

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Defenisi Eritrosit**

Eritrosit atau sel darah merah adalah sel-sel yang mengandung hemoglobin dan bertanggung jawab untuk mengangkut oksigen dalam sistem peredaran darah. Eritrosit tidak memiliki inti sel dan bentuknya pipih seperti cakram dengan bagian tengah yang cekung.

- **Definisi Eritrosit**

Eritrosit didefinisikan sebagai sel darah merah yang tidak berinti, berbentuk cakram pipih dengan bagian tengah cekung, mengandung hemoglobin, dan berfungsi mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh serta karbon dioksida dari jaringan tubuh ke paru-paru.

- **Bentuk dan Struktur Eritrosit**

Eritrosit memiliki bentuk khas seperti cakram dengan bagian tengah yang cekung. Bentuknya yang seperti mangkuk ini meningkatkan luas permukaannya sehingga dapat mengikat lebih banyak oksigen. Diameter eritrosit manusia normalnya sekitar 7-8 mikrometer dengan ketebalan sekitar 2-2,5 mikrometer di bagian tepi sedangkan 1 mikrometer di bagian tengah. Struktur eritrosit terdiri atas membran plasma dan hemoglobin di bagian dalam. Membran plasma tersusun atas fosfolipid dwilapis dan protein transmembran. Fungsi utama membran plasma adalah melindungi bagian dalam eritrosit serta memberikan elastisitas dan fleksibilitas agar eritrosit dapat melintasi pembuluh darah terkecil. Hemoglobin merupakan protein pengikat oksigen yang memberi warna merah pada eritrosit. Satu eritrosit mengandung sekitar 250 juta molekul hemoglobin. Hemoglobin dapat mengikat oksigen dengan kuat dan melepaskannya kembali saat melintasi jaringan tubuh untuk proses metabolisme sel.

- **Fungsi Eritrosit**

Fungsi utama eritrosit adalah mengangkut oksigen dari paru-paru dan mengantarkannya ke seluruh jaringan tubuh melalui pembuluh darah. Lalu eritrosit akan mengumpulkan karbon dioksida hasil metabolisme sel tubuh dan

membawanya kembali ke paru-paru untuk dikeluarkan saat bernapas. Secara spesifik, beberapa fungsi eritrosit adalah:

- Mengangkut oksigen dari paru-paru menuju jaringan tubuh Oksigen yang dihirup masuk ke paru-paru dan diikat oleh hemoglobin di dalam eritrosit. Melalui pembuluh darah, eritrosit membawa oksigen ini ke seluruh tubuh.
- Mengangkut karbon dioksida dari jaringan tubuh menuju paru-paru Karbon dioksida dihasilkan oleh sel sebagai limbah metabolisme. Eritrosit mengumpulkan karbon dioksida dari jaringan tubuh melalui pembuluh vena dan membawanya ke paru-paru untuk dikeluarkan.
- Memelihara keseimbangan asam basa tubuh Hemoglobin di dalam eritrosit dapat mengikat ion hidrogen. Hal ini membantu memelihara keseimbangan pH atau asam basa cairan tubuh.
- Mempertahankan tekanan osmosis darah Kandungan hemoglobin yang tinggi di dalam eritrosit membuat tekanan osmosisnya menjadi lebih tinggi dibanding plasma darah. Hal ini penting agar volume plasma darah tetap terjaga.
- Produksi Eritrosit (Eritropoiesis)

Eritrosit dihasilkan di sumsum tulang melalui proses yang disebut eritropoiesis. Sumsum tulang merah (medulla ossea) mengandung sel-sel induk hemopoietik yang akan berdiferensiasi menjadi sel darah merah. Proses eritropoiesis diawali dari pembelahan sel induk hemopoietik menjadi sel-sel progenitor eritroid. Sel progenitor ini kemudian berdiferensiasi menjadi eritoblast. Eritoblast aktif membelah diri hingga membentuk koloni besar yang disebut unit eritropoietik. Eritoblast kemudian matang menjadi retikulosit yang ditandai dengan hilangnya inti sel dan meningkatnya produksi hemoglobin. Retikulosit akan dilepaskan dari sumsum tulang dan beredar dalam darah selama 1-2 hari sebelum benar-benar matang menjadi eritrosit. Umur dan Perombakan Eritrosit Masa hidup rata-rata eritrosit di dalam darah adalah 120 hari. Setelah itu eritrosit tua akan dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial, terutama di limpa. Zat besi dari hemoglobin yang terbebaskan akan digunakan kembali dalam produksi eritrosit baru. Sel darah merah yang sudah tua dan akan dihancurkan ditandai dengan berkurangnya fleksibilitas membran plasma. Eritrosit yang kurang

fleksibel, memiliki ukuran dan bentuk abnormal, atau memiliki kerusakan struktural akan lebih cepat dihancurkan.

Proses perombakan eritrosit disebut eritrofagositosis yang terutama terjadi di limpa. Sel-sel fagosit akan menelan dan mencerna eritrosit tua yang sudah kehilangan fleksibilitasnya. Zat besi dari hemoglobin akan direabsorpsi dan digunakan lagi dalam pembentukan eritrosit baru. Gangguan pada Eritrosit Beberapa gangguan atau penyakit yang berhubungan dengan eritrosit atau sel darah merah antara lain: Anemia Terjadi karena berkurangnya jumlah eritrosit, volume darah, atau kadar hemoglobin. Menyebabkan tubuh kekurangan oksigen. Polisitemia Jumlah eritrosit meningkat secara abnormal karena gangguan fungsi sumsum tulang atau penyakit tertentu. Menyebabkan darah menjadi kental.

Talasemia Kelainan pada rantai globin yang menyusun hemoglobin. Menyebabkan anemia hemolitik karena eritrosit mudah rusak. Sickle cell anemia Kelainan hemoglobin akibat substitusi asam amino pada rantai hemoglobin. Menyebabkan eritrosit berubah bentuk menjadi bulan sabit dan mudah rusak. Defisiensi G6PD Kekurangan enzim G6PD menyebabkan eritrosit rentan mengalami kerusakan oksidatif dan lisis atau pecah. Eritrosit atau sel darah merah adalah sel anuclear berbentuk cakram pipih yang berperan vital mengangkut oksigen dan karbon dioksida. Strukturnya yang pipih dengan hemoglobin di dalamnya memberikan fungsi optimal untuk pertukaran gas pernapasan di seluruh tubuh. Eritrosit dihasilkan di sumsum tulang melalui proses eritropoiesis yang ketat. Gangguan pada produksi, fungsi, dan struktur eritrosit dapat menimbulkan berbagai penyakit.

## **2.2 Defenisi Diabetes Mellitus**

Diabetes Melitus (DM) merupakan kumpulan penyakit metabolik yang dicirikan oleh hiperglikemia, yaitu tingginya kadar glukosa darah yang terjadi karena gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Secara definisi, DM merupakan kondisi kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal, karena tubuh tidak mampu memproduksi insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif. Insulin, hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas, berperan penting dalam mengatur kadar

glukosa darah dengan membantu sel tubuh menyerap dan menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada individu normal, pankreas merespons peningkatan glukosa darah setelah makan dengan memproduksi dan melepaskan insulin.

Insulin kemudian memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel tubuh, khususnya sel otot dan lemak, untuk disimpan atau digunakan sebagai energi, sehingga menjaga kadar glukosa darah dalam rentang normal. Namun, pada penderita DM, gangguan produksi insulin atau resistensi insulin menyebabkan glukosa darah tetap tinggi di atas normal, menciptakan kondisi hiperglikemia kronis yang merupakan ciri khas DM. DM dibagi menjadi tiga tipe utama: Tipe 1, yang disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas sehingga tidak dapat memproduksi insulin; Tipe 2, yang paling umum dan disebabkan oleh resistensi insulin dan penurunan sekresi insulin seiring waktu; serta diabetes gestasional, yang terjadi selama kehamilan karena peningkatan hormon kehamilan yang melawan kerja insulin.

Komplikasi jangka panjang yang tidak terkontrol dari DM termasuk kerusakan mikrovaskular (pada pembuluh darah kecil) seperti retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati, serta komplikasi makrovaskular (pada pembuluh darah besar) seperti aterosklerosis yang meningkatkan risiko stroke, serangan jantung, dan gangguan peredaran darah. Pencegahan DM melibatkan strategi yang berbeda untuk setiap tipe, termasuk menjaga berat badan yang sehat, berolahraga secara teratur, mengatur pola makan yang sehat, dan menjaga berat badan selama kehamilan untuk diabetes gestasional. Pentingnya upaya pencegahan dan deteksi dini sangat ditekankan untuk mengatasi penyakit metabolik ini secara efektif.

### **2.3 Gambaran Jumlah Eritrosit Pada Pasien Diabetes Melitus**

Diabetes Melitus (DM) adalah gangguan metabolik yang seringkali disertai dengan hiperglikemia kronis karena kekurangan insulin (pada DM tipe 1) atau resistensi insulin (pada DM tipe 2). Komplikasi mikrovaskular seperti nefropati, retinopati, dan neuropati sering terjadi pada DM tipe 1, sementara risiko penyakit kardiovaskular meningkat pada kedua tipe DM. Anemia merupakan salah satu komplikasi kronik mikrovaskular yang umum terjadi pada DM, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada DM tipe 2 dan pada perempuan.

Beberapa mekanisme diketahui menghubungkan DM dengan anemia, termasuk gangguan pada sumsum tulang akibat hiperglikemia kronis, gangguan endotel yang memengaruhi proses hematopoiesis, serta pengaruh langsung hiperglikemia terhadap metabolisme zat besi dan sintesis heme. Jenis-jenis anemia yang terkait dengan DM meliputi defisiensi besi, vitamin B12, dan asam folat, serta anemia hipoplastik dan hemolitik.

Pasien DM cenderung mengalami eritropenia, dengan rerata jumlah eritrosit, hemoglobin, dan hematokrit yang lebih rendah dibandingkan dengan populasi tanpa DM. Studi menunjukkan penurunan rerata jumlah eritrosit pada pasien DM tipe 1 dan tipe 2, yang mungkin merupakan hasil dari berbagai mekanisme patofisiologis yang terlibat dalam pengembangan anemia pada DM.

Koreksi dini dan deteksi anemia serta defisiensi nutrisi menjadi penting dalam manajemen DM untuk mencegah progresivitas anemia dan meminimalkan risiko komplikasi lainnya. Selain itu, peningkatan kesadaran akan risiko anemia pada DM, terutama pada populasi yang rentan seperti perempuan, juga perlu diperhatikan dalam upaya pencegahan dan pengelolaan penyakit ini secara holistik.

#### **2.4 Ukuran Eritrosit Pada Pasien Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan ciri hiperglikemia kronis yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi jangka panjang. Salah satu komplikasi hematologis diabetes adalah gangguan pada eritrosit atau sel darah merah. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadi perubahan ukuran dan morfologi pada eritrosit diabetes melitus.

Eritrosit memiliki peran dalam homeostatis glukosa melalui enzim-enzim metabolisme glukosa di dalamnya. Gangguan glukoregulasi pada DM dapat mempengaruhi membran, metabolisme, dan morfologi sel darah merah. Eritrosit diabetes menunjukkan fragilitas osmotik abnormal, perubahan bentuk, dan penurunan umur sel.

##### **➤ Ukuran Normal Eritrosit**

Eritrosit atau sel darah merah berbentuk cakram bikonkaf tanpa inti dengan diameter rata-rata 7,5  $\mu\text{m}$  dan ketebalan tepi sekitar 2-2,5  $\mu\text{m}$ . Di bagian tengah,

eritrosit hanya setebal 1  $\mu\text{m}$  agar mudah melewati kapiler darah (Sherwood, 2018).

Besar ukuran diameter eritrosit manusia normal adalah 6,7 - 8,2  $\mu\text{m}$ . Sedangkan kisaran ketebalan (volume eritrosit) normal adalah 80-100 fL (femtoliter). Variasi individu pada ukuran eritrosit dapat dipengaruhi oleh faktor genetik, status gizi, jenis kelamin, dan usia (Inusa & Heath, 2017).

➤ Perubahan Ukuran Eritrosit Pada DM

Ukuran dan volume rata-rata eritrosit diabetes melitus lebih besar dibandingkan kelompok kontrol sehat. Peningkatan ukuran diameter dan volume ini mengindikasikan terjadinya makrositosis (eritrosit abnormal membesar) pada penderita DM.

Meski berbeda arah perubahannya, beberapa penelitian tersebut menunjukkan terdapat abnormalitas ukuran eritrosit diabetes melitus baik ke arah makrositosis maupun mikrositosis. Perbedaan hasil studi diduga dipengaruhi oleh lamanya menderita DM, kadar glukosa darah, serta komplikasi DM yang sudah dialami.

➤ Mekanisme Perubahan Ukuran Eritrosit DM

Peningkatan kadar glukosa darah yang fluktuatif juga memicu proses glikosilasi protein pada membran sel. Hasil glikosilasi berupa advanced glycation end products (AGEs) menurunkan elastisitas membran eritrosit, sehingga mengganggu regulasi volume eritrosit diabetes melitus (Cervantes-Madrid et al., 2019). Selain itu, perubahan morfologi eritrosit diabetes melitus juga dipengaruhi oleh interaksi insulin dengan reseptornya pada membran eritrosit. Menurunnya jumlah reseptor insulin dan sensitivitas reseptor terhadap hormon insulin pada DM mempengaruhi mekanisme regulasi volume eritrosit melalui modulasi transport ion (Cao et al., 2018).

Terjadinya perubahan ukuran dan volume eritrosit penderita DM, khususnya ke arah makrositosis dan mikrositosis, mengindikasikan terganggunya mekanisme homeostasis eritrosit akibat hiperglikemia kronis beserta komplikasinya. Abnormalitas ukuran eritrosit diabetes perlu mendapat perhatian karena dapat memburukkan komplikasi vaskular diabetes dan memengaruhi profil lipid serta tekanan darah penderitanya.

## **2.5 Morfologi Eritrosit Pada Pasien Diabetes Melitus**

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronis. Komplikasi sistemik dari DM juga memengaruhi sel darah merah atau eritrosit. Beberapa penelitian menunjukkan adanya perubahan morfologi dan struktur abnormal pada eritrosit pasien DM.

Eritrosit secara normal berbentuk cakram pipih tanpa inti dengan struktur bikonkaf, yang membantu dalam efisiensi difusi oksigen. Struktur eritrosit ini didukung oleh membran plasma yang tersusun atas fosfolipid dwilapis dengan protein transmembran, lipoprotein, dan glikoprotein. Namun, komplikasi sistemik DM, seperti stres oksidatif kronis, dapat merusak membran eritrosit dan menyebabkan perubahan bentuk dan morfologi. Hiperglikemia dan peningkatan advanced glycation endproducts (AGEs) pada DM dapat mengurangi elastisitas membran eritrosit, menyebabkan perubahan bentuk dan morfologi eritrosit. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan eritrosit berbentuk abnormal, atau poikilositosis, pada pasien DM tipe 2 dibandingkan dengan non-DM.

Mekanisme perubahan morfologi eritrosit pada DM melibatkan kerusakan oksidatif, glikosilasi protein membran, dan gangguan fungsi pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase pada membran eritrosit. Peningkatan jumlah eritrosit berbentuk abnormal pada DM berkorelasi dengan lama menderita dan kadar glukosa darah pasien, serta berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular diabetes seperti retinopati dan neuropati. Eritrosit dengan morfologi abnormal memiliki deformabilitas dan fleksibilitas membran yang buruk, meningkatkan risiko stres oksidatif, kerusakan eritrosit, dan hemolisis. Perubahan morfologi ini juga diduga berkontribusi pada peningkatan viskositas darah pasien DM. Peningkatan poikilositosis atau eritrosit berbagai bentuk abnormal pada penderita DM menunjukkan terganggunya homeostasis dan fleksibilitas membran eritrosit akibat hiperglikemia dan stres oksidatif kronis. Perubahan morfologi sel darah merah ini memiliki dampak negatif terhadap deformabilitas dan survivabilitas eritrosit, serta dapat memperburuk komplikasi vaskular pada DM.

## **2.6 Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kondisi Eritrosit Pada Pasien Diabetes Melitus**

### Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Eritrosit Diabetes

Beberapa faktor risiko diabetes melitus yang diduga memiliki pengaruh terhadap kondisi eritrosit adalah:

- Hiperglikemia kronis Kadar glukosa darah yang meningkat secara terus menerus pada diabetes melitus berperan dalam timbulnya komplikasi mikrovaskular termasuk kerusakan eritrosit.
- Fluktuasi kadar glukosa darah Variabilitas glukosa darah dari waktu ke waktu yang tinggi umum terjadi pada penyandang DM dengan kontrol glikemik buruk. Keadaan glukosa darah yang sangat fluktuatif ini berkaitan dengan peningkatan stres oksidatif dan peroksidasi lipid yang merusak eritrosit (Moheimani & Jackson, 2016).
- Regulasi gula darah yang buruk Kontrol glikemik yang buruk ditandai kadar HbA1C tinggi, sering hiperglikemia maupun hipoglikemia, serta fluktuasi glukosa darah besar. Kondisi tersebut memicu peningkatan stres oksidatif dan glikasi protein pada eritrosit yang berperan merusak membran, enzim, serta DNA eritrosit (Kang et al., 2016).
- Dislipidemia Kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida yang meningkat sering ditemukan pada penderita DM. Hiperlipidemia memengaruhi metabolisme & membran eritrosit melalui peningkatan kandungan kolesterol eritrosit yang mengganggu deformabilitas sel penting untuk melewati kapiler darah (Cervantes-Madrid et al., 2019).
- Defisiensi zat gizi Anemia defisiensi besi, vitamin B12, asam folat dan mineral lain umum terjadi pada DM akibat malabsorpsi zat gizi. Defisiensi nutrisi tersebut memperberat kerusakan eritrosit dan mengganggu eritropoesis (Chang et al., 2016).

Kerusakan eritrosit yang terjadi pada diabetes melitus disebabkan oleh interaksi kompleks hiperglikemia dan berbagai faktor risiko penyakit serta komplikasinya. Kondisi eritrosit yang abnormal tersebut berkontribusi memperburuk komplikasi diabetes dan prognosis penyakit. Optimalisasi regulasi glikemik dan faktor risiko penyandang DM serta deteksi dini komplikasi diabetes

penting untuk meminimalkan efek buruk terhadap sel darah merah. Penyakit Diabetes Melitus (DM) merupakan golongan penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula dalam darah sehingga organ pankreas tidak mampu memproduksi hormon insulin sesuai kebutuhan tubuh.