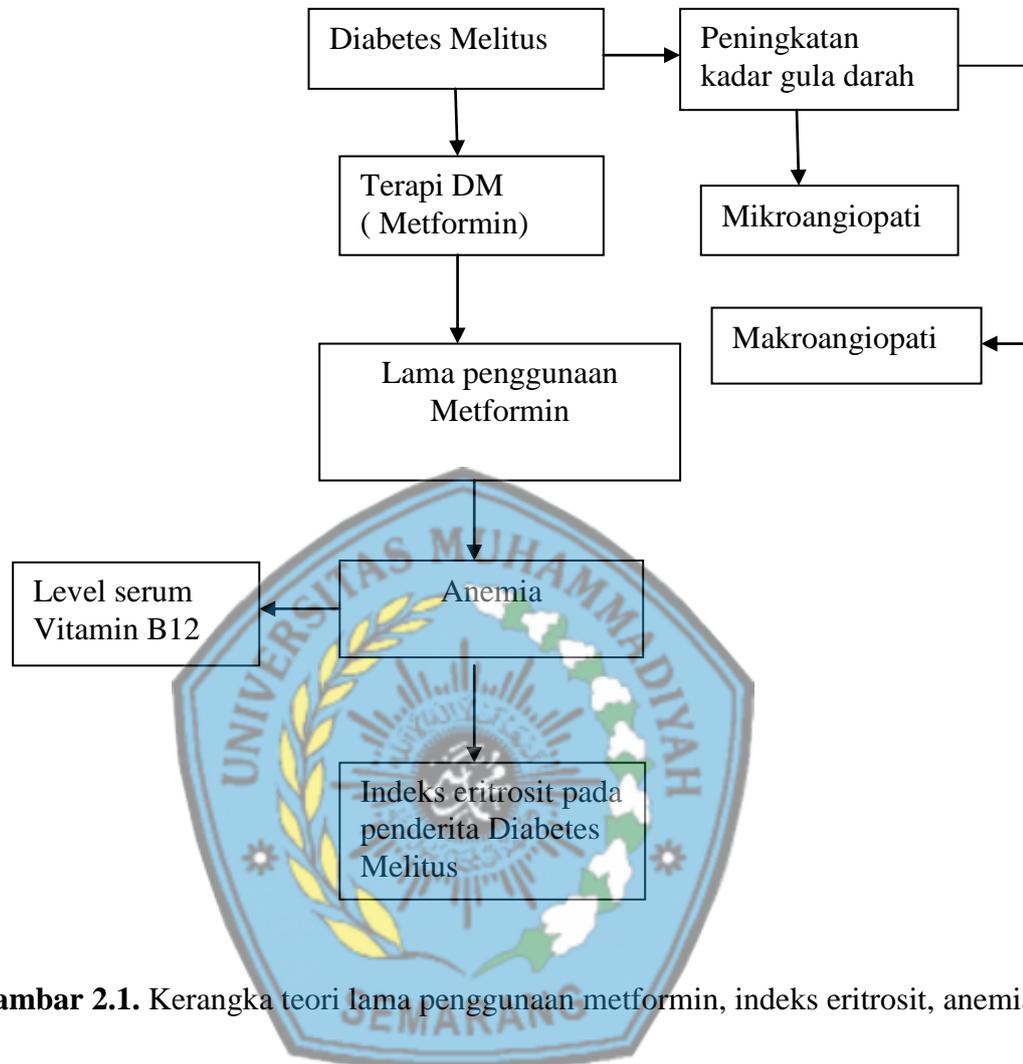
(Kemenkes RI, 2011).

2.5. Hubungan Metformin dengan Indeks Eritrosit

Penderita Diabetes melitus yang menggunakan terapi metformin memungkinkan terjadinya anemia defisiensi vitamin B12 atau anemia megaloblastik. Orang dengan anemia megaloblastik mempunyai nilai indeks eritrosit lebih tinggi dari nilai normal ($MCV > 100$ fL) dan jika terus dibiarkan tanpa ditangani dengan benar maka akan terjadi anemia megaloblastik yang berat dengan peningkatan nilai indeks eritrosit yang sangat signifikan. Penderita diabetes yang kekurangan vitamin B12 bahkan dapat menyebabkan terjadinya kerusakan neurologis.



2.6. Kerangka Teori

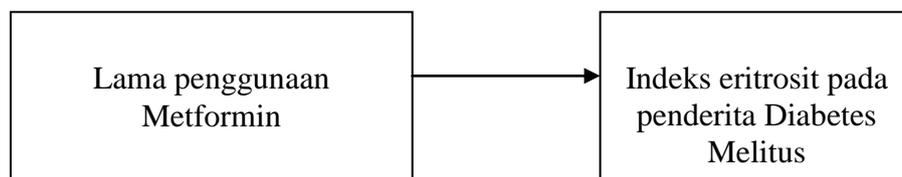


Gambar 2.1. Kerangka teori lama penggunaan metformin, indeks eritrosit, anemia

2.7. Kerangka Konsep

Variabel Independen

Variabel Dependen



Gambar 2.2. Kerangka konsep lama penggunaan metformin, indeks eritrosit, Diabetes Melitus

2.8. Hipotesis

Ada hubungan lama penggunaan metformin terhadap indeks eritrosit pada penderita Diabetes Melitus.

