

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia atau kadar glukosa darah yang tinggi. Kondisi ini dapat terjadi akibat gangguan pada produksi insulin, fungsi insulin, atau kombinasi keduanya (*American Diabetes Association*, 2018). Insulin, hormon yang dihasilkan oleh pankreas, berperan penting dalam mengatur kadar gula darah dengan membantu glukosa masuk ke dalam sel tubuh untuk diubah menjadi energi atau disimpan sebagai cadangan energi.

a. Klasifikasi Diabetes Melitus

Adapun klasifikasi diabetes melitus adalah sebagai berikut :

Tabel 2.1 klasifikasi diabetes melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Diabetes Melitus Tipe 1	Defisiensi insulin absolut autoimun idiopatik Destruksi sel beta pankreas
Diabetes Melitus Tipe 2	Mereka berbeda dari yang dominan resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif hingga yang dominan defek sekresi insulin dengan resistensi insulin.
Diabetes Gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan setelah tidak didiagnosis sebelumnya
Diabetes Melitus Tipe Lain	- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, diabetes usia muda, atau diabetes MODY) - Penyakit eksokrin pankreas, seperti fibrosis kistik atau pankreatiti.

(Sumber :Perkeni., 2021)

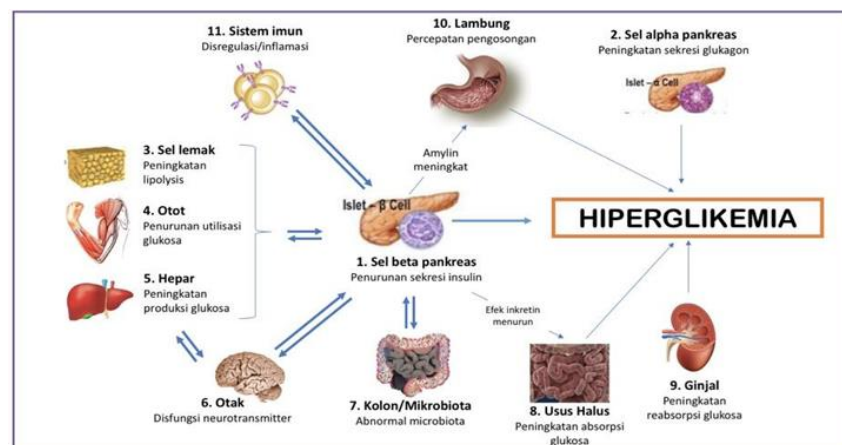
b. Patogenesis Diabetes Melitus

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pancreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari perkiraan awal. Dalam gangguan toleransi glukosa Diabetes tipe 2 juga mempengaruhi organ lain, seperti jaringan lemak

(meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin). Tiga jalur patogenesis baru telah ditemukan untuk oktet aneh yang menyebabkan hiperglikemia pada diabetes mellitus tipe 2. Basis patofisiologi gangguan toleransi glukosa ini memberikan gagasan berikut:

- 1) Fokus pengobatan harus pada memperbaiki gangguan patogenesis daripada hanya menurunkan HbA1c.
- 2) Penentuan pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat yang sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2.
- 3) Untuk mencegah kerusakan sel beta yang sudah terjadi pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa, pengobatan harus dimulai secepat mungkin (Perkeni., 2021).

Pada tahun 2016, Schwartz menemukan bahwa delapan organ lain dikenal sebagai delapan aneh bertanggung jawab atas patogenesis pasien DM tipe 2, tidak hanya hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas (Gambar 2.1).



Sumber : perkeni 2021

Gambar 2.1 11 Organ Penting Dalam Gangguan Toleransi Glukosa

c. Patogenesis hiperglikemia

disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu ;

- 1) Kegagalan sel beta pankreas

Ketika diagnosis diabetes melitus tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta pankreas telah mengalami penurunan yang signifikan. Obat anti diabetik yang berfungsi melalui mekanisme ini meliputi sulfonilurea, meglitinid,

agonis glukagon like peptide (GLP-1), dan penghambat peptidil peptidase-4 (DPP-4).

2) Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas, yang telah diidentifikasi sejak tahun 1970 sebagai organ ke enam yang berkontribusi pada hiperglikemia, berperan dalam sistesis glukagon. Pada kondisi puasa, kadar glukagon dalam plasma meningkat, yang menyebabkan peningkatan. Kombinasi obat yang diperlukan harus disesuaikan dengan patofisiolokus pengobatan harus pada memperbaiki gangguan patogenesis daripada hanya menurunkan HbA1c.

3) Otak

Individu obesitas, baik dengan diabetes maupun tanpa diabetes, mengalami hiperinsulinemia sebagai mekanisme kompensasi terhadap resistensi insulin, sehingga asupan makanan mereka meningkat. Namun, karena resistensi insulin juga mempengaruhi otak, asupan makanan mereka meningkat. Amylin, bromokriptin, dan agonis reseptor GLP-1 (GLP-1 RA) adalah beberapa obat yang bekerja melalui mekanisme ini.

4) Kolor/microbiota

Perubahan dalam komposisi microbiota dikolon berperan dalam terjadinya hiperglikemia. Mikroba usus telah terbukti memiliki hubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2 dan obesitas, yang membantu menjelaskan mengapa hanya sebagian individu dengan berat badan berlebih yang akhirnya mengembangkan diabetes. Probiotik dan prebiotik dianggap sebagai mediator potensial untuk mengatasi kondisi hiperglikemia ini.

5) Usus halus

Glukosa yang dikonsumsi secara oral memicu respons insulin yang jauh lebih besar dibandingkan jika diberikan secara intravena, sebuah fenomena yang dikenal sebagai efek inkretin, efek ini dimediasi oleh dua hormone, yaitu glukagon-like polypeptide 1 (GLP-1) dan glucose dependent insulinotropic polypeptide (GIP), juga disebut gastric inhibitory polypeptide.

6) Ginjal

Ginjal menyaring sekitar 163 gram glukosa setiap hari, memainkan peran penting dalam patogenesis DM tipe 2. Sebagian besar, 90% dari glukosa yang disaring, diserap kembali oleh enzim natrium glukosa co-transporter-2 (SGLT-2) ditubulus prosimal yang berkelok-kelok sedangkan, 10% sisanya diserap melalui enzim sodium glucose-co transporter-1 (SGLT-1) ditubulus asenden dan desenden.

7) Lambung

Penderita diabetes memiliki produksi amilin yang lebih rendah karena kerusakan sel beta pankreas, yang mengakibatkan pengosongan lambung yang lebih cepat dan peningkatan penyerapan glukosa diusus halus, yang mengakibatkan peningkatan glukosa darah setelah makan (postprandial). .

8) Sistem imun

Sitokin mengaktifkan respons fase akut yang disebut inflamasi tingkat rendah, yang merupakan bagian dari sistem kekebalan bawaan. Ini terkait dengan patogenesis diabetes mellitus tipe 2 dan dikaitkan dengan komplikasi seperti aterosklerosis dan dislipidemia (Perkeni., 2021).

d. Etiologi diabetes melitus

Faktor penyebab diabetes tipe 2 ini bertanggung jawab atas 90 hingga 95% diabetes, yang sebelumnya dikenal sebagai diabetes yang tidak bergantung pada insulin atau diabetes yang menyerang orang dewasa. Ini pertama-tama mencakup individu yang memiliki resistensi insulin, yang biasanya disertai dengan defisiensi insulin relatif. Seseorang yang sering mengalami kondisi ini sepanjang hidupnya tidak memerlukan terapi insulin untuk bertahan hidup. Pengobatan hipoglikemik oral, manajemen pola makan, dan olahraga dapat membantu (Elsa Trinovita, 2020). Kebanyakan penderita diabetes tipe 2 mengalami obesitas, yang menyebabkan resistensi insulin. Pada diabetes jenis ini, ketoasidosis jarang terjadi secara spontan, tetapi biasanya terjadi bersamaan dengan stres yang disebabkan oleh penyakit lain, seperti infeksi. Bertambahnya usia, obesitas, dan kurangnya aktivitas fisik meningkatkan risiko diabetes tipe 2 (Trinovita., 2020)

e. **Diagnosis diabetes melitus**

Diagnosis DM ditegakan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c metode enzimatis yang disarankan untuk pemeriksaan glukosa darah adalah sampel plasma darah vena. Untuk mengawasi pengobatan, glukometer dapat digunakan. Diabetes melitus memiliki banyak keluhan, dan diagnosis tidak dapat dibuat hanya berdasarkan hasil urin (Perkeni., 2021).

Apabila ada keluhan seperti, kecurigaan DM harus dipertimbangkan.;

- 1) Keluhan DM yang umum termasuk poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya..
- 2) Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ekresi pada pria serta, 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	≥ 126 mg/dL	Puasa merupakan keadaan dimana tidak mengonsumsi kalori minimal selama 8 jam.
2	Pemeriksaan gula darah	≥ 200 mg/dL	setelah melakukan tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan 75 gram glukosa.
3	Pemeriksaan gula darah sewaktu	≥ 200 mg/dL	dengan keluhan seperti poliuria, polidipsia, dan polifagia
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

f. **Komplikasi diabetes melitus**

Pengobatan diabetes, yang terdiri dari obat oral dan suntikan insulin, bertujuan untuk mengontrol kadar gula darah yang tinggi, yang merupakan tanda diabetes melitus. Jika gula darah tidak dikendalikan, berbagai komplikasi, baik yang bersifat akut (jangka pendek) maupun kronis (jangka Panjang), dapat terjadi. Hipoglikemia dan ketoasidosis merupakan komplikasi akut, sementara komplikasi kronis terjadi Ketika DM telah mempengaruhi

fungsi mata, jantung, kulit, saluran pencernaan dan saraf (Febrinasari dkk., 2020).

1) Komplikasi DM akut

a) Hipoglikemia

Ketika kadar gula darah turun drastis akibat insulin yang berlebihan dalam tubuh, penggunaan obat penurun gula darah yang berlebihan, atau makan terlambat, itu disebut hipoglikemia. Gejalanya termasuk mata kabur, detak jantung cepat, sakit kepala, gemetar, keringat dingin, dan pusing. Kekurangan gula darah juga dapat menyebabkan pingsan, kejang, dan koma (Febrinasari dkk., 2020).

b) Ketoasidosis diabetic (KAD)

Ketoasidosis Diabetes, komplikasi diabetes melitus muncul Ketika tubuh tidak dapat menggunakan gula atau glukosa sebagai sumber energi, ia mulai membakar lemak dan menghasilkan keton. Jika perawatan medis tidak diberikan segera, kondisi ini dapat menyebabkan penumpukan asam dalam darah yang berbahaya, yang dapat menyebabkan dehidrasi, koma, masalah pernapasan, dan bahkan kematian (Febrinasari dkk., 2020)

c) Hyperosmolar hyperglykemic state (HHS)

HSS adalah salah satu kondisi medis dengan tingkat kematian mencapai 20%. Gejalanya meliputi rasa haus yang sangat parah, kejang, kelemahan, dan kehilangan kesadaran yang menyebabkan koma. Sindrom hiperglikemi hiperosmolar nonketotik adalah salah satu masalah serius lainnya yang dapat disebabkan oleh diabetes yang tidak terkontrol. Komplikasi akut diabetes adalah kondisi medis yang serius yang membutuhkan penanganan dan pengawasan medis rumah sakit (Febrinasari dkk., 2020).

2) Komplikasi Kronis

1) Retinopati Diabetik

Kerusakan pembuluh darah pada retina dapat menyebabkan kebutaan, yang juga meningkatkan kemungkinan gangguan penglihatan seperti glaukoma dan katarak. Retinopati, diagnosis dan pengobatan yang cepat dapat mencegah atau menunda kebutaan. Penderita diabetes

disarankan untuk menjalani pemeriksaan mata secara rutin (Febrinasari dkk., 2020)

2) Kerusakan ginjal (nefropati diabetik)

Diabetes menyebabkan kerusakan ginjal yang disebut nefropati akibat diabetes. Kondisi ini dapat menyebabkan gagal ginjal, yang dapat fatal, jika tidak ditangani dengan benar. Penderita harus rutin menjalani cuci darah atau bahkan mendapatkan transplantasi ginjal. Diabetes disebut "pembunuh diam" karena pada tahap awal seringkali tidak menunjukkan gejala apa pun (Febrinasari dkk., 2020).

3) Kerusakan saraf (neuropati diabetik)

Diabetes dapat merusak pembuluh darah dan saraf di seluruh tubuh, terutama di kaki. Ini disebut neuropati diabetik, dan terjadi karena kadar gula darah tinggi dan penurunan aliran darah ke saraf yang merusak saraf, menyebabkan gejala seperti kesemutan, mati rasa, atau nyeri. Jika diabetes dideteksi sejak dini, komplikasi ini dapat dicegah atau ditunda. Pola makan sehat, gaya hidup yang sehat, dan pengobatan yang diresepkan dokter dapat membantu mengendalikan kadar gula darah (Febrinasari dkk., 2020).

4) Masalah kaki dan kulit

Terbatasnya aliran darah ke kaki dan kerusakan pembuluh darah dan saraf menyebabkan masalah kulit dan luka pada kaki yang sulit sembuh dan, jika tidak ditangani dengan baik, lebih rentan terhadap luka dan infeksi yang dapat menyebabkan ulkus diabetikum dan gangren (Febrinasari dkk., 2020).

5) Penyakit kardiovaskuler

Jika kadar gula darah tinggi, itu dapat merusak pembuluh darah dan mengganggu sirkulasi darah di seluruh tubuh, termasuk jantung. Penyakit jantung, stroke, serangan jantung, dan penyempitan arteri adalah beberapa komplikasi yang dapat terjadi pada jantung dan pembuluh darah (Febrinasari dkk., 2020).

g. Pengendalian diabetes melitus

Diabetes melitus adalah penyakit yang tidak dapat disembuhkan, tetapi dapat dikendalikan untuk memungkinkan seseorang yang menderitanya menjalani kehidupan normal. Pengendalian diabetes termasuk memantau pola makan, berpartisipasi dalam aktivitas fisik seperti berolahraga, dan melakukan pemeriksaan gula secara teratur (Febrinasari dkk., 2020).

1) Pengaturan pola makan

Pengaturan pola makan pada penderita diabetes pada dasarnya mirip dengan pola makan yang dianjurkan untuk masyarakat umum, yaitu memperhatikan kebutuhan kalori dan keseimbangan gizi. Pada penderita diabetes, focus utama adalah mengatur tiga aspek penting, yaitu jadwal makan yang teratur, jenis makanan yang dikonsumsi dan serta jumlah makan yang sesuai (Febrinasari dkk., 2020).

2) Olahraga

Olahraga atau aktivitas fisik sebaiknya dilakukan secara rutin, yaitu 3-5 kali per minggu, dengan durasi sekitar 30 menit per sesi, dan jeda antar Latihan tidak lebih dari dua hari berturut-turut. Meskipun aktivitas harian disarankan untuk menjaga tubuh tetap aktif, kegiatan tersebut tidak termasuk dalam kategori olahraga. Selain menjaga kebugaran, olahraga juga membantu menurunkan berat badan, meningkatkan sensitifitas insulin dan mengontrol gula darah (Febrinasari dkk., 2020).

3) Pengobatan

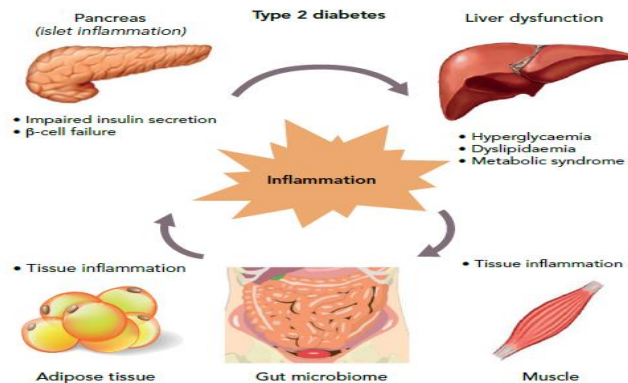
Jika pengaturan pola makan dan olahraga tidak mampu mengendalikan kadar gula darah, pengobatan tambahan bagi penderita diabetes dapat berupa pemberian obat antidiabetes (OHO) atau suntikan insulin, dalam dosis yang ditentukan oleh dokter (Febrinasari dkk., 2020).

4) Pemeriksaan kadar gula

Pemeriksaan gula darah berfungsi untuk memantau kadar gula darah dan mengevaluasi keberhasilan terapi. Pemeriksaan ini mencakup pengukuran kadar gula darah saat puasa dan dua jam setelah makan. Selain itu, pasien diabetes juga dapat melakukan pemeriksaan gula darah mandiri

(PGDM) menggunakan alat sederhana dan mudah digunakan, seperti glukometer (Febrinasari dkk., 2020)

h. Inflamasi pada diabetes



Gambar 2.2 interaksi sistem kekebalan tubuh

Sumber : *sotirios tsalamandris* 2019

Aktivasi beberapa sel imun terlibat dalam kematian sel beta pankreas melalui berbagai sitokin inflamasi. Sel T regulator tidak berfungsi dalam penyakit autoimun ini, sementara sel T efektor (Teff) berperan dalam perkembangan diabetes tipe 1 yang menargetkan beberapa autoantigen sel beta dan epitope peptida terkait. Profil sel B imun juga berubah selama perkembangan penyakit dan makrofag juga merupakan mediator penting peradangan pulau pankreas karena toksisitas langsungnya pada sel beta oleh spesies oksigen reaktif. Sel dendritik, sel pembunuh alami, dan sel T pembunuh alami mungkin memiliki peran parsial dalam proses tersebut.

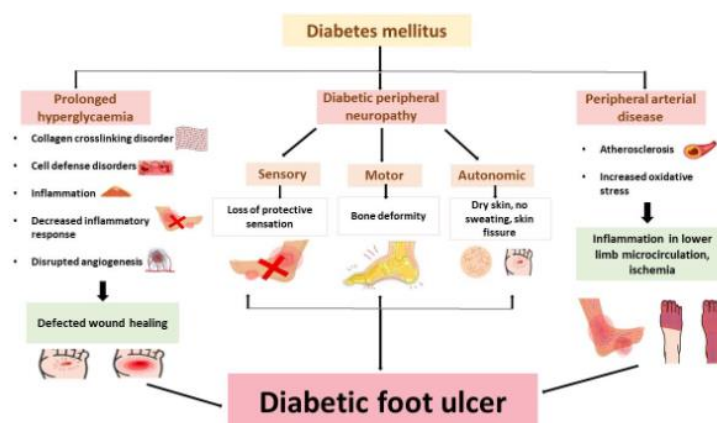
i. Gangguan koagulasi pada diabetes

DM tipe 1 dan 2 dikaitkan dengan perubahan koagulasi darah, termasuk perubahan struktur bekuan dan kinetika pembentukan dan lisis bekuan. Faktor yang bertanggung jawab atas perubahan ini termasuk perubahan konsentrasi dan aktifitas sejumlah protein koagulasi, yang mengakibatkan cacat pembentukan thrombin dan perubahan susunan molekuler bekuan fibrin.

Konsentrasi protein pembekuan bukan satu satunya faktor yang mempengaruhi koagulasi. Meskipun konsentrasi PA-1 yang tinggi ditemukan pada DM tipe-2, pada DM tipe-1 aktivitas proteinlah yang berkurang. Selain

itu, perubahan fungsi fibrinogen juga lebih kompleks lebih dari sekedar perubahan konsentrasi. Fibrinogen bukan satu-satunya protein yang terpengaruh oleh kontrol glikemik yang buruk; plasminogen, prekursor plasmin, mengalami peningkatan glikasi pada individu dengan DM tipe-1, sehingga menyebabkan berkurangnya aktivitas fibrinolitik plasmin. . Lebih jauh, aktivitas antitrombin dihambat oleh metilglioksal, produk sampingan dari hiperglikemia. Selain itu, pada individu sehat yang mengalami hiperglikemia dan hiperinsulinemia gabungan, jalur faktor jaringan telah terbukti semakin aktif (dibandingkan dengan kelompok euglikemia–hiperinsulinemia), seperti yang tercermin dari peningkatan konsentrasi faktor VII yang diaktifkan dan penghambat jalur faktor jaringan, serta peningkatan aktivitas faktor VII. Dengan demikian, pembentukan trombin (diikuti dengan pengukuran kadar kompleks trombin–antitrombin) meningkat pada individu dengan DM tipe-2 atau DM tipe-1. Kontrol glikemik yang baik juga penting untuk aktivitas antikoagulan, dengan kontrol glikemik yang lebih baik pada DM tipe-2 menyebabkan pengurangan pembentukan trombin dan peningkatan aktivitas antikoagulan antitrombin, protein C, dan protein S (Sobczak et al., 2019)

2. Ulkus Diabetikum



Gambar 2.3 etiologi ulkus kaki diabetic
Sumber : (Ansari 2022)

a. Definisi Ulkus Diabetikum

Ulkus diabetikum adalah salah satu komplikasi kronis yang umum terjadi pada penderita diabetes tipe 2. Ulkus diabetikum ditandai dengan melibatkan neuropati sensorik, motorik, otonom, atau gangguan pembuluh darah ditungkai. Kondisi ini menjadi salah satu alasan utama penderita diabetes memerlukan perawatan di rumah sakit, komplikasi serius seperti, ulkus, infeksi, gangren, amputasi dan bahkan kematian sering terjadi, yang memerlukan waktu perawatan yang lama (Decroli., 2019)

b. Epidemiologi ulkus diabetikum

Ulkus kaki diabetikum memiliki tingkat morbiditas yang sangat tinggi, dengan angka mortalitas dalam lima tahun setelah amputasi ekstremitas bawah juga yang signifikan. Pencegahan adalah kunci utama untuk menurunkan resiko ini, yakni dengan mendeteksi dan mengobati diabetes secara dini serta melakukan evaluasi kelainan kaki pada penderita diabetes tipe 2 sejak awal. Lebih dari setengah kasus ulkus kaki mengalami infeksi yang memerlukan rawat inap, dan 20% dari infeksi ekstremitas bawah berujung pada amputasi. Di negara berkembang, kasus ulkus kaki dan amputasi masih sering terjadi, diperburuk oleh faktor seperti kemiskinan, kurangnya sanitasi, kebersihan yang buruk, dan kebiasaan berjalan tanpa alas kaki (Decroli., 2019)

c. Patogenesis ulkus diabetikum

Beberapa faktor yang berkontribusi pada patogenesis ulkus kaki diabetik deformitas. Perubahan fisiologis akibat hiperglikemia jaringan pada ekstremitas bawah mencakup penurunan kemampuan pertukaran oksigen, baik karena hambatan langsung pada proses pertukaran maupun kerusakan sistem saraf otonom yang menyebabkan aliran darah kaya oksigen beralih menjauhi permukaan kulit. Kerusakan saraf pada diabetes memengaruhi serat motorik, sensorik, dan otonom. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, keterbatasan mobilitas sendi subtalar dan metatarsal sering terjadi akibat glikosilasi kolagen yang mengakibatkan penebalan struktur periartikuler seperti kapsul sendi, ligamen, dan tendon. Ada kemungkinan bahwa hilangnya sensasi yang disebabkan oleh neuropati pada sendi akan menyebabkan artropati kronis yang berlanjut dan merusak. Selain itu, glikosilasi kolagen menyebabkan tendon

Achilles menjadi kurang fleksibel, yang mengakibatkan deformitas karena pergerakannya. Kondisi ini, jika disertai tekanan tinggi pada kaki, meningkatkan risiko terjadinya ulserasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 (Decroli., 2019)

d. **Diagnosis ulkus dibetikum**

Deteksi dini masalah pada kaki penderita diabetes melitus tipe 2, terutama pada pasien dengan risiko tinggi, sangat penting untuk menentukan tindakan intervensi awal dan mengurangi kemungkinan perawatan rumah sakit atau amputasi. Deteksi dini ini mencakup identifikasi riwayat keluhan kaki dan pemeriksaan fisik. Anamnesis secara rinci meliputi riwayat ulkus sebelumnya, amputasi, trauma, penyakit yang mendasari, serta kebiasaan merokok. Pemeriksaan fisik yang penting meliputi penilaian neuropati tungkai, kelainan anatomi dan vaskular tungkai, serta tanda-tanda infeksi (Decroli., 2019)

e. **Grade ulkus Diabetikum**

Ulkus kaki diabetik dapat diklasifikasikan tergantung pada tingkat kehilangan jaringan, ukuran, perfusi, lokasi infeksi, kedalaman, area, dan sensasi. Perubahan parameter didasarkan pada usia, jenis kelamin, kondisi medis, dan penyakit penyerta yang ada pada seorang termasuk hilangnya sensasi perifer dan penyakit arteri perifer. Yang pada akhirnya mengkategorikan ulkus kaki diabetik dapat diklasifikasikan menjadi 6 tingkatan



Gambar 2.4 grade ulkus diabetikum
Sumber : (Tsalamandris 2019)

Tingkatan 0 : tidak ada lesi pada kulit, potensi deformitas tulang atau lesi hiperkeratotik, nyeri.

Tingkatan 1 : ulkus superfisial yang masih hidup atau nekrotik, kehilangan jaringan subkutan, potensi deformitas tulang

Tingkatan 2 :menembus lebih dalam termasuk tulang, tendon, ligament atau fascia dalam kelainan tulang menonjol pada beberapa aspek

Tingkatan 3 :adanya osteomyelitis, abses dalam, atau tendinitis

Tingkatan 4: Gangren (kering, basah, terinfeksi atau tidak terinfeksi)pada jari kaki atau telapak kaki depan

Tingkatan 5 : Ganggren menyebar keseluruh kaki, tidak ada tanda tanda penyembuhan, amputasi dibawah lutut sangat dianjurkan

3. Trombosit

a. Definisi

Trombosit adalah fragmen sitoplasma yang berasal dari megakariosit. Jumlah trombosit normal dalam darah berkisar antara 150.000 hingga 450.000/mm³. Trombosit memiliki peran penting dalam mengatur perdarahan. Ketika terjadi cedera pada pembuluh darah, trombosit akan berkumpul di area cedera. Kemudian, substansi yang dikeluarkan dari granula trombosit dan sel darah lainnya akan menyebabkan trombosit saling menempel, membentuk sumbatan yang dapat menghentikan perdarahan sementara (Khasanah., 2016). Trombosit adalah granul sitoplasma megakariosit yang dikeluarkan melalui pecahnya dinding sel dan berukuran rata-rata 2-4 μ m. Trombosit beredar melalui endotel pembuluh darah tanpa berinteraksi dengan trombosit lain atau dinding pembuluh darah. Trombosit (platelet) merupakan fragmen sel yang tidak berinti, dihasilkan oleh megakariosit di sumsum tulang. Walaupun berukuran kecil, trombosit menyimpan berbagai faktor penting yang berperan dalam proses hemostasis, inflamasi, imunitas, dan penyembuhan luka. Trombosit memiliki berbagai struktur internal, seperti granula alfa, granula dense, granula lisosom, dan reseptor permukaan yang masing-masing menyimpan zat bioaktif spesifik.

Hiperglikemia menyebabkan pembuluh darah menyempit dan kaku dalam pasien diabetes tipe 2 (Puspita et al., 2015). Endotel rusak karena luka. Karena kerusakan ini, trombosit menempel pada permukaan endotel. Trombosit menjadi aktif dan mengeluarkan isi granula, menarik trombosit lain untuk menggabungkan. Trombosit membentuk sumbat trombosit setelah menggumpal, yang membantu menutupi luka. (Durachim & Astuti, 2018).

Penggunaan dan pengeluaran trombosit yang berlebihan menyebabkan trombositosis (Ruscianto et al., 2016). Hal ini menyebabkan penurunan produksi trombosit dan fungsinya. Akibatnya, jumlah trombosit dalam sistem peredaran darah menurun, yang menyebabkan trombositopenia (Novitasari et al., 2019). Akibatnya, pemeriksaan jumlah trombosit adalah salah satu pemeriksaan hematologi yang sangat penting untuk menilai fungsi pembekuan darah dan nilai diagnostik untuk penyakit yang dapat mengganggu pembekuan darah (Nardin, 2016).

b. Fungsi

Trombosit memiliki fungsi adalah sebagai berikut.

- 1) Membentuk sumbatan terhadap cedera vaskuler melalui perlekatan dinding pembuluh darah yang rusak
- 2) Menggabungkan trombosit dengan trombosit, atau agregasi trombosit, menyebabkan perkumpulan trombosit dan reaksi pelepasan, atau sekresi (Nuraini., 2018).

c. Faktor Pertumbuhan (Growth Factors)

Trombosit mengandung berbagai faktor pertumbuhan yang dilepaskan saat terjadi cedera jaringan. Beberapa di antaranya:

- 1) PDGF (Platelet-Derived Growth Factor): merangsang proliferasi sel fibroblas dan pembentukan jaringan ikat.
- 2) TGF- β (Transforming Growth Factor Beta): mengatur proses inflamasi dan mempercepat regenerasi jaringan.
- 3) VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): memicu angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru).
- 4) EGF (Epidermal Growth Factor): mempercepat regenerasi jaringan epitel

d. Faktor Inflamasi dan Imunomodulator

Trombosit juga bersifat pro-inflamasi dan dapat berinteraksi dengan sistem imun. Beberapa faktor yang terlibat antara lain:

- 1) TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) berperan dalam proses inflamasi kronis dan mengaktifkan sel endotel serta leukosit.
- 2) IL-1 β (Interleukin-1 beta) memperkuat respons inflamasi lokal.

- 3) CD40L (CD40 Ligand) berperan dalam aktivasi sel T dan sel B, serta meningkatkan respon imun adaptif.
- 4) PF4 (Platelet Factor 4) memiliki aktivitas imunomodulator dan dapat memengaruhi fungsi leukosit

Pada kondisi seperti ulkus diabetikum, kadar sitokin inflamasi ini sering meningkat yang menunjukkan adanya peradangan kronis.

e. Faktor Koagulasi dan Adhesi

Trombosit menyimpan beberapa faktor yang berperan dalam proses pembekuan darah, termasuk :

- 1) Fibrinogen: membantu pembentukan bekuan darah.
- 2) von Willebrand Factor (vWF): memfasilitasi adhesi trombosit ke dinding pembuluh darah yang rusak.
- 3) Faktor V dan VIII: mendukung pembentukan trombin dan stabilisasi fibrin.
- 4) Trombospondin dan tromboplastin: membantu stabilisasi bekuan dan adhesi antar trombosit.

4. Tumor Necrosis Factor Alpha

TNF- α adalah salah satu sitokin pertama yang ditemukan terlibat dalam respons inflamasi sistemik, tetapi tampaknya juga terkait dengan perkembangan diabetes, obesitas, dan resistensi insulin. Ini terutama dibuat oleh monosit, limfosit, jaringan adiposa, dan otot, dan berkontribusi pada perkembangan sindrom metabolik yang terkait dengan obesitas. Pelepasan asam lemak bebas (FFA) meningkat sebagai akibat dari efek TNF- α pada resistensi insulin dalam jaringan adiposa. Residu tirosin pada substrat pertama reseptor insulin penting untuk pengembangan sinyal hormon intraseluler yang dimediasi TNF- α . Faktor nuklir kappa- β (NF- κ B) yang mengatur α) diaktifkan, sehingga meningkatkan ekspresi molekul adhesi. Ini terjadi pada permukaan sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah dalam darah, menyebabkan peradangan jaringan adiposa, disfungsi endotel, dan akhirnya aterosclerosis (Narto., 2024)

TNF- α adalah sitokin proinflamasi pertama yang dikenal keterlibatannya dalam pathogenesis resistensi insulin dan DM tipe-2 dan

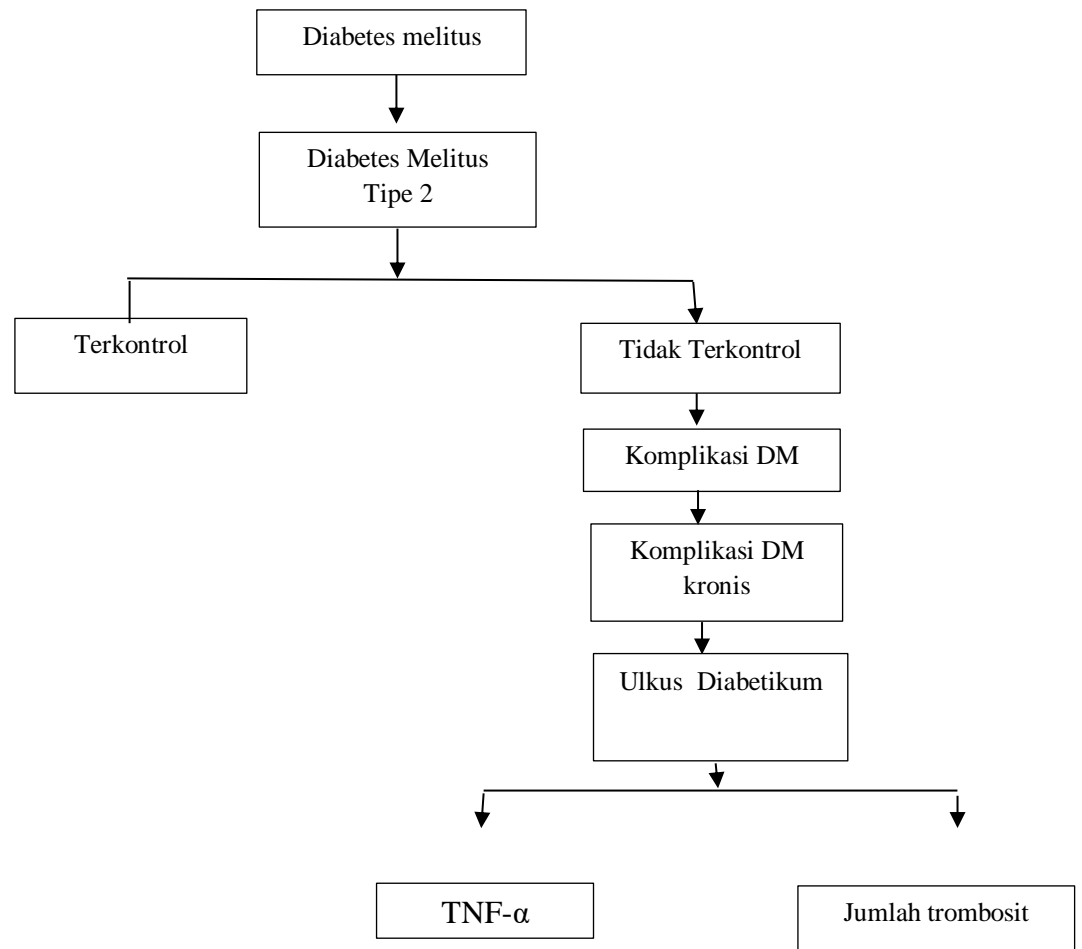
disebabkan oleh inflamasi yang disebabkan oleh penyakit DM tipe-2. Tingkat penanda inflamasi spesifik yang meningkat secara kronis seperti IL-6 dan TNF- α tampaknya terlibat dalam gangguan metabolik. TNF- α dan IL-6 dapat mengubah sensitivitas insulin dengan memicu berbagai langkah kunci dalam jalur pensinyalan insulin. Sitokin ini merangsang fosforilasi residu serin alih-alih tirosin dalam substrat reseptor insulin-1 (IRS-1), sehingga mencegah aktivasi pensinyalan insulin dan mengabadikan IR. Sel-sel inflamasi, terutama makrofag, akan masuk ke jaringan adiposa sementara aktivasi peradangan meningkat. Makrofag bertanggung jawab untuk menghasilkan dan mensekresi sitokin inflamasi seperti IL-6 dan TNF- α (Gregor., 2011). Peningkatan kadar sitokin ini memiliki pengaruh langsung pada intensitas sinyal insulin yang berkontribusi terhadap resistensi insulin (Phosat, 2017). TNF- α adalah adipositokin yang berperan dalam proses peradangan sistemik dan memicu reaksi fase akut. Senyawa ini disekresikan oleh makrofag serta berbagai jenis sel lainnya, termasuk adiposit. TNF- α menghambat transduksi insulin dan mempengaruhi metabolisme glukosa, sehingga dapat berkontribusi pada munculnya dan perkembangan DMT2 (Swaroop., 2012). Ibfelt dkk. (2014), melaporkan bahwa TNF- α menurunkan produksi insulin dari sel pankreas, dan menyarakannya sebagai penanda yang mungkin memediasi keseimbangan antara resistensi insulin dan diabetes melitus.

TNF- α yang meningkat pada penderita DMT2 disebabkan oleh meningkatnya kadar glukosa intrasel yang akan menyebabkan hiperglikemia. Keadaan tersebut akan meningkatkan stres oksidatif yang pada akhirnya akan meningkatkan produksi ROS dan mengacu pada inflamasi. TNF- α dapat menyebabkan resistensi insulin dengan menurunkan sensitivitas insulin melalui pengurangan autofosforilasi reseptor insulin yang berfungsi sebagai inhibitor aktivitas insulin receptor tyrosine kinase, menurunkan jumlah transporter glukosa insulin-sensitif (GLUT), meningkatkan kadar asam lemak dalam sirkulasi, mengubah fungsi sel β , kadar gliserida meningkat, dan kadar HDL menurun. Sebagai mediator pro-inflamasi dari jaringan adiposa, TNF- α berperan langsung dalam kerusakan pembuluh darah, resistensi insulin, dan proses aterogenesis (Tobias, 2014). TNF- α berperan penting dalam mengatur

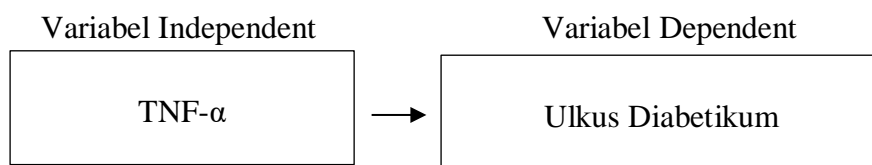
respon imun dan inflamasi, baik pada fase akut maupun kronis. Sitokin ini dapat mengaktivasi sel endotel untuk mengekspresikan molekul adhesi seperti ICAM dan VCAM, meningkatkan permeabilitas vaskular, dan merangsang pelepasan sitokin inflamasi lainnya seperti IL-1 dan IL-6. Pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, kadar TNF- α cenderung meningkat akibat adanya hiperglikemia kronis dan resistensi insulin. TNF- α turut berkontribusi dalam patogenesis resistensi insulin dengan cara mengganggu jalur transduksi sinyal insulin melalui fosforilasi serin pada IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1).

Pada kondisi ulkus diabetikum, TNF- α ditemukan dalam kadar yang tinggi di area luka dan memperkuat kondisi inflamasi kronis yang memperlambat penyembuhan luka. TNF- α menghambat migrasi dan proliferasi sel fibroblas serta keratinosit, yang penting dalam regenerasi jaringan. Selain itu, TNF- α juga dapat mengganggu angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru, sehingga memperburuk kondisi luka kronis. Aktivitas TNF- α juga berhubungan dengan aktivasi trombosit, yang kemudian memperkuat respon inflamasi melalui pelepasan mediator-mediator proinflamasi dari granula trombosit. Interaksi timbal balik antara TNF- α dan trombosit ini menunjukkan bahwa TNF- α tidak hanya terlibat dalam inflamasi, tetapi juga berperan dalam pengaturan proses koagulasi dan penyembuhan luka. Oleh karena itu, TNF- α menjadi salah satu biomarker yang penting untuk diteliti dalam konteks ulkus diabetikum sebagai komplikasi diabetes melitus tipe 2.

B. Kerangka Teori



C. Kerangka konsep



D. Hipotesis

H₀ : Pada pasien diabetes tipe 2 dengan ulkus diabetikum di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada tahun 2025, tidak ada korelasi antara jumlah trombosit dan kadar TNF- α .

H_a : Pada pasien diabetes tipe 2 dengan ulkus diabetikum di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, ada korelasi antara jumlah trombosit dan kadar TNF- α .