

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Diabetes Melitus

Diabetes adalah penyakit kronik serius yang terjadi karena pankreas tidak dapat memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif (American Diabetes Association., 2018). Insulin merupakan hormon yang dilepaskan oleh pankreas yang bertanggung jawab untuk menjaga kadar gula darah tetap normal. Tugas insulin adalah memasukkan glukosa ke dalam sel sehingga dapat menghasilkan energi atau menyimpan cadangan energi. Hiperglikemia atau kadar gula darah tinggi merupakan akibat serius dari diabetes melitus yang tidak terkontrol dan dapat menyebabkan kerusakan serius pada saraf, mata, pembuluh darah dan ginjal dalam jangka panjang (Kurniawaty., 2015).

##### a. Klasifikasi Diabetes Melitus

Adapun klasifikasi diabetes melitus adalah sebagai berikut:

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Diabetes Melitus Tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut - Autoimun - Idiopatik
Diabetes Melitus Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
Diabetes Gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Diabetes Melitus Tipe Lain	- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Sumber: Perkeni 2021

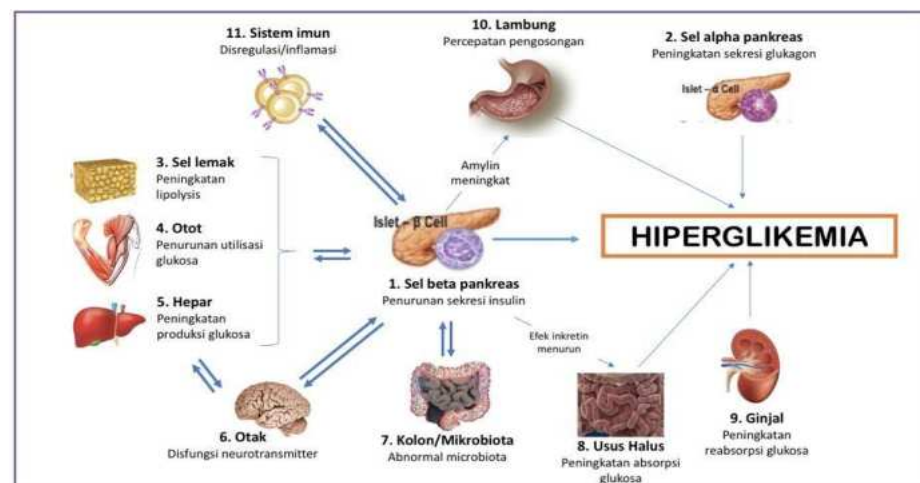
##### b. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin pada sel otot dan hati serta defisiensi sel beta pankreas diketahui sebagai patofisiologi lesi sentral pada DM tipe 2. Penelitian terbaru

menunjukkan bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih awal dan lebih parah dari perkiraan sebelumnya. Organ lain pada DM tipe 2 antara lain jaringan adiposa (peningkatan lipolisis), saluran pencernaan (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang juga berperan penting pada penyakit DM tipe 2 menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini, tiga jalur patogen baru yang memediasi hiperglikemia pada DM tipe II telah ditemukan dalam oktet jahat. Sebelas organ penting dengan gangguan toleransi glukosa (*egregious eleven*) harus dipahami karena dasar patofisiologis ini memberikan konsep:

1. Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki kelainan patogenesis, bukan untuk menurunkan kadar HbA1c saja.
2. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi diabetes melitus tipe 2.
3. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat perkembangan kerusakan sel beta pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa (Perkeni., 2021).

Schwartz pada tahun 2016 menyebutkan, bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien DM tipe 2 tetapi terdapat 8 organ lain yang berperan, disebut sebagai *the egregious eleven* atau Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa (Gambar 2.1).



Sumber: Perkeni 2021

Gambar 2.1 11 organ penting dalam gangguan toleransi glukosa

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (egregious eleven) yaitu:

1. Kegagalan sel beta pankreas

Ketika DM tipe 2 didiagnosis, fungsi sel beta berkurang secara signifikan. Obat antidiabetik yang bekerja melalui jalur ini antara lain sulfonilurea, meglitin, agonis glukagon-like peptida (GLP-1), dan inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4).

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ keenam yang berperan dalam hiperglikemia dan telah dikenal sejak tahun 1970-an. Sel alfa berfungsi dalam sintesis glukagon, yang kadar plasmanya meningkat pada keadaan puasa.

3. Sel lemak

Adiposit menentang tindakan lipolitik insulin, yang meningkatkan proses lipolisis dan meningkatkan kadar asam lemak bebas (FFA) plasma. Peningkatan FFA merangsang proses glukoneogenesis dan menginduksi resistensi insulin di hati dan otot, sehingga menghambat sekresi insulin.

4. Otot

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 terjadi beberapa disfungsi insulin intramioseluler akibat gangguan fosforilasi tirosin yang mengakibatkan gangguan transpor glukosa di sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

5. Hepar

Insulin adalah penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang mengalami obesitas hiperinsulinemia terlihat pada DM dan non-DM mekanisme kompensasi resistensi insulin.

6. Otak

Insulin adalah penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang mengalami obesitas hiperinsulinemia terlihat pada DM dan non-DM mekanisme kompensasi resistensi insulin.

7. Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota kolon berkontribusi terhadap hiperglikemia. Mikrobiota usus telah terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan

obesitas, yang menjelaskan mengapa hanya sebagian orang yang kelebihan berat badan yang terkena DM.

#### 8. Usus halus

Glukosa yang tertelan memicu respons insulin yang jauh lebih besar dibandingkan glukosa oral diberikan secara intravena. Efek ini yang dikenal sebagai efek incretin, dimediasi oleh dua hormon yaitu glukagon-like polipeptida-1 (GLP-1) dan polipeptida insulinotropik yang bergantung pada glukosa atau polipeptida penghambat lambung (GIP).

#### 9. Ginjal

Ginjal adalah organ yang terlibat dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2. Ginjal menyaring sekitar 163 gr glukosa perhari. 90 % dari glukosa yang disaring ini diserap kembali oleh enzim natrium glukosa co-transporter-2 (SGLT-2) di bagian tubulus proksimal yang menyempit, dan 10 % sisanya diserap kembali oleh peran natrium glukosa transporter pendamping - 1 (SGLT-1) pada tubulus desendens dan tubulus asendens, sehingga akhirnya terjadi kekurangan glukosa pada urin.

#### 10. Lambung

Penurunan produksi amylin pada diabetes merupakan akibat dari kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amylin mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan penyerapan glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa postprandial.

#### 11. Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respon fase akut (yang disebut inflamasi tingkat rendah, yang merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan) yang berkaitan erat dengan patogenesis DM tipe 2 dan berhubungan dengan komplikasi seperti: dislipidemia dan aterosklerosis (Perkeni., 2021).

#### c. Etiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Etiologi diabetes tipe 2 ini menyumbang 90 hingga 95% diabetes, yang sebelumnya dikenal sebagai diabetes yang tidak bergantung pada insulin atau diabetes yang menyerang orang dewasa. Awalnya mencakup individu dengan resistensi insulin dan biasanya resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif. Seseorang yang sering menderita tipe ini sepanjang hidupnya tidak memerlukan

terapi insulin untuk bertahan hidup, namun dapat melakukan dengan pengobatan hipoglikemik oral, manajemen pola makan dan olahraga (Elsa Trinovita., 2020).

Kebanyakan penderita diabetes melitus tipe 2 mengalami obesitas, dan hal ini menyebabkan resistensi insulin pada tingkat tertentu. Ketoasidosis jarang terjadi secara spontan pada diabetes jenis ini, namun biasanya terjadi bersamaan dengan stres yang disebabkan oleh penyakit lain, seperti infeksi. Resiko diabetes tipe 2 meningkat seiring bertambahnya usia, obesitas dan rendahnya aktivitas fisik (Trinovita., 2020).

#### d. Diagnosis Diabetes Melitus

Diabetes melitus di diagnosis dengan pemeriksaan glukosa darah dan pemeriksaan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah tes glukosa enzim menggunakan plasma darah vena. Hasil pengobatan dapat dipantau dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat dibuat berdasarkan adanya glikosuria. Penderita diabetes melitus dapat datang dengan bermacam keluhan (Perkeni., 2021).

Kecurigaan adanya diabetes melitus perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

- 1) Keluhan diabetes melitus klasik: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas.
- 2) Keluhan lain: lemas, kesemutan, gatal, penglihatan kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita.

Diabetes didiagnosis dengan peningkatan konsentrasi gula darah, yang dapat ditentukan berdasarkan beberapa kriteria dibawah.

Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

No	Kriteria	Nilai Rujukan	Keterangan
1	Pemeriksaan gula darah puasa	$\geq 126$ mg/dL	Puasa merupakan keadaan dimana tidak mengonsumsi kalori minimal selama 8 jam.
2	Pemeriksaan gula darah	$\geq 200$ mg/dL	Setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan kandungan glukosa 75 gram.
3	Pemeriksaan gula darah sewaktu	$\geq 200$ mg/dL	Dengan keluhan klasik (Poliuria, Polidipsia, Polifagia dan lain-lain)
4	Pemeriksaan HbA1c	$\geq 6,5$ %	dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standarization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT) .

Sumber: Perkeni 2021

e. Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah. Tujuan pengobatan diabetes, baik obat oral maupun suntikan insulin, adalah mengendalikan kenaikan gula darah. Jika kadar gula darah tidak terkontrol, maka timbullah berbagai komplikasi, baik jangka pendek (akut) maupun jangka panjang (kronis). Di bawah ini adalah komplikasi yang disebabkan oleh diabetes (Febrinasari dkk., 2020).

1) Komplikasi DM Akut

a) Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah suatu kondisi di mana kadar gula darah turun drastis akibat terlalu banyak insulin dalam tubuh, terlalu banyak mengonsumsi obat penurun gula darah, dan terlambat makan. Adapun gejalanya meliputi penglihatan kabur, detak jantung cepat, sakit kepala, gemetar, keringat dingin, dan pusing. Gula darah yang terlalu rendah bisa menyebabkan pingsan, kejang hingga koma (Febrinasari dkk., 2020).

b) Ketosidosis Diabetik (KAD)

Ketoasidosis diabetik adalah keadaan darurat medis yang disebabkan oleh kadar gula darah yang terlalu tinggi. Ini adalah komplikasi diabetes yang terjadi ketika tubuh tidak dapat menggunakan gula atau glukosa sebagai bahan bakar, sehingga tubuh memproses lemak dan menghasilkan keton untuk sumber energi. Kondisi ini dapat menyebabkan penumpukan asam berbahaya di dalam darah dan berujung pada dehidrasi, koma, sesak napas, bahkan kematian jika tidak segera mendapatkan pertolongan medis (Febrinasari dkk., 2020).

c) Hyperosmolar hyperglycemic state (HHS)

Kondisi ini juga termasuk darurat dengan angka kematian mencapai 20%. HHS disebabkan oleh kadar gula darah yang sangat tinggi dalam jangka waktu tertentu. Gejala HHS meliputi rasa haus yang ekstrem, kejang, lemas, dan kehilangan kesadaran, termasuk koma. Selain itu, diabetes yang tidak terkontrol dapat memicu komplikasi serius lainnya, yaitu sindrom *hiperglikemik hiperosmolar non-ketotik*. Komplikasi akut diabetes

merupakan penyakit serius yang memerlukan pengobatan dan pengawasan medis di rumah sakit (Febrinasari dkk., 2020).

## 2) Komplikasi DM Kronis

### a) Gangguan pada Mata (Retinopati Diabetik)

Gula darah yang tinggi dapat merusak pembuluh darah di retina hingga berujung pada kebutaan. Kerusakan pembuluh darah pada mata juga meningkatkan risiko gangguan penglihatan, seperti katarak dan glaukoma. Deteksi dini dan pengobatan retinopati yang tepat dapat mencegah atau menunda kebutaan. Penderita diabetes melitus disarankan untuk memeriksakan matanya secara rutin (Febrinasari dkk., 2020).

### b) Kerusakan Ginjal (Nefropati Diabetik)

Kerusakan ginjal akibat DM disebut nefropati diabetik. Kondisi ini bisa berujung pada gagal ginjal bahkan kematian jika tidak ditangani dengan baik. Penderita gagal ginjal harus menjalani cuci darah atau transplantasi ginjal secara rutin. Diabetes disebut-sebut sebagai *silent killer* karena sering kali tidak menimbulkan gejala khas pada tahap awal. Namun pada stadium lanjut, gejala seperti anemia, kelelahan, pembengkakan kaki, dan ketidakseimbangan elektrolit mungkin muncul. Diagnosis sejak dini, pengendalian gula darah dan tekanan darah, pemberian obat pada tahap awal kerusakan ginjal, dan pembatasan asupan protein merupakan cara untuk mencegah berkembangnya penyakit diabetes yang berujung pada gagal ginjal (Febrinasari dkk., 2020).

### c) Kerusakan Saraf (Neuropati Diabetik)

Diabetes melitus juga dapat merusak pembuluh darah dan saraf pada tubuh terutama pada kaki. Kondisi ini sering disebut neuropati diabetik, yang terjadi karena kerusakan saraf baik secara langsung akibat gula darah tinggi atau berkurangnya aliran darah. Kerusakan saraf menyebabkan gangguan sensorik, yang gejalanya mungkin berupa kesemutan, mati rasa, atau nyeri. Kerusakan saraf juga dapat mempengaruhi sistem pencernaan atau disebut gastroparesis. Gejalanya berupa mual, muntah, dan rasa kenyang saat makan dengan cepat. Pada pria, komplikasi diabetes melitus bisa menyebabkan disfungsi ereksi atau impotensi (Febrinasari dkk., 2020).

d) Masalah Kaki dan Kulit

Masalah kulit dan luka yang sulit disembuhkan di kaki juga merupakan komplikasi yang umum terjadi. Hal ini disebabkan rusaknya pembuluh darah dan saraf serta terbatasnya aliran darah ke kaki. Gula darah yang tinggi memudahkan bakteri dan jamur berkembang biak. Selain itu, kemampuan penyembuhan diri tubuh menurun akibat diabetes. Jika kaki penderita diabetes tidak dirawat dengan baik, kaki penderita diabetes dapat dengan mudah terluka dan terinfeksi, sehingga menyebabkan gangren dan ulkus diabetikum. Ulkus kaki diabetik diobati dengan antibiotik, perawatan luka yang baik, dan kemungkinan di amputasi jika kerusakan jaringan sudah parah (Febrinasari dkk., 2020).

e) Penyakit Kardiovaskuler

Kadar gula darah yang tinggi dapat merusak pembuluh darah sehingga menyebabkan buruknya sirkulasi darah ke seluruh tubuh, termasuk jantung. Komplikasi yang menyerang jantung dan pembuluh darah antara lain penyakit jantung, stroke, serangan jantung, dan penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis). Mengontrol gula darah dan faktor risiko lainnya dapat mencegah dan menunda komplikasi penyakit kardiovaskular. Komplikasi lain dari diabetes dapat mencakup gangguan pendengaran, penyakit Alzheimer, depresi, serta masalah gigi dan bicara. Karena berbagai komplikasi seperti yang telah disebutkan di atas dapat terjadi, maka kepatuhan terhadap pengobatan diabetes sangatlah penting (Febrinasari dkk., 2020).

f. Pengendalian Diabetes Melitus

Diabetes merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, namun dapat diobati agar penderitanya dapat hidup normal. Pengendalian ini meliputi pengaturan kebiasaan makan (gizi), olahraga dan pemantauan gula darah (Febrinasari dkk., 2020).

1) Pengaturan makan

Prinsip pengaturan makanan atau pola makan pada pasien DM hampir sama dengan pengaturan makanan pada masyarakat umum, yaitu menyeimbangkan asupan kalori dan kebutuhan gizi. Pasien DM ditekankan pada pengaturan 3 J



yaitu jadwal makan yang teratur, jenis makanan dan jumlah kandungan kalori total (Febrinasari dkk., 2020).

## 2) Olahraga

Olahraga atau latihan jasmani harus dilakukan secara rutin yaitu 3-5 kali dalam seminggu selama kurang lebih 30 menit maksimal 2 hari berturut-turut dengan istirahat latihan. Aktivitas sehari-hari bukanlah bagian dari olahraga, meskipun aktivitas dianjurkan setiap hari. Selain membuat tetap bugar, olahraga juga dapat membantu menurunkan berat badan untuk meningkatkan sensitivitas insulin sehingga dapat mengontrol kadar gula darah agar tetap stabil (Febrinasari dkk., 2020).

## 3) Pengobatan

Penderita DM mendapat pengobatan tambahan bila gula darah tidak dapat dikontrol dengan pola makan dan olahraga. Perawatan terdiri dari obat hiperglikemik oral (OHO) atau injeksi insulin. Dengan dosis pengobatan yang ditentukan oleh dokter (Febrinasari dkk., 2020).

## 4) Pemeriksaan gula darah

Tes gula darah atau pemeriksaan gula darah digunakan untuk memeriksa dan memantau kadar gula dalam darah. Penelitian akan memeriksa nilai gula darah dan glukosa puasa 2 jam setelah makan untuk mengetahui keberhasilan pengobatan (Febrinasari dkk., 2020).

## 2. Ulkus Diabetikum

### a. Definisi Ulkus Diabetikum

Ulkus diabetikum adalah luka terbuka pada permukaan kulit yang disebabkan oleh makroangiopati yang menyebabkan insufisiensi pembuluh darah dan neuropati. Berdasarkan WHO dan *International Working Group on the Diabetic Foot*, ulkus diabetikum adalah keadaan adanya ulkus, infeksi, dan atau kerusakan dari jaringan, yang berhubungan dengan kelainan neurologi dan penyakit pembuluh darah perifer pada ekstremitas bawah (Hendra dkk., 2019).

Ulkus diabetikum merupakan penyakit kaki diabetik yang ditandai dengan neuropati sensorik, motorik, otonom, dan/atau gangguan pembuluh darah pada kaki. Ulkus diabetikum adalah salah satu alasan terpenting penderita diabetes dirawat di rumah sakit. Ulkus, infeksi, nekrosis (gangren), amputasi dan kematian

merupakan komplikasi serius dan memerlukan biaya besar serta pengobatan jangka panjang. Amputasi merupakan konsekuensi utama dari ulkus diabetikum. Sebanyak 14,3% meninggal dunia dalam kurun waktu 1 tahun pasca amputasi, sebanyak 37% meninggal 3 tahun setelah amputasi. Dengan deteksi dini dan pengobatan yang tepat diharapkan dapat menekan tindakan amputasi (Decroli., 2019)

b. Epidemiologi Ulkus Diabetikum

Angka kesakitan ulkus diabetikum sangat tinggi, begitu pula angka kematian 5 tahun setelah amputasi anggota tubuh bagian bawah. Kunci terpenting dalam menurunkan angka kesakitan dan kematian adalah pencegahan yaitu deteksi dini dan pengobatan diabetes serta evaluasi dini kelainan kaki pada penderita DM tipe 2. Lebih dari separuh ulkus diabetikum mengalami infeksi dan memerlukan rawat inap, dan 20% infeksi ekstremitas bawah memerlukan amputasi. Prevalensi ulkus diabetikum bervariasi dari sekitar 1% di Eropa hingga lebih dari 11% di beberapa negara Afrika. Ulkus kaki dan amputasi masih banyak terjadi di negara-negara berkembang. Kemiskinan, kurangnya sanitasi dan kebersihan serta seringnya berjalan tanpa alas kaki meningkatkan dampak buruk dari ulkus kaki diabetik (Decroli., 2019).

c. Patogenesis Ulkus Diabetikum

Faktor-faktor yang mempengaruhi patogenesis ulkus diabetik adalah hiperglikemia kronis, neuropati perifer, keterbatasan sendi dan kelainan bentuk. Perubahan fisiologis pada ekstremitas bawah yang disebabkan oleh "hiperglikemia jaringan" antara lain penurunan potensi pertukaran oksigen, terbatasnya proses pertukaran, atau kerusakan sistem saraf otonom, yang menyebabkan pergeseran darah kaya oksigen dari permukaan kulit. . Hiperglikemia merusak sistem saraf dalam beberapa cara, sehingga meningkatkan kerusakan saraf. Kerusakan saraf akibat hiperglikemia setidaknya memiliki 3 mekanisme, yaitu efek metabolik, kondisi mekanis, dan efek kompresi kompartemen ekstremitas bawah. Penurunan oksigenasi jaringan yang dikombinasikan dengan kerusakan sistem saraf sensorik dan motorik dapat menyebabkan ulkus diabetik (Decroli., 2019).

Kerusakan saraf pada diabetes mempengaruhi saraf motorik, sensorik dan otonom. Neuropati motorik menyebabkan kelemahan otot, atrofi dan paresis. Neuropati sensorik menyebabkan hilangnya sensasi pelindung berupa nyeri, tekanan, dan panas. Neuropati otonom, yang menyebabkan vasodilatasi dan penurunan keringat, juga dapat menyebabkan hilangnya integritas kulit, sehingga menjadi tempat ideal untuk invasi mikroba (Decroli., 2019).

d. **Diagnosis Ulkus Diabetikum**

Deteksi dini kelainan kaki pada pasien DM tipe 2, terutama pada pasien risiko tinggi, membantu menentukan intervensi dini dan mengurangi kemungkinan rawat inap atau amputasi. Deteksi dini meliputi identifikasi masalah pada kaki dan pemeriksaan fisik. Riwayat rinci meliputi riwayat tukak diabetes sebelumnya, riwayat amputasi, riwayat trauma, serta penyakit yang mendasari dan kebiasaan merokok. Pemeriksaan fisik yang penting adalah evaluasi neuropati kaki, kelainan anatomi dan pembuluh darah kaki serta tanda-tanda infeksi (Decroli., 2019).

### **3. Leukosit**

a. **Definisi**

Leukosit merupakan salah satu komponen darah yang berfungsi untuk mendeteksi infeksi yang disebabkan oleh bakteri dan virus serta dapat mengontrol imunitas tubuh karena leukosit berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh. Peningkatan jumlah leukosit menandakan adanya infeksi atau peradangan (Goniedkk., 2017). Leukosit (sel darah putih) merupakan bagian penting dalam sistem pertahanan tubuh yang bertugas melawan mikroorganisme menular, sel tumor, dan sel berbahaya bagi tubuh (Bakhri., 2018). Leukosit dibagi menjadi lima jenis menurut bentuk morfologinya: basofil, eosinofil, neutrofil, limfosit, dan monosit. Kelima tipe tersebut masing-masing mempunyai karakteristik dan fungsi yang berbeda-beda (Khasanah dkk., 2016).

b. **Fungsi**

Fungsi dari sel darah putih antara lain sebagai berikut:

1. Dikirim khusus ke area infeksi dan peradangan agar leukosit dapat melindungi tubuh dari benda asing atau patogen (Prawesti., 2016).

2. Fungsi leukosit secara keseluruhan adalah dalam memediasi kekebalan, baik bawaan (nonspesifik), atau spesifik (adaptif). Respon kekebalan bawaan contohnya adalah fagositosis oleh neutrofil, sedangkan respon kekebalan adaptif seperti dalam produksi antibodi oleh sel plasma (Rodak dkk., 2016).
  3. Untuk melindungi tubuh dari infeksi (Mehta dan Hoffbrand., 2014)
- c. Jenis Jenis Leukosit

1. Eosinofil

Eosinofil memiliki inti biseluler dan butiran berwarna oranye-merah (mengandung histamin). Eosinofil berperan dalam respon terhadap penyakit parasit dan alergi. Pelepasan isi granula ke patogen yang lebih besar seperti cacing untuk membantu proses penghancuran dan fagositosis selanjutnya (Andika dkk., 2019).

2. Basofil

Basofil berhubungan dengan sel mast karena berasal dari prekursor granulosit di sumsum tulang. Basofil adalah jenis sel yang paling jarang ditemukan dalam darah tepi. Sel-sel ini memiliki butiran gelap besar yang mungkin menutupi nukleus. Butirannya mengandung histamin dan heparin, yang dilepaskan ketika IgE berikatan dengan reseptor permukaan. Basofil berperan penting dalam memediasi reaksi hipersensitivitas. Sel mast juga berperan defensif terhadap patogen penyebab alergen dan parasit (Andika dkk., 2019).

3. Neutrofil

Neutrofil adalah sel yang bertindak sebagai garis pertahanan pertama tubuh melawan infeksi akut. Neutrofil merespon peradangan dan kerusakan jaringan lebih cepat dibandingkan leukosit lainnya. Segmen adalah neutrofil matang atau matur, sedangkan stab adalah neutrofil yang imatur dan dapat berkembang biak dengan cepat pada infeksi akut. Neutrofil paling melimpah di darah tepi. Sel-sel ini memiliki umur 10 jam per siklus. Dalam darah tepi sekitar 50% neutrofil menempel pada dinding pembuluh darah. Neutrofil memasuki jaringan melalui migrasi sebagai respons terhadap faktor kemotaktik. Neutrofil berperan dalam migrasi, fagositosis, dan penghancuran (Andika dkk., 2019).

#### 4. Limfosit

Limfosit adalah bagian penting dari respon imun dan berasal dari sel induk hematopoietik. Sel induk limfoid normal berdiferensiasi dan berkembang biak sebagai mediator imunitas seluler menjadi sel B (mediator imunitas humoral atau imunitas yang dimediasi antibodi) dan sel T (disiapkan di timus). Limfosit dewasa adalah sel mononuklear kecil dengan sitoplasma agak kebiruan. Limfosit di pinggiran sebagian besar adalah sel T (70%), yang mungkin memiliki lebih banyak sitoplasma dan butiran dibandingkan sel B. Pematangan limfosit terjadi terutama di sumsum tulang (sel B) dan timus (sel T) dan mencakup kelenjar getah bening kelenjar, hati, limpa, dan bagian lain dari sistem retikuloendotelial (RES) (Andika dkk., 2019).

#### 5. Monosit

Monosit berada dalam aliran darah selama 20-40 hari. Kemudian masuk ke jaringan sebagai makrofag. Di sini, monosit menjadi matang dan menjalankan fungsi utamanya yaitu fagositosis dan penghancuran. Di dalam jaringan, monosit hidup dari beberapa hari hingga beberapa bulan dengan perubahan morfologi, tetapi mereka memiliki satu nukleus (mononuklear), sitoplasma abu-abu dengan vakuola dan granula berukuran kecil di dalam darah perifer.

Sistem retikuloendotelial (RES) digunakan untuk menggambarkan sel-sel yang berasal dari monosit dan didistribusikan ke seluruh tubuh ke berbagai organ dan jaringan seperti hati (sel Kupffer), paru-paru (makrofag alveolar), ginjal (sel mesangial), otak (mikroglia) dan sumsum tulang (makrofag), kulit, limpa, kelenjar getah bening dan permukaan serosal. RES berfungsi sebagai:

- Memfagositosis dan menghancurkan patogen dan debris selular.
- Memproses dan menyajikan antigen ke sel limfoid (Antigen Presenting Cell/APC), yang bereaksi terutama dengan sel T dan kemudian berinterdigitasi di kelenjar getah bening, timus, limpa, sumsum tulang, dan jaringan.
- Menghasilkan sitokin, seperti interleukin 1, yang mengatur dan bekerja pada jaringan sitokin dan faktor pertumbuhan untuk mengatur hematopoiesis, peradangan, dan respons seluler (Andika dkk., 2019).

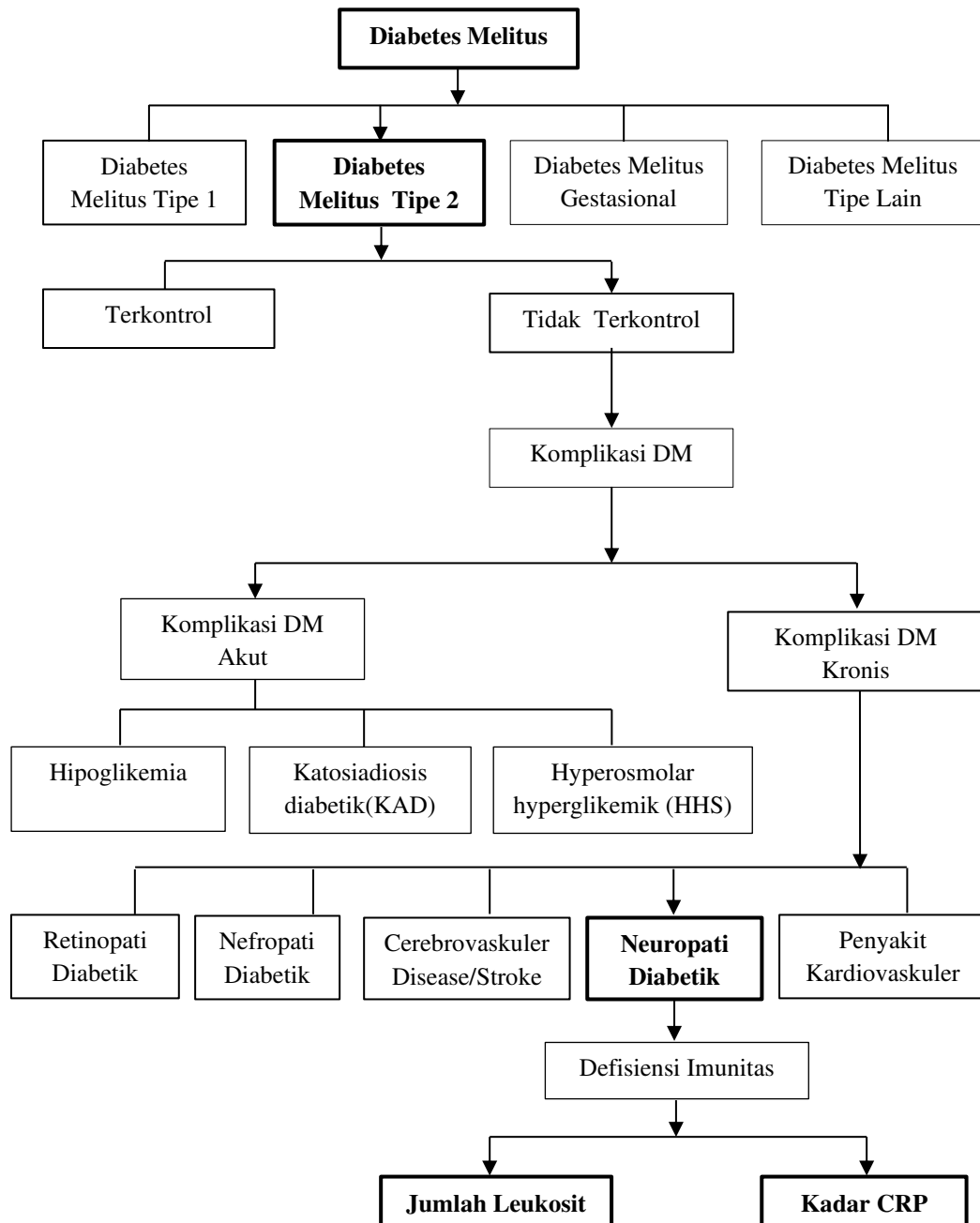
#### 4. C-Reaktif Protein

C-Reaktif Protein merupakan protein fase akut sebagai respon imun non spesifik, yang kadarnya meningkat dalam darah selama reaksi inflamasi. Terdapat beberapa protein fase akut lainnya yang berperan dalam respon inflamasi namun diproduksi lebih lambat dibandingkan CRP, termasuk  $\alpha$ 1-antitripsin dan serum amiloid A. Protein ini diproduksi di hati di bawah kendali transkripsi sitokin inflamasi TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IL-6. CRP adalah indikator inflamasi yang tidak spesifik, namun saat ini merupakan indikator peradangan yang paling sensitif. Indikator ini penting untuk memantau perubahan fase inflamasi akut yang berhubungan dengan penyakit menular (inflamasi) dan penyakit autoimun. Kadar CRP yang normal adalah <10mg/L. Peningkatan kadar CRP akibat infeksi virus berkisar antara 10-40 mg/L, infeksi bakteri 40-200 mg/L, dan pada beberapa kasus yang parah, kadar CRP yang tinggi disebabkan oleh bakteri atau luka bakar >200mg/L (Setyowatie dkk., 2016).

Peningkatan kadar CRP merupakan indikator penting risiko penyakit kardiovaskular. Jika tanda-tanda peradangan terdeteksi sejak dini pada penderita diabetes melitus tipe 2, pengobatan dapat segera dimulai untuk mencegah komplikasi kronis. C-Reaktif Protein (CRP) merupakan protein fase akut yang ditemukan dalam serum normal, meskipun dalam jumlah yang sangat kecil. Pada situasi tertentu dimana terjadi reaksi inflamasi atau kerusakan jaringan (nekrosis), baik disebabkan oleh penyakit menular maupun tidak (Kalma., 2018).

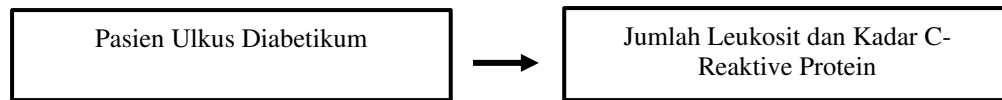
Peningkatan kadar CRP pada pasien DM tipe 2 disebabkan oleh respon inflamasi akibat komplikasi DM. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelainan vaskular terjadi akibat peradangan endotel kronis tingkat rendah. Keadaan ini diperkuat dengan meningkatnya beberapa penanda inflamasi kronis seperti IL-6 dan CRP. Hal ini menunjukkan bahwa CRP merupakan penanda yang cukup sensitif untuk mendeteksi peradangan subklinis (Yerizel E dkk., 2015).

## B. Kerangka Teori



Sumber : Perkeni (2021)

### C. Kerangka Konsep



### D. Hipotesis

Ho : Tidak ada hubungan antara jumlah leukosit dengan kadar C-Reactive Protein pada pasien diabetes Melitus tipe 2 yang mengalami ulkus diabetikum di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung 2024.

Ha : Ada hubungan antara jumlah leukosit dengan kadar C-Reactive Protein pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang mengalami ulkus diabetikum di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung 2024.