

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Diabetes Melitus

a. Definisi

Diabetes melitus adalah penyakit jangka Panjang yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup, atau ketika tubuh tidak dapat memanfaatkan insulin dengan efektif. Insulin itu sendiri merupakan hormone yang diproduksi oleh sel beta yang terletak di dalam pankreas yang berfungsi untuk mengatur kadar glukosa darah (Anies,2018). Pada hiperglikemia atau kadar gula darah tinggi dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kelemahan berbagai organ, termasuk mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Anugerah ,2020). Diabetes melitus sering disebut sebagai *the silent killer* karena penyakit ini dapat mempengaruhi hampir semua organ tubuh tanpa gejala yang jelas pada tahap awal, sehingga seringkali tidak terdeteksi sampai komplikasi serius muncul (Fatimah,2022).

b. Klasifikasi Diabetes Melitus

Adapun klasifikasi diabetes melitus sebagai berikut :

Tabel 2.1. Klasifikasi diabetes melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Diabetes Melitus Tipe I	Destruksi sel β pankreas, umumnya berkaitan dengan defisiensi insulin absolut - Autoimun - Idiopatik
Diabetes Melitus Tipe II	Bervariasi, mulai dari resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif hingga yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes Melitus Gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.
Tipe Spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	- Sindroma diabetes monogeniuk (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

c. Kriteria Diabetes Melitus

- 1) Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa berarti suatu kondisi dimana tidak ada asupan kalori minimal delapan jam.
- 2) Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
- 3) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
- 4) Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang distandarisasi oleh National *Glycohaemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complications Trial assay* (DCCT) (Perkeni, 2021).

Hasil pemeriksaan yang tidak masuk dalam rentang normal atau diabetes melitus diklasifikasikan sebagai prediabetes, termasuk toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT), seperti yang ditunjukkan di bawah ini:

1) Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) :

Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) glukosa plasma 2-jam <140 mg/dL.

- 2) Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma <100 mg/dL.
- 3) Didapatkan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) dan Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) secara bersamaan.
- 4) Hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%, dapat juga digunakan untuk mendukung diagnosis prediabetes (Perkeni, 2021).

Tabel 2.2 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes

Kategori	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$<5,7$	70-99	70-139

Sumber : Perkeni, 2021

d. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe II

Tiga faktor penting yang berkontribusi terhadap diabetes melitus tipe II.

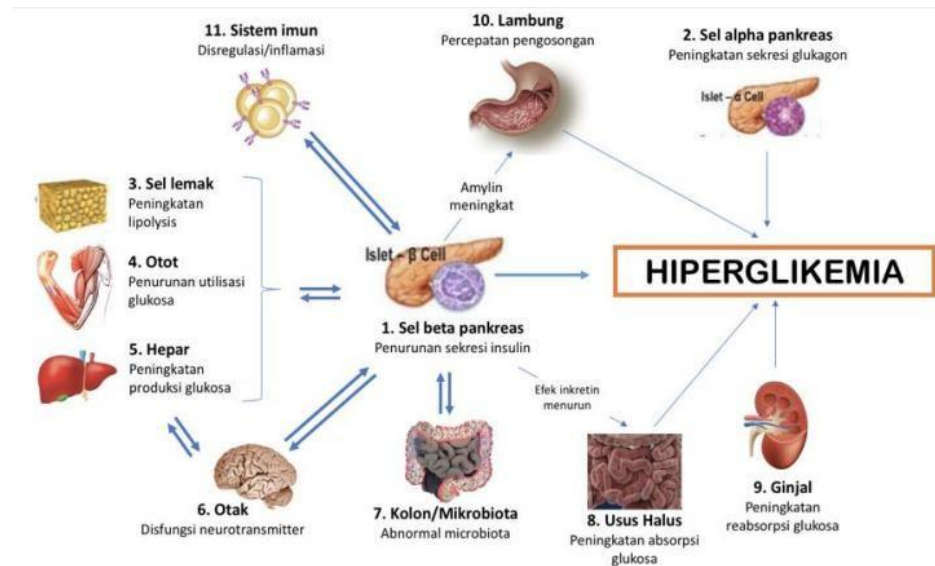
- 1) Faktor genetik atau bawaan yang berkontribusi terhadap perkembangan diabetes melitus.
- 2) Kerusakan sel β pankreas.
- 3) Menurunnya aktivitas hormon insulin di dalam jaringan. Dimana Resistensi insulin meliputi otot skeletal, hati, dan jaringan adiposa (Dewi,2014).

Kegagalan sel β pankreas dan resistensi insulin pada sel otot dan hati, telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral diabetes melitus tipe II. Penelitian terbaru telah menemukan bahwa kegagalan sel β lebih awal dan lebih parah dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat dalam diabetes melitus tipe II adalah ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), jaringan lemak (meningkatnya lipoliposis), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), gastrointestinal (defisiensi inkretin), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Tiga jalur patogenesis baru telah ditemukan dari *ominous octet* yang menyebabkan hiperglikemia pada diabetes melitus tipe II. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (*egregious eleven*) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep :

- 1) Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja.
- 2) Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe .

3) Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat kerusakan sel beta yang sudah terjadi pada pasien gangguan toleransi glukosa (Perkeni,2021).

Pada tahun 2016, Schwartz menemukan, bahwa terdapat delapan organ lain yang berperan dalam patogenesis pasien diabetes melitus tipe II tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja, disebut sebagai *the egregioud eleven* dapat dilihat pada (Gambar 2.1).



Sumber : Perkeni,2021

Gambar 2.1. *The Egregioud Eleven*

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

1) Kegagalan sel β pankreas

Fungsi sel β telah sangat berkurang saat diagnosis diabetes melitus tipe II ditegakkan. Beberapa obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, agonis *glucagon-like peptide* (GLP-1) dan penghambat dipeptidil peptidase-4 (DPP-4).

2) Disfungsi sel α pankreas

Organ ke-6 yang bertanggung jawab atas hiperglikemia adalah sel alfa pankreas. Sel alfa berfungsi pada pembuatan glukagon, yang meningkat dalam keadaan puasa kadarnya dalam plasma. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*)

dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu yang normal.

3) Sel lemak

Sebagai akibat dari resistensi sel lemak terhadap antilipolisis insulin, proses lipolisis meningkat dan kadar asam lemak bebas dalam plasma meningkat. Peningkatan FFA/*free fatty acid* akan menyebabkan glukoneogenesis, dan menimbulkan resistensi insulin di otot dan hepar, sehingga menghambat sekresi insulin.

4) Otot

Penurunan fosforilasi tirosin menyebabkan penurunan kinerja insulin di intramioseluler pada pasien DM Tipe II. Ini menyebabkan penurunan transportasi glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

5) Hepar

Pada pasien DM tipe II terjadi resistensi insulin yang signifikan dan memicu glukoneogenesis sehingga menyebabkan peningkatan produksi glukosa oleh hepar (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal.

6) Otak

Insulin adalah penghambat nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese baik yang menderita diabetes melitus maupun yang tidak menderita diabetes melitus, terjadi hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan mereka justru meningkat karena resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

7) Kolon/ Mikrobiota

Komposisi mikrobiota kolon berubah, yang menyebabkan hiperglikemia. Mikrobiota usus telah terbukti berhubungan dengan diabetes melitus tipe I, diabetes melitus tipe II, dan obesitas, yang berarti bahwa hanya beberapa individu dengan berat badan berlebih akan berkembang menjadi diabetes melitus.

8) Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding bilar diberikan secara intervena. Resistensi terhadap hormon *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) dan defisiensi *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) ditemukan pada pasien diabetes melitus tipe II. Proses enzim alfa glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida kemudian diserap oleh usus, yang menyebabkan peningkatan glukosa darah setelah makan juga dilakukan oleh saluran pencernaan. Acarbosa adalah obat yang menghentikan kerja enzim alfa glukosidase.

9) Ginjal

Salah satu organn yang diketahui berperan dalam pembentukan diabetes melitus tipe II adalah ginjal. Sekitar 163 glukosa dikeluarkan oleh ginjal setiap hari. Setelah penyaringan, 90% glukosa 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 asendens dan tubulus desendens, akibatnya urin kekurangan glukosa.

10) Lambung

Kerusakan sel β pankreas menyebabkan penurunan produksi amilin pada diabetes. Penurunan kadar amilin mempercepat pengosongan lambung dan meningkatkan penyerapan glukosa di usus halus, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa *postprandial*.

11) Sistem imun

Sitokin menyebabkan respon fase akut yang disebut inflamasi derajat rendah, yang merupakan bagaian dari sistem aktivasi sistem imun. Respon ini terkait dengan patogenesis diabetes melitus II dan terkait dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis (Perkeni,2021).

e. Komplikasi Diabetes Melitus

Sebagian besar sistem tubuh dapat mengalami masalah karena kadar gula darah yang tinggi dan terus menerus. Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang dan akut (Fatimah,2022). Komplikasi Diabetes Melitus dapat dibagi menjadi dua kategori, menurut PERKENI:

1. Komplikasi akut

- a) Hipoglikemia, adalah kadar glukosa darah dibawah nilai normal (<50 mg/dL). Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe I karena pada penderita diabetes melitus tipe I mengalami penurunan kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang rendah menghalangi sel-sel otak untuk mendapat energi, sehingga tidak dapat berfungsi atau bahkan mengalami kerusakan.
- b) Hiperglikemia, adalah kadar glukosa darah meningkat secara tiba-tiba. Hal ini dapat menyebabkan perkembangan keadaan metabolisme yang berbahaya, seperti ketoasidosis diabetik, koma hiperosmoler non ketokik (KHNK) dan kemolakto asidosis.

2. Komplikais kronis

- a) Komplikasi makrovaskuler, komplikasi yang umum berkembang pada penderita diabetes melitus adalah penyakit jantung koroner (PJK), trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), gagal jantung kongestif, dan stroke.
- b) Komplikasi mikrovaskuler, nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati dan amputasi adalah contoh komplikasi yang sering terjadi pada penderita Diabetes melitus (Fatimah,2022).

f. Pengendalian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, tetapi dapat dikendalikan sehingga penderita DM dapat menjalani hidupnya dengan normal. Pengendalian tersebut termasuk pengaturan pola makan (diet), olahraga, dan pengobatan pemeriksaan gula darah (Febrinasari dkk, 2020).

1) Pengaturan pola makan

Prinsip pengaturan pola makan ini pada penderita diabetes melitus hampir sama yaitu mempertimbangkan kebutuhan kalori dan gizi yang seimbang. Pada penderita diabetes melitus, ditekankan dengan pengaturan dalam 3 J yaitu jadwal makan, jenis makan, dan jumlah kandungan kalori (Febrinasari dkk,2020).

2) Olahraga

Olahraga tidak hanya bermanfaat untuk menjaga kebugaran, tetapi juga dapat membantu menurunkan berat badan, yang pada gilirannya akan meningkatkan sensitivitas insulin dan membantu mengontrol kadar gula darah. Jenis olahraga yang direkomendasikan adalah latihan fisik aerobik, seperti jalan cepat, bersepeda santai, jogging, dan berenang. Apabila kadar gula darah pasien diabetes melitus (DM) <100 mg/dL, maka pasien disarankan makan terlebih dahulu, sementara jika kadar gula darah >250 mg/dL maka latihan harus ditunda terlebih dahulu (Febrinasari dkk,2020).

3) Pengobatan

Pengobatan untuk penderita diabetes melitus (DM) dilakukan sebagai langkah tambahan apabila pengaturan pola makan dan aktivitas fisik belum berhasil mengontrol kadar gula darah. Pengobatannya meliputi pemberian obat hiperglikemik oral (OHO) atau injeksi insulin.

4) Pemeriksaan gula darah

Pemeriksaan gula darah berfungsi untuk menjaga kadar gula dalam darah. Pemeriksaan tersebut meliputi pengukuran kadar gula darah puasa dan kadar glukosa dua jam setelah makan, yang bertujuan menilai keberhasilan terapi. Bagi pasien yang sudah mencapai target terapi dan memiliki kadar gula darah yang terkendali, dilakukan pemeriksaan hemoglobin terglikosilasi (HbA1c) minimal dua kali dalam setahun. Selain itu, pasien juga dapat melakukan pemeriksaan gula darah mandiri (PGDM) dengan menggunakan alat glukometer (Febrinasari dkk,2020).

2. Gangren diabetik

a. Definisi Gangren diabetik

Gangren kaki diabetik adalah luka pada kaki yang merah kehitaman dan berbau tidak sedap akibat adanya penyumbat pada pembuluh darah berukuran sedang atau besar di area tungkai (Maghfuri, 2016). Gangren diabetik merupakan komplikasi dari diabetes melitus yang terjadi akibat kerusakan jaringan nekrosis oleh penyumbatan pada pembuluh darah arteri besar di bagian tubuh tertentu, yang menyebabkan terhentinya suplai darah. Kondisi ini disebabkan oleh adanya neuropati serta gangguan pembuluh darah di area kaki (Rosa dkk, 2019). Gangren muncul di area kaki sebagai luka terbuka yang disertai dengan kematian jaringan di sekitarnya (Sulistriani, 2013).



Sumber : Luke, 2024

Gambar 2.2. Gangren Diabetikum

b. Epidemiologi gangren diabetik

Tingkat kejadian gangren diabetik di Indonesia sekitar 15 %, dengan tingkat amputasi mencapai 30%. Didapatkan sebanyak 68% penderita gangren diabetik adalah laki-laki, dan 10% penderita gangren kambuh. Di RSUD Cipto Mangunkusumo, angka kematian akibat gangren diabetikum mencapai 16%, sementara angka amputasi adalah 25%. Dalam satu tahun setelah amputasi, sebanyak 14,3 % pasien gangren diabetik meninggal dunia, dan 37% lainnya meninggal dalam tiga tahun setelah operasi (Dhillon dkk, 2022).

c. Patogenesis gangren diabetik

Gangren diabetik dapat terjadi pada setiap bagian tubuh yang terendah terutama pada ekstremitas bawah. Diabetes mellitus yang sudah

berlangsung lama dapat menyebabkan komplikasi *angiopathy* dan *neuropathy* yang merupakan penyebab utama terjadinya gangren. Lesi utama pada *angiopathy* adalah tanda dari “*diabetik vascular disease*” yang merupakan penebalan membrana basalis kapiler. Penebalan ini semakin jelas seiring dengan perkembangan penyakit diabetes yang semakin kronis, dan sangat dipengaruhi oleh pengendalian kadar glukosa darah. Sebagian besar pembuluh darah mengalami penebalan membrana basalis, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas terhadap cairan dan protein. Akibatnya, hal ini menghambat masuknya leukosit ke dalam cairan interstisial, sehingga mengurangi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi bakteri (Erin,2015).

Menurut tingkat keparahan lesi, kelainan kaki diabetik dibagi dalam lima derajat menurut *Wagner*. Pada derajat 0, kulit kaki masih utuh, tetapi terdapat kelainan bentuk kaki akibat neuropati. Pada derajat 1, terdapat ulkus superficial. Derajat 2 menunjukkan ulkus yang lebih dalam, sementara pada derajat 3 ulkus menjadi lebih dalam disertai abses, dengan kemungkinan terjadinya selulitis dan/atau osteomielitis. Pada derajat 4, terjadi gangren jari dan derajat 5, gangrene menyebar ke seluruh kaki (Erin,2015).

Berdasarkan jenisnya, gangren dapat dibedakan menjadi :

1) Gangren kering

Gangren kering diawali dengan gejala nyeri pada area yang terkena, diikuti dengan perubahan warna pada kulit yang menjadi pucat, kebiruan, dan muncul bercak ungu. Seiring waktu, area tersebut akan berubah menjadi hitam. Pada kasus ini, denyut nadi di area yang terpengaruh mungkin tidak teraba, meskipun tidak teraba, meskipun tidak selalu demikian. Gangren kering ini bisa terlepas dari jaringan yang masih utuh (Erin,2015).

2) Gangren basah

Gangren basah ditandai dengan adanya pembengkakan pada area lesi, perubahan warna kulit dari merah tua menjadi hijau, yang akhirnya berubah menjadi kehitaman. Area yang terpengaruh terasa dingin, basah,

dan lunak. Terdapat jaringan nekrosis yang mengeluarkan bau busuk, meskipun dalam beberapa kasus, bau tersebut bisa tidak tercium sama sekali (Erin,2015).

d. Diagnosis gangren diabetik

Diagnose gangren diabetik ditegakkan dengan cara :

- 1) Anamnesis
- 2) Pemeriksaan fisik "*Physis diagnostic*"
- 3) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan Laboratorium yang dilakukan

a) Pemeriksaan darah

Pemeriksaan darah meliputi : GDS > 200 mg/dl, gula darah puasa >120 mg/dl dan dua jam post prandial > 200 mg/dl.

b) Urine

Pemeriksaan didapatkan adanya glukosa dalam urine. Pemeriksaan dilakukan dengan cara Benedict (reduksi). Hasil dapat dilihat melalui perubahan warna pada urine : hijau (+), kuning (++), merah (+++), dan merah bata (++++).

c) Kultur Pus

Mengetahui jenis kuman pada luka dan memberikan antibiotik yang sesuai dengan jenis kuman (Anonim,2009).

3. HbA1c

Pemantauan status metabolik pada penderita diabetes melitus tipe II umumnya dilakukan dengan pemeriksaan *hemoglobin glikosilat* (HbA1c). Pemeriksaan HbA1c merupakan salah satu metode untuk mengetahui dan mengendalikan diabetes, yang dilakukan dengan menghitung jumlah rata-rata hemoglobin A1c yang terikat dengan glukosa darah selama tiga bulan. Periode ini sesuai dengan siklus hidup sel darah merah, termasuk hemoglobin, yang berlangsung selama tiga bulan. (Manzella, 2024).

Peningkatan 1% kadar HbA1c berkaitan dengan peningkatan rata-rata glukosa plasma sebesar 35 mg/dL. Nilai HbA1c yang ideal untuk menunjukan gula darah terkontrol adalah di bawah 6,5%. Selama tiga bulan terakhir, HbA1c dianggap sebagai gold standar untuk mengevaluasi kontrol glikemik pasien.

Pemeriksaan ini sangat penting dalam penanganan diabetes melitus yang efektif. Penurunan nilai HbA1c menandakan perbaikan dalam kontrol glikemik serta risiko komplikasi mikrovaskular (Sanda dkk., 2018).

HbA1c dapat menggambarkan kadar gula darah dalam rentang 1-3 bulan karena usia sel darah merah yang terikat oleh molekul glukosa berkisar antara 90-120 hari. Pemeriksaan HbA1c memberikan pengukuran yang dapat diandalkan untuk kondisi hiperglikemia kronis dan memiliki hubungan yang kuat dengan resiko komplikasi jangka panjang diabetes. Hingga saat ini, pemeriksaan ini masih dianggap sebagai metode pilihan untuk memadukan kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus (American Diabetes Association, 2017).

4. Neutrofil

Neutrofil merupakan bagian dari mekanisme pertahanan tubuh pertama yang berperan ketika terjadi kerusakan jaringan atau masuknya benda asing ke dalam tubuh. Fungsi sel-sel ini sangat berkaitan dengan pengaktifan antibodi (immunoglobulin) dan sistem komplemen. Interaksi antara sistem-sistem ini dengan neutrofil meningkatkan kemampuan sel untuk melakukan fagositosis serta menguraikan berbagai partikel. Neutrofil tidak hanya mampu mengeluarkan bahan yang telah ditelan atau difagositosis, tetapi juga dapat melepaskan enzim mieloperoksidase ke lingkungan sekitarnya (Rizo, Tellez, 2024).

Neutrofil adalah leukosit pertama yang menjangkau daerah inflamasi dan memulai pertahanan host melawan patogen. Aktivasi neutrofil berperan penting dalam melawan infeksi secara efektif, bekerja sama dengan monosit dan makrofag melalui fagositosis dan mikroorganisme atau dengan mengeluarkan komponen inflamasi seperti radikal oksigen, protease, atau peroksidase. Proses emigrasi neutrofil dari sirkulasi darah ke jaringan inflamasi merupakan proses yang kompleks dan bergantung pada berbagai fungsi seluler. Salah satu kunci proses tersebut adalah reseptor adhesi (Craig, et.al., 2009).

Neutrofil merupakan salah satu jenis sel darah putih yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Sel ini diproduksi di sumsum tulang dan kemudian didistribusikan dalam sistem sirkulasi, serta merupakan sel darah putih

terbanyak dalam peredaran darah, mencapai sekitar 60-70% (Harun,2022). Neutrofil merupakan sel darah putih yang berperan sebagai garis pertahanan pertama tubuh terhadap invasi patogen. Sel ini secara aktif melakukan fagositosis terhadap partikel asing yang masuk ke dalam tubuh.

Neutrofil memiliki metabolisme yang sangat aktif dan mampu melakukan glikolisis baik secara aerobik maupun anaerobik. Kemampuan ini sangat bermanfaat karena memungkinkan neutrofil bertahan dalam lingkungan anaerobik, yang membantu membunuh bakteri serta menghilangkan kotoran dari jaringan nekrotik. Fagositosis yang dilakukan oleh neutrophil juga merangsang aktivitas jalur heksosa monofosfat dan meningkatkan glikogenolisis (Ristanti, et al., 2019).

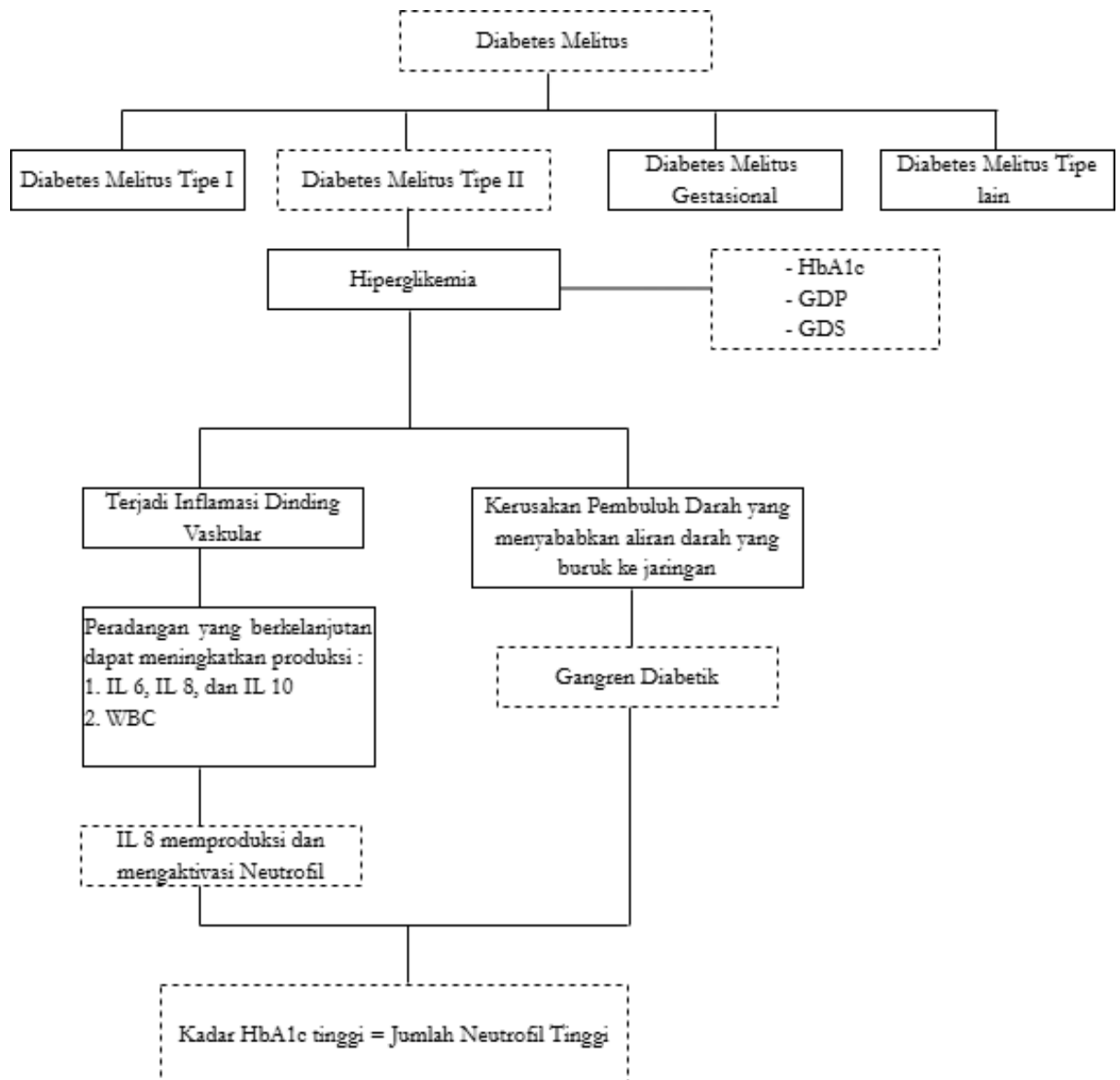
Verdoia et al., (2015) menemukan bahwa semakin tinggi nilai neutrofil pada pasien diabetes melitus tipe II, semakin besar potensi mereka untuk menderita penyakit kardiovaskular.

5. Hubungan Kadar HbA1c dengan jumlah Sel Neutrofil

Untuk pemantauan status metabolik penderita DM ini, biasanya dilakukan pemeriksaan hemoglobin-glikosilat (HbA1c). Pada penderita DM tipe II, hiperglikemia yang berlangsung lama akibat kontrol glikemik yang buruk akan menyebabkan efek toksik pada sel (*Glucose Toxicity*). Efek ini pada akhirnya akan menyebabkan terbentuknya *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan peningkatan produksi *Free Fatty Acid* (FFA) di hati (Ayuningrum,2023).

Devlies et al., menemukan bahwa kompleksitas fungsi neutrofil adalah fagositosis, degranulasi dan produksi ROS. Resistensi insulin dan hiperglikemia pada DM tipe II berhubungan dengan induksi respon pro-inflamasi yang menyebabkan peningkatan glukosa darah dan sejalan dengan ROS yang juga meningkat. Pernyataan tersebut sejalan dengan penelitian Wang et al., dimana jumlah neutrofil akan meningkat secara signifikan pada penderita disfungsi glikemik lanjut. Menurut Harianto et al., bahwa pengontrolan pola makanan penderita hiperglikemi yang buruk berhubungan dengan terjadinya peningkatan sitokin (IL-6, CRP). Penderita DM mengalami peningkatan sitokin proinflamasi yang kemudian akan memicu produksi sel neutrofil dalam darah (Ayuningrum,2023).

B. Kerangka Teori



Sumber : Ermawati (2023)

Keterangan :

----- : Diteliti

————— : Tidak Diteliti

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Ho : Tidak ada hubungan antara kadar HbA1c dengan jumlah sel neutrofil pada pasien diabetes Melitus tipe II yang mengalami Gangren diabetik di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Ha : Ada hubungan antara kadar HbA1c dengan jumlah sel neutrofil pada pasien diabetes Melitus tipe II yang mengalami Gangren diabetik di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.