

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Diabetes Melitus Tipe 2

a. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus adalah suatu sindrom klinis metabolik dengan karakteristik hiperglikemi dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan baik oleh defek sekresi insulin, defek kerja insulin ataupun keduanya (Waspadji, 2014 ; Fatimah, 2015). Keadaan hiperglikemia kronis dari diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA,2016).

Diabetes melitus tipe 2 yang juga disebut sebagai diabetes melitus tidak bergantung insulin (NIDDM) merupakan kondisi hiperglikemi yang disebabkan oleh adanya penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin. Penurunan sensitivitas terhadap insulin ini sering kali disebut sebagai resistensi insulin (Guyton & Hall, 2014). Pada penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan

glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa. Onset DM tipe ini terjadi perlahan-lahan karena itu gejalanya asimtomatik. Adanya resistensi yang terjadi perlahan-lahan akan mengakibatkan sensitivitas reseptor akan glukosa berkurang. DM tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi. Ada banyak kemungkinan berbeda yang menyebabkan timbulnya diabetes ini. Walaupun etiologi spesifiknya tidak diketahui, tetapi pada diabetes tipe ini tidak terjadi destruksi sel beta. Kebanyakan pasien yang menderita DM tipe ini mengalami obesitas, dan obesitas dapat menyebabkan beberapa derajat resistensi insulin (ADA, 2011).

b. Epidemiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 lebih sering dijumpai dari tipe 1, dan kira-kira ditemukan sebanyak 90-95 persen dari seluruh kasus diabetes melitus. Pada kebanyakan kasus, onset diabetes melitus tipe 2 terjadi di atas umur 30, sering kali diantara usia 50-60 tahun, dan penyakit ini timbul secara perlahan-lahan. Akan tetapi, akhir-akhir ini dijumpai peningkatan kasus yang terjadi pada individu dengan

usia yang lebih muda. Tren tersebut agaknya berkaitan terutama dengan peningkatan prevalensi obesitas, yaitu faktor terpenting untuk diabetes tipe 2 pada anak-anak dan dewasa (Guyton & Hall, 2014).

Dari penelitian yang dilakukan di Indonesia sampai saat ini,kekerapan terjadinya DM tipe 2 di Indonesia berkisar antara 1,4 dengan 1,6 %, kecuali pada daerah di Pekajangan, suatu desa dekat Semarang, 2,3% dan di Manado 6%. Selain itu dari beberapa penelitian yang dilakukan di Indonesia, diketahui bahwa kejadian DM tipe 2 yang belum terdiagnosis hampir 3 kali lipat dari jumlah kasus DM yang sudah terdeteksi (Suyono, 2014).

Indonesia sendiri diperkirakan oleh WHO akan menempati peringkat nomor 5 sedunia dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 12,4 juta orang pada tahun 2025, naik 2 tingkat dibanding tahun 1995 dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 4,5 juta orang (WHO, 2006).

c. Diagnosis, Gejala dan Tanda-Tanda Diabetes Melitus

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Guna penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*wholeblood*), vena, ataupun angka kriteria diagnostik yang berbeda

sesuai pembakuan oleh WHO. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer (Perkeni, 2011).

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang diabetes. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti yang terdapat dalam Perkeni (2011):

- Keluhan klasik DM berupa: poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain dapat berupa: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Selain itu, gejala dan tanda-tanda DM dapat pula di golong-
-kan menjadi gejala akut dan gejala kronik.

1) Gejala Akut Penyakit Diabetes Melitus

Gejala penyakit DM dari satu penderita ke penderita lain bervariasi bahkan mungkin tidak menunjukkan gejala apa pun sampai saat tertentu.

- a) Pada permulaan gejala yang ditunjukkan meliputi serba banyak (Poli), yaitu banyak makan (poliphagia), banyak minum (polidipsia) dan banyak kencing (poliuria).
- b) Bila keadaan tersebut tidak segera diobati, akan timbul gejala-gejala seperti, banyak minum, banyak kencing, nafsu

makan mulai berkurang/ berat badan turun dengan cepat (turun 5 – 10 kg dalam waktu 2 – 4 minggu), mudah lelah, bila tidak lekas diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma yang disebut dengan koma diabetik (Manaf, 2014 ; WHO, 2006).

2) Gejala Kronik Diabetes melitus

Gejala kronik yang sering dialami oleh penderita diabetes melitus adalah seperti kesemutan, kulit terasa panas, atau seperti tertusuk-tusuk jarum, rasa tebal di kulit, kram, capai, mudah mengantuk, mata kabur, biasanya sering ganti kacamata, gatal di sekitar kemaluan terutama wanita, gigi mudah goyah dan mudah lepas kemampuan seksual menurun, bahkan impotensi, para ibu hamil sering mengalami keguguran atau kematian janin dalam kandungan, atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4 kg (Suyono, 2014 ; Purnamasari, 2014).

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara:

- 1) Jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu >200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM
- 2) Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik.
- 3) Tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding

dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktik sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus (Perkeni, 2011 ; WHO, 2006).

Kriteria diagnostik DM dapat dilihat pada table 2. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, bergantung pada hasil yang diperoleh, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT).

- a) TGT: Diagnosis TGT ditegakkan bila setelah pemeriksaan TTGO didapatkan glukosa plasma 2 jam setelah beban antara 140 – 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L).
- b) GDPT: Diagnosis GDPT ditegakkan bila setelah pemeriksaan glukosa plasma puasa didapatkan antara 100 – 125 mg/dL (5,6 – 6,9 mmol/L) dan pemeriksaan TTGO gula darah 2 jam < 140 mg/dL (Perkeni , 2011).

Tabel 2. Kriteria diagnosis DM menurut PERKENI (2011) dan ADA (2016)

| |
|---|
| 1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir atau |
| 2. Gejala klasik DM + kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam atau |
| 3. Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa <i>anhidrus</i> yang dilarutkan ke dalam air |
| 4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ (dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandarisasi dengan baik) |

d. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

1) Resistensi Insulin

Penurunan kemampuan insulin untuk beraksi pada jaringan target perifer (terutama otot dan hati) merupakan ciri yang menonjol pada DM tipe 2 dan merupakan kombinasi dari kerentanan genetik dan obesitas. Resistensi insulin mengganggu penggunaan glukosa oleh jaringan yang sensitif insulin dan meningkatkan keluaran glukosa hepatic, keduanya menyebabkan hiperglikemia (Purnamasari, 2014).

Pada awalnya, sebagai upaya kompensasi oleh sel beta pankreas terhadap penurunan sensitivitas jaringan atau pada resistensi insulin terhadap efek metabolisme insulin, akan terjadi peningkatan konsentrasi insulin plasma (hiperinsulinemia). Penurunan sensitivitas insulin mengganggu penggunaan dan penyimpanan karbohidrat, yang akan meningkatkan kadar gula darah dan merangsang peningkatan sekresi insulin sebagai

upaya kompensasi. Perkembangan resistensi insulin dan gangguan metabolisme glukosa biasanya terjadi secara bertahap, yang dimulai dengan peningkatan berat badan dan obesitas. Akan tetapi mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin masih belum pasti. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jumlah reseptor insulin di otot rangka, hati, dan jaringan adiposa pada orang obesitas lebih sedikit daripada jumlah reseptor pada orang yang kurus. Namun kebanyakan resistensi insulin agaknya disebabkan kelainan jalur sinyal yang menghubungkan reseptor yang teraktivasi dengan berbagai efek selular. Gangguan sinyal insulin agaknya disebabkan efek toksik dan akumulasi lipid di jaringan seperti otot rangka dan hati akibat kelebihan berat badan (Guyton & Hall, 2014).

Resistensi insulin pada prinsipnya dapat terjadi di tingkat reseptor insulin atau di salah satu jalur sinyal paska reseptor. Pada DM tipe 2 jarang terjadi defek kualitatif dan kuantitatif pada reseptor insulin. Oleh karena itu, resistensi insulin diperkirakan terutama berperan dalam pembentukan sinyal paska reseptor (Clare-Salzler, *et al.*, 2007). Polimorfisme pada *Insulin Receptor Substrate-1* (IRS-1) mungkin berhubungan dengan intoleransi glukosa, meningkatkan kemungkinan bahwa polimorfisme dalam berbagai molekul *post receptor* dapat menyebabkan resistensi insulin. Patogenesis

resistensi insulin saat ini berfokus pada defek sinyal *phosphatidyl inositol-3 kinase*, yang menurunkan translokasi *Glukose Transporter (GLUT) 4* pada membran plasma, diantara kelainan lainnya (Powers, 2005).

Asam lemak bebas juga memberikan kontribusi pada patogenesis DM tipe 2. Asam lemak bebas menurunkan ambilan glukosa pada adiposit dan otot serta meningkatkan keluaran glukosa hepatic yang terkait dengan resistensi insulin (Thèvenod, 2008).

Pada resistensi insulin yang berat dan berkepanjangan, adanya kenaikan kadar insulin, bahkan tidak cukup untuk mempertahankan pengaturan kadar glukosa yang normal sekalipun. Pada tahap selanjutnya diabetes tipe 2, sel-sel beta pankreas menjadi “lelah” atau rusak dan tidak mampu memproduksi cukup insulin untuk mencegah hiperglikemi yang lebih parah, terutama setelah seseorang mengonsumsi makanan yang banyak mengandung karbohidrat (Guyton & Hall, 2014).

2) Gangguan Sekresi Insulin

Defek pada sekresi insulin bersifat samar dan secara kuantitatif kurang berarti jika dibandingkan dengan yang terjadi pada DM tipe 1. Pada awal perjalanan penyakit DM tipe 2, sekresi insulin tampaknya normal dan kadar insulin plasma tidak berkurang. Namun pada awalnya pola sekresi insulin akan

meningkat yang dipicu oleh glukosa yang menurun. Secara kolektif hal ini dan pengamatan lain mengisyaratkan adanya gangguan sekresi insulin yang tipe 2, dan bukan defisiensi sintesa insulin. Namun pada perjalanan penyakit berikutnya, terjadi defisiensi absolut yang ringan sampai sedang, yang lebih ringan dibanding DM tipe 1. Penyebab defisiensi insulin pada DM tipe 2 masih belum sepenuhnya jelas. Berdasarkan data mengenai hewan percobaan dengan DM tipe 2, diperkirakan mula-mula resistensi insulin menyebabkan peningkatan kompensatorik massa sel beta dan produksi insulinnya. Pada mereka yang memiliki kerentanan genetik terhadap DM tipe 2, kompensasi ini gagal. Pada perjalanan penyakit selanjutnya terjadi kehilangan 20 - 50% sel beta, tetapi jumlah ini belum dapat menyebabkan kegagalan dalam sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa. Namun, tampaknya terjadi gangguan dalam pengenalan glukosa oleh sel beta. Dasar molekuler gangguan sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa ini masih belum dipahami (Clare-Salzler,*et al.*, 2007).

Peningkatan asam lemak bebas (NEFA = *non-esterified fatty acids*) juga mempengaruhi sel beta. Secara akut, NEFA menginduksi sekresi insulin setelah makan, sedangkan pajanan kronik terhadap NEFA menyebabkan penurunan sekresi insulin yang melibatkan lipotoksisitas yang menginduksi apoptosis sel

islet dan/ atau menginduksi *uncoupling protein-2* (UCP-2) yang menurunkan membran potensial, sintesa ATP dan sekresi insulin (Thèvenod, 2008).

Mekanisme lain kegagalan sel beta pada DM tipe 2 dilaporkan berkaitan dengan pengendapan amiloid di islet. Pada 90% pasien DM tipe 2 ditemukan endapan amiloid pada autopsi. Amilin, komponen utama amiloid yang mengendap ini, secara normal dihasilkan oleh sel beta pankreas dan disekresikan bersama dengan insulin sebagai respons terhadap pemberian glukosa. Hiperinsulinemia yang disebabkan resistensi insulin pada fase awal DM tipe 2 menyebabkan peningkatan produksi amilin, yang kemudian mengendap sebagai amiloid di islet. Amiloid yang mengelilingi sel beta mungkin menyebabkan sel beta agak refrakter dalam menerima sinyal glukosa. Yang lebih penting, amiloid bersifat toksik bagi sel beta sehingga mungkin berperan menyebabkan kerusakan sel beta yang ditemukan pada kasus DM tipe 2 tahap lanjut (Clare-Salzler, *et al.*, 2007).

e. Faktor Resiko Diabetes Melitus Tipe 2

Penegakan diagnosa Diabetes Melitus, selain dilakukan uji diagnostik, juga dilakukan skrining. Uji diagnostik diabetes melitus dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala atau tanda diabetes melitus, sedangkan skrining bertujuan untuk mengidentifikasi

mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai risiko diabetes melitus. Skrining dikerjakan pada kelompok dengan salah satu risiko diabetes melitus Tipe 2 sebagai berikut :

- Tidak mempunyai aktivitas fisik
- Keturunan dari ras yang mempunyai risiko tinggi seperti Afrika Amerika, Latin, Asia Amerika
- Berat badan lebih : $BB > 120\% BB$ idaman atau $IMT \geq 25$ kg/m²
- Hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg)
- Riwayat Diabetes Melitus dalam garis keturunan
- Riwayat Diabetes dalam kehamilan, riwayat abortus berulang, melahirkan bayi cacat atau berat badan lahir bayi > 4000 gram
- Wanita dengan sindrom polikistik ovarium
- $A1C \geq 5,7\%$ atau Riwayat gangguan toleransi glukosa
- Riwayat atau penderita PJK, TBC, atau hipertiroidisme.
- Kolesterol HDL ≤ 35 mg/dl dan atau trigliserida ≥ 200 mg/dl (Perkeni, 2011 ; ADA, 2011 ; Gustaviani, 2006; Ignatavicius & Workman, 2015).

Catatan : Untuk skrining kelompok risiko tinggi yang hasilnya negatif, skrining ulangan dilakukan tiap tahun; sedangkan bagi mereka yang berusia lebih dari 45 tahun tanpa faktor resiko, skrining dapat dilakukan setiap 3 tahun (ADA, 2011 ; Gustaviani, 2006).

f. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Kondisi kadar gula darah tetap tinggi akan timbul berbagai komplikasi. Komplikasi pada diabetes melitus dibagi menjadi dua yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronis. Komplikasi akut meliputi ketoasidosis diabetik, hiperosmolar non ketotik, dan hipoglikemia. Menurut Perkeni (2011) yang termasuk komplikasi kronik adalah makroangiopati, mikroangiopati dan neuropati. Makroangiopati terjadi pada pembuluh darah besar (makrovaskular) seperti jantung, darah tepi dan otak. Mikroangiopati terjadi pada pembuluh darah kecil (mikrovaskular) seperti kapiler retina mata, dan kapiler ginjal (Perkeni, 2011). Tabel di bawah ini memuat pengelompokkan komplikasi kronis yang terjadi dari literatur lain, tetapi pada dasarnya mempunyai konsep yang sama.

Tabel 3. Komplikasi Kronik yang Terjadi pada Diabetes Melitus Beserta Tanda Patologis (Ignativicius & Workman, 2006)

| Komplikasi | | Sistem tubuh | Tanda patologis |
|-------------------|------------|---------------------------|----------------------------|
| Mikroangiopati | Neuropati | Neurologi | Baal, nyeri parah |
| | Nepropati | Genitourinari (ginjal) | Gagal ginjal |
| | Retinopati | Sensori | Penglihatan kabur |
| Makroangiopati | | Kardiovaskular | Infark Miokard |
| | | Vaskular perifer | Luka sukar sembuh, gangren |

Pada neuropati, komplikasi yang tersering dan paling penting adalah neuropati perifer, berupa hilangnya sensasi distal. Beresiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki dan amputasi. Gejala

yang sering dirasakan adalah kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri dan lebih terasa sakit di malam hari. Semua penyandang diabetes yang disertai neuropati perifer harus diberikan edukasi perawatan kaki untuk mengurangi risiko ulkus kaki (Perkeni, 2011).

2. Ulkus Diabetik

a. Definisi Ulkus Diabetik

Ulkus diabetik adalah salah satu bentuk komplikasi kronik diabetes melitus berupa luka terbuka pada permukaan kulit yang dapat disertai adanya kematian jaringan setempat. Ulkus diabetik merupakan luka terbuka pada permukaan kulit karena adanya komplikasi makroangiopati dan mikroangiopati sehingga terjadi insufisiensi vaskuler dan neuropati, yang lebih lanjut terdapat luka pada penderita yang sering tidak dirasakan, dan dapat berkembang menjadi infeksi yang disebabkan oleh bakteri aerob maupun anaerob (Tambunan, 2006).

b. Epidemiologi Ulkus Diabetik

Prevalensi penderita ulkus diabetik di Amerika sebesar 15-20% dan angka mortalitas sebesar 17,6% bagi penderita DM dan merupakan sebab utama perawatan penderita diabetes melitus di rumah sakit. Penelitian kasus kontrol di Amerika Serikat menunjukkan bahwa 16% perawatan DM dan 23% total hari perawatan adalah akibat ulkus diabetik dan amputasi kaki karena

ulkus diabetik sebesar 50% dari total amputasi kaki. Sebanyak 15% penderita DM akan mengalami persoalan kaki suatu saat dalam kehidupannya (Frykberg, 2002).

Prevalensi penderita ulkus kaki diabetik di Indonesia sekitar 15%, angka amputasi 30%, angka mortalitas 32% dan ulkus kaki diabetik merupakan sebab perawatan rumah sakit yang terbanyak sebesar 80% untuk DM (Riyanto, 2007). Penderita ulkus kaki diabetik di Indonesia memerlukan biaya yang tinggi sebesar 1,3 juta sampai Rp. 1,6 juta perbulan dan Rp. 43,5 juta per tahun untuk seorang penderita (Suyono, 2014). Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) data pada tahun 2003, masalah ulkus kaki diabetik merupakan masalah serius, sebagian besar penderita DM dirawat karena mengalami ulkus diabetik. Akibat dari masalah ulkus diabetik angka amputasi masih cukup tinggi, yaitu sebesar 23,5%. Penderita DM paska amputasi sebanyak 14,3% akan meninggal dalam setahun dan 37% akan meninggal dalam 3 tahun (Waspadji, 2014).

c. Patogenesis Ulkus Diabetik

Salah satu akibat komplikasi kronik atau jangka panjang diabetes melitus adalah ulkus kaki diabetes. Ulkus kaki diabetes disebabkan adanya tiga faktor yang sering disebut trias yaitu : iskemik, neuropati, dan infeksi (Waspadji, 2014).

Neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis paling sering ditemukan pada pasien DM . Pada penderita diabetes melitus apabila kadar glukosa darah tidak terkendali akan terjadi komplikasi kronik yaitu neuropati, menimbulkan perubahan jaringan saraf karena adanya penimbunan sorbitol dan fruktosa pada endotel yang dapat menyebabkan terganggunya suplai darah pada saraf sehingga mengakibatkan akson atropi dan menghilang, penurunan kecepatan induksi, parastesia, menurunnya reflek otot, atrofi otot, keringat berlebihan, kulit kering dan hilang rasa, apabila penderita diabetes melitus tidak hati-hati dapat terjadi trauma yang akan menyebabkan lesi dan menjadi ulkus kaki diabetes. Resiko yang dihadapi pasien DM dengan neuropati antara lain ialah infeksi berulang, ulkus yang tidak sembuh-sembuh dan amputasi jari bahkan kaki. (Frykberg, 2002; Subekti, 2014; Waspadji, 2014).

Iskemik merupakan suatu keadaan yang disebabkan oleh karena kekurangan darah dalam jaringan, sehingga jaringan kekurangan oksigen, yang dapat menyebabkan perubahan fungsional pada sel (Woodruff, *et al.*, 2011). Hal ini disebabkan adanya proses makroangiopati dan mikroangiopati pada pembuluh darah sehingga sirkulasi jaringan menurun yang ditandai oleh hilang atau berkurangnya denyut nadi pada arteri dorsalis pedis, tibialis dan poplitea, kaki menjadi atrofi, dingin dan kuku menebal. Kelainan selanjutnya terjadi nekrosis jaringan sehingga timbul ulkus yang

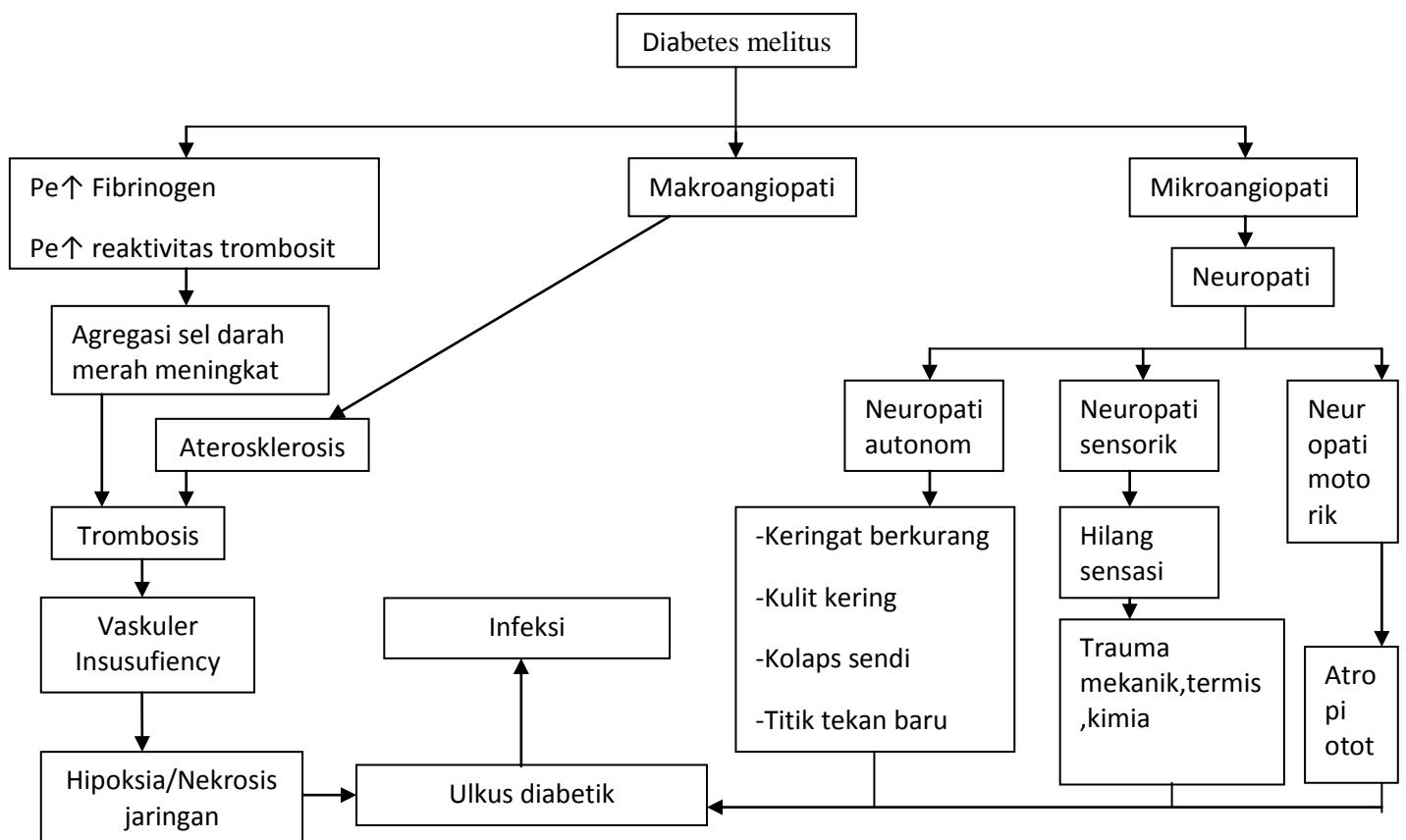
biasanya dimulai dari ujung kaki atau tungkai. Aterosklerosis merupakan sebuah kondisi dimana arteri menebal dan menyempit karena penumpukan lemak pada bagian dalam pembuluh darah, yang mana hal ini terjadi dalam beberapa fase dan tahap. Menebalnya arteri di kaki dapat mempengaruhi otot-otot kaki karena berkurangnya suplai darah, sehingga mengakibatkan kesemutan, rasa tidak nyaman, dan dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan kematian jaringan yang akan berkembang menjadi ulkus kaki diabetes. Proses angiopati pada penderita diabetes melitus berupa penyempitan dan penyumbatan pembuluh darah perifer, sering terjadi pada tungkai bawah terutama kaki, akibat perfusi jaringan bagian distal dari tungkai menjadi berkurang kemudian timbul ulkus kaki diabetes (Marx dan Walcher, 2008; Tambunan, 2006).

Pada penderita diabetes melitus yang tidak terkontrol kadar gula darahnya akan menyebabkan penebalan tunika intima (hiperplasia membran basalis arteri) pada pembuluh darah besar dan pembuluh kapiler bahkan dapat terjadi kebocoran albumin keluar kapiler sehingga mengganggu distribusi darah ke jaringan dan timbul nekrosis jaringan yang mengakibatkan ulkus diabetika. Eritrosit pada penderita diabetes melitus yang tidak terkontrol akan meningkatkan HbA1c yang menyebabkan deformabilitas eritrosit dan pelepasan oksigen di jaringan oleh eritrosit terganggu, sehingga terjadi penyumbatan yang mengganggu sirkulasi jaringan dan kekurangan

oksigen mengakibatkan kematian jaringan yang selanjutnya timbul ulkus kaki diabetes. Peningkatan kadar fibrinogen dan bertambahnya reaktivitas trombosit serta terdapatnya disfungsi endotel menyebabkan tingginya agregasi sel darah merah sehingga sirkulasi darah menjadi lambat dan memudahkan terbentuknya trombosit pada dinding pembuluh darah yang akan mengganggu sirkulasi darah. Penderita diabetes melitus biasanya kadar kolesterol total, LDL, trigliserida plasma tinggi. Buruknya sirkulasi ke sebagian besar jaringan akan menyebabkan hipoksia dan cedera jaringan, merangsang reaksi peradangan yang akan merangsang terjadinya aterosklerosis. Perubahan / inflamasi pada dinding pembuluh darah, akan terjadi penumpukan lemak pada lumen pembuluh darah, konsentrasi HDL (*highdensity- lipoprotein*) sebagai pembersih plak biasanya rendah. Adanya faktor risiko lain yaitu hipertensi akan meningkatkan kerentanan terhadap aterosklerosis (Kakouros, *et al.*, 2011; Suslova, *et al.*, 2015; Tambunan, 2006; Natarajan, *et al.*, 2008).

Konsekuensi adanya aterosklerosis yaitu sirkulasi jaringan menurun sehingga kaki menjadi atrofi, dingin dan kaku menebal. Kelainan selanjutnya terjadi nekrosis jaringan sehingga timbul ulkus yang biasanya dimulai dari ujung kaki atau tungkai. Pada penderita diabetes melitus apabila kadar glukosa darah tidak terkendali menyebabkan abnormalitas lekosit sehingga fungsi kemotoksis di lokasi radang terganggu, demikian pula fungsi fagositosis dan

bakterisid menurun sehingga bila ada infeksi mikroorganisme sukar untuk dimusnahkan oleh sistem fagositosis-bakterisid intra seluler. Pada penderita ulkus kaki diabetes, 50 % akan mengalami infeksi akibat adanya glukosa darah yang tinggi karena merupakan media pertumbuhan bakteri yang subur. Bakteri penyebab infeksi pada ulkus diabetik yaitu kuman aerobik *Staphylococcus* atau *Streptococcus* serta kuman anaerob yaitu *Clostridium Perfringens*, *Clostridium Novy*, dan *Clostridium Septikum* (Tambunan, 2006; Waspadji, 2014).



Bagan 1. Patogenesis Ulkus Diabetik
Sumber : Boulton AJ (2002) dengan modifikasi

d. Penilaian Ulkus Diabetik

Penilaian ulkus dimulai dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan fisik diarahkan untuk mendapatkan deskripsi karakter ulkus, menentukan ada tidaknya infeksi, menentukan hal yang melatarbelakangi terjadinya ulkus (neuropati, obstruksi vaskuler perifer, trauma atau deformitas). Deskripsi ulkus DM paling tidak harus meliputi: ukuran, kedalaman, bau, bentuk dan lokasi. Penilaian ini digunakan untuk menilai kemajuan terapi (Reiber, 2008).

Pada ulkus yang disebabkan oleh neuropati, ulkus biasanya bersifat kering, fisura, kulit hangat, warna kulit normal dan lokasi biasanya di plantar, lesi biasa berupa *punch out*. Sedangkan lesi akibat iskemia/vaskuler bersifat sianotik, gangren, kulit dingin dan lokasi tersering di jari-jari kaki. Lokasi ulkus tersering adalah permukaan jari dorsal dan plantar (52 %), daerah plantar (metatarsal dan tumit:37 %) dan daerah dorsum (11%) (Reiber, 2008; Donnelly, *et al.*, 2000 ; White, 2007).

Tabel 4. Perbedaan Ulkus Neuropati dan Vaskular (Donnelly, *et al.*, 2000 ; White, 2007)

| Pemeriksaan | Neuropati | Vaskuler |
|---|---|---|
| Kulit | Kulit hangat, kering, warna kulit normal | Kulit dingin, sianotik, hitam (gangren) |
| Pulsus di tungkai (arteri dorsalis pedis, tibialis posterior) | Teraba normal | Tidak teraba atau teraba lemah |
| Refleks ankle | Refleks menurun/tak ada | Normal |
| Sensitivitas lokal | Menurun | Normal |
| Deformitas kaki | <i>Clawed toe</i> , otot kaki atrofi, calus | Biasanya tidak ada |
| Lokalisasi ulkus | Sisi plantar kaki | Jari kaki |
| Karakter ulkus | Luka <i>punched out</i> di area yang mengalami hiperkeratotik | Nyeri, dengan area nekrotik |
| Ankle Branchial Index (ABI) | Normal (>1) | <0,7-0,9 (Iskemia ringan) <0,4 (Iskemia berat) |
| Transcutaneous Oxygen Tension (TcPO ₂) | Normal (>40 mmHg) | <40 mmHg |

e. Klasifikasi Ulkus Diabetik

Klasifikasi ulkus diabetik pada penderita diabetes melitus menurut Wagner dikutip oleh Waspadji S (2014), terdiri dari 6 tingkatan :

0. Kulit intak/ utuh
1. Ulkus Superfisialis, terbatas pada kulit.
2. Ulkus dalam, sampai ke tendo dan tulang
3. Ulkus dalam dengan infeksi (terdapat formasi abses)
4. Ulkus dengan kematian jaringan tubuh/ gangren terlokalisir pada 1-2 jari kaki

5. Ulkus dengan kematian jaringan tubuh luas pada seluruh kaki

f. Faktor Resiko Ulkus Diabetik

Faktor risiko terjadi ulkus diabetik pada penderita diabetes melitus menurut Lipsky dengan modifikasi dikutip oleh Riyanto (2007) terdiri atas:

- 1) Faktor-faktor risiko yang tidak dapat diubah :
 - Umur ≥ 60 tahun.
 - Lama DM ≥ 10 tahun.
- 2) Faktor-faktor risiko yang dapat diubah (termasuk kebiasaan dan gaya hidup):
 - Neuropati (sensorik, motorik, perifer)
 - Obesitas
 - Hipertensi
 - Glikolisasi Hemoglobin (HbA1C) tidak terkontrol.
 - Kadar glukosa darah tidak terkontrol
 - Insusufisiensi Vaskular karena adanya aterosklerosis yang disebabkan adanya kolesterol total, HDL, dan trigliserida yang tidak terkontrol
 - Kebiasaan merokok
 - Ketidapatuhan diet DM dan pengobatan tidak teratur.
 - Kurangnya aktivitas fisik

- Perawatan kaki tidak teratur dan penggunaan alas kaki tidak tepat (Riyanto, 2007 ; Subekti, 2014).

g. Pencegahan dan Pengelolaan Ulkus Diabetik

Pencegahan dan pengelolaan ulkus diabetik untuk mencegah komplikasi lebih lanjut adalah :

- 1) Memperbaiki kelainan vaskular
- 2) Memperbaiki sirkulasi
- 3) Pengelolaan pada masalah yang timbul (infeksi, dll)
- 4) Edukasi perawatan kaki
- 5) Pemberian obat-obat yang tepat untuk infeksi (menurut hasil laboratorium lengkap) dan obat vaskularisasi, obat untuk penurunan gula darah maupun menghilangkan keluhan/gejala dan penyulit DM
- 6) Olah raga teratur dan menjaga berat badan ideal
- 7) Menghentikan kebiasaan merokok
- 8) Merawat kaki secara teratur setiap hari, dengan cara :
 - a) Selalu menjaga kaki dalam keadaan bersih
 - b) Membersihkan dan mencuci kaki setiap hari dengan air suam-suam kuku dengan memakai sabun lembut dan mengeringkan dengan sempurna dan hati-hati terutama diantara jari-jari kaki

- c) Memakai krem kaki yang baik pada kulit yang kering atau tumit yang retak-retak, supaya kulit tetap mulus, dan jangan menggosok antara jari-jari kaki (contoh: krem sorbolene)
 - d) Tidak memakai bedak, sebab ini akan menyebabkan kulit menjadi kering dan retak-retak
 - e) Menggunting kuku hanya boleh digunakan untuk memotong kuku kaki secara lurus dan kemudian mengikir agar licin. Memotong kuku lebih mudah dilakukan sesudah mandi, sewaktu kuku lembut
 - f) Kuku kaki yang menusuk daging dan kalus, hendaknya diobati oleh podiatrist. Jangan menggunakan pisau cukur atau pisau biasa, yang bisa tergelincir; dan ini dapat menyebabkan luka pada kaki. Jangan menggunakan penutup kornus/corns. Kornus-kornus ini seharusnya diobati hanya oleh podiatrist
 - g) Memeriksa kaki dan celah kaki setiap hari apakah terdapat kalus, bula, luka dan lecet
 - h) Menghindari penggunaan air panas atau bantal panas
- 9) Penggunaan alas kaki tepat, dengan cara :
- a) Tidak boleh berjalan tanpa alas kaki, termasuk di pasir
 - b) Memakai sepatu yang sesuai atau sepatu khusus untuk kaki dan nyaman dipakai

- c) Sebelum memakai sepatu, memeriksa sepatu terlebih dahulu, kalau ada batu dan lain-lain, karena dapat menyebabkan iritasi/gangguan dan luka terhadap kulit
 - d) Sepatu harus terbuat dari kulit, kuat, pas (cukup ruang untuk ibu jari kaki) dan tidak boleh dipakai tanpa kaus kaki
 - e) Sepatu baru harus dipakai secara berangsur-angsur dan hati-hati
 - f) Memakai kaus kaki yang bersih dan mengganti setiap hari
 - g) Kaus kaki terbuat dari bahan wol atau katun. Jangan memakai bahan sintetis, karena bahan ini menyebabkan kaki berkeringat
 - h) Memakai kaus kaki apabila kaki terasa dingin
- 10) Menghindari trauma berulang, trauma dapat berupa fisik, kimia dan termis, yang biasanya berkaitan dengan aktivitas atau jenis pekerjaan.
- 11) Menghindari pemakaian obat yang bersifat vasokonstriktor misalnya adrenalin, nikotin.
- 12) Memeriksa diri secara rutin ke dokter dan memeriksa kaki setiap kontrol walaupun ulkus diabetik sudah sembuh (Waspadji, 2014 ; Misnadiarly, 2006 ; Djokomoeljanto, 1997) .

h. Prognosis Ulkus Diabetik

Pada penderita diabetes, 1 diantara 20 penderita akan menderita ulkus pada kaki dan 1 diantara 100 penderita akan

mempunyai risiko amputasi setiap tahun. Oleh karena itu, diabetes merupakan faktor penyebab utama amputasi non trauma ekstremitas bawah di Amerika Serikat. Amputasi kontralateral akan dilakukan pada 50 % penderita ini selama rentang 5 tahun ke depan. Neuropati perifer yang terjadi pada 60% penderita diabetes merupakan resiko terbesar terjadinya ulkus pada kaki, diikuti dengan penyakit mikrovaskuler dan regulasi glukosa darah yang buruk. Pada penderita diabetes dengan neuropati, meskipun hasil penyembuhan ulkus tersebut baik, angka kekambuhannya 66% dan angka amputasi meningkat menjadi 12% (Stillman, 2006).

3. Hemostatis dan Diabetes Melitus

a. Fisiologi Hemostatis

Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan pendarahan secara spontan. Ada beberapa sistem yang berperan dalam hemostatis yaitu sistem vaskuler, trombosit, dan pembekuan darah (Setiabudy, 2007).

Jejas pada pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi arteriolar yang transien melalui mekanisme refleks neurogenik, yang diperkuat oleh sekresi lokal endotelin (suatu vasokonstriktor kuat yang berasal dari endotel). Efek ini berkurang, tetapi pendarahan akan segera muncul kembali jika trombosit dan faktor-faktor pembekuan tidak diaktivasi. Jejas endotel memaparkan matriks ekstrasel subendotel yang sangat trombogenik, mendorong adhesi,

aktivasi dan agregasi trombosit. Pembentukan plak trombosit yang pertama disebut hemostasis primer (Kumar, *et al.*, 2015). Hemostasis primer biasanya terjadi jika terdapat deskuamasi dan luka kecil pada pembuluh serta bersifat cepat dan tidak tahan lama, oleh karena itu jika hemostasis primer belum cukup untuk mengkompensasi luka, maka akan berlanjut menuju hemostasis sekunder (Hoffbrand, *et al.*, 2005).

Jejas endotel juga memaparkan faktor jaringan (disebut juga faktor III atau tromboplastin), suatu glikoprotein prokoagulan yang terikat di membran yang disintesis oleh sel-sel endotelial. Faktor jaringan yang terpapar, bekerjasama dengan faktor VII, merupakan pemicu kaskade pembekuan darah utama *in vivo*. Hal ini akhirnya menimbulkan aktivasi trombin, yang memiliki beberapa peran dalam pengaturan pembekuan. Trombin yang teraktivasi meningkatkan pembentukan bekuan fibrin yang tidak larut dengan mengubah fibrinogen menjadi benang fibrin yang merangkai trombosit, sel darah, dan plasma untuk membentuk bekuan; trombin juga merupakan aktivator kuat untuk trombosit tambahan, yang berfungsi memperkuat plak hemostatik. Urutan kejadian ini disebut hemostasis sekunder, dengan cara pembentukan bekuan yang stabil, yang mampu mencegah berlanjutnya hemoragi (Guyton & Hall, 2014; Kumar, *et al.*, 2015).

Hemostasis sekunder terjadi bila terdapat luka yang besar pada pembuluh darah atau jaringan dan hemostasis primer belum cukup untuk mengkompensasinya. Hemostasis sekunder bersifat *delayed and long-term response*. Setelah pendarahan terkontrol, mekanisme kontraregulasi, misalnya faktor-faktor yang menyebabkan fibrinolisis, seperti *tissue-type plasminogen activator*, yang mengkatalisis perubahan plasminogen menjadi plasmin, sebuah enzim proteolitik yang berfungsi untuk melisis bekuan darah dan bekerja untuk memastikan bahwa pembentukan bekuan hanya terbatas pada tempat jejas saja. Dibawah ini akan dibahas peran sel endotel dan trombosit dalam hemostatis normal (Guyton & Hall, 2014; Hoffbrand,*et al.*, 2005).

1) Endotel

Sel-sel endotel merupakan regulator utama dari hemostatis; keseimbangan antara aktivitas anti- dan protrombotik endotelial menentukan apakah akan terjadi pembentukan, pembesaran, atau pelarutan trombus. Endotel yang utuh mencegah trombosit (dan faktor-faktor koagulasi plasma) berikatan dengan matriks ekstrasel subendotel yang sangat trombogenik. Trombosit yang tidak teraktivasi tidak menempel pada endotel normal, bahkan trombosit yang teraktivasi dihalangi adhesinya oleh prostasiklin (misalnya prostaglandin I₂ [PGI₂]) dan nitrit oksida yang dihasilkan oleh endotel. Kedua

mediator ini juga merupakan vasodilator kuat dan penghambat agregasi trombosit, yang sintesisnya oleh sel-sel endotel dirangsang oleh sejumlah faktor (misalnya trombin, sitokin) yang dihasilkan selama proses pembekuan. Oleh karena itu, sumbat trombosit bersifat terbatas di defek dan tidak menyebar ke jaringan vaskular sekitar yang tidak rusak (Sherwood, 2011; Kumar, *et al.*, 2015).

Jejas endotel menyebabkan terjadinya kontak antara trombosit dengan matriks ekstrasel subendotel, yang kandungannya antara lain faktor *von Willebrand* (vWf) suatu protein multimerik besar yang dihasilkan oleh sel endotel. vWf melekat kuat pada matriks ekstrasel melalui interaksinya dengan kolagen dan juga berikatan kuat dengan Gp1b, suatu glikoprotein yang ditemukan di permukaan trombosit. Interaksi-interaksi ini memungkinkan vWf berperan sebagai suatu lem molekuler yang menempelkan trombosit erat-erat pada dinding pembuluh darah yang terkelupas atau tidak utuh, yang selanjutnya sumbatan yang sudah ada akan diperkuat oleh adenosin difosfat (ADP) dan tromboksan $A_2(TxA_2)$ yang disekresi oleh trombosit. Selain itu sel-sel endotel yang teraktivasi mensekresi *plamsinogen activator inhibitors* (PAIs), yang membatasi fibrinolisis dan oleh karenanya mengarahkan

terjadinya trombosis (Kumar, *et al.*, 2015; Guyton & Hall, 2014).

2) Trombosit

Trombosit bukan merupakan sel, tetapi merupakan fragmen kecil sel yang dilepaskan dari tepi luar sel sumsum tulang yang sangat besar yang dikenal sebagai megakariosit. Satu megakariosit biasanya memproduksi sekitar 1000 trombosit. Megakariosit berasal dari sel punca tak berdiferensiasi yang sama dengan yang menghasilkan turunan eritrosit dan leukosit. Trombosit berbentuk cakram serta tidak berinti. Trombosit pada hakikatnya adalah vesikel yang terlepas yang mengandung sebagian sitoplasma megakariosit terbungkus dalam membran plasma. Trombosit sangat penting untuk hemostasis dan koagulasi (Sherwood, 2011; Price & Wilson, 2005).

Trombosit biasanya akan meningkat kadarnya pada keadaan penyakit inflamasi dan infeksi. Selain itu rendahnya kadar besi serum juga sering dihubungkan dengan peningkatan kadar trombosit (Stern, *et al.*, 1998).

Peningkatan kadar trombosit juga dapat ditemukan pada penderita *Chronic Myelocytic Leukemia* (CML). CML merupakan suatu kelainan mieloproliferatif kronik dengan ciri khas adanya proliferasi klon sel mieloid sehingga

mengakibatkan peningkatan sel granulosit dalam jumlah besar tanpa gangguan diferensiasi, sehingga pada apusan darah tepi kita dapat melihat tingkatan diferensiasi seri granulosit, mulai dari promielosit, meta mielosit, mielosit sampai granulosit. Pada CML, kadar trombosit biasanya meningkat antara 500 – 600.000/mm³. Sedangkan *Acute Myeloblastic Leukemia*, *Acute Lymphoblastic Leukemia*, dan *Chronic Lymphocytic Leukemia* lebih sering menyebabkan trombositopenia pada penderitanya (Fadjari, *et al.*, 2014).

Acute Myeloblastic Leukemia adalah suatu penyakit yang ditandai dengan transformasi neoplastik dan gangguan diferensiasi sel-sel progenitor dari sel mieloid dengan karakteristik proliferasi klonal sel blast abnormal seri mieloid dalam sumsum tulang dan adanya kegagalan produksi sel darah normal, sedangkan *Acute Lymphoblastic Leukemia* adalah keganasan hematologik dengan karakteristik hiperproliferasi limfosit imatur atau sel progenitor sel limfosit limfosit B atau T dan pengusuran sumsum tulang normal oleh sel limfoblast. *Chronic Lymphocytic Leukemia* adalah suatu keganasan hematologik yang ditandai oleh proliferasi klonal dan penumpukan sel limfosit B neoplastik dalam darah, sumsum tulang, limfonodi, limpa, hati dan organ lain (Fadjari, *et al.*, 2014).

Trombositopenia (penurunan kadar trombosit melebihi batas normal) sering dikarenakan oleh adanya destruksi ataupun penyimpanan trombosit yang berlebihan dan adanya gangguan produksi trombosit oleh megakariosit, misalnya pada anemia aplastik, mielofibrosis, demam berdarah dan keadaan lainnya. Trombositosis (peningkatan trombosit yang melebihi batas normal) dapat dibagi menjadi primer yang dikarenakan adanya proliferasi yang abnormal dari megakariosit dan sekunder yang terjadi sebagai akibat adanya penyebab-penyebab lain, baik secara sementara setelah stres atau olah raga, bisa juga karena adanya peningkatan permintaan sumsum tulang seperti pada pendarahan, anemia hemolitik atau anemia defisiensi besi (Price & Wilson, 2005).

Fungsi trombosit tergantung pada beberapa reseptor glikoprotein keluarga integrin, suatu sitoskeleton kontraktil dan dua jenis granula sitoplasmik, yaitu:

- Granula α , yang mengekspresikan molekul adhesi selectin-P pada membrannya dan mengandung fibrinogen, fibronektin, faktor V dan VIII, *platelet factor-4* (suatu *heparin-binding chemokine*), *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor- β* (TGF- β)

- Granul δ , yang mengandung nukleotida-nukleotida adenine (ADP dan ATP), kalsium berion, histamin, serotonin, dan epinefrin (Kumar, *et al.*, 2015).

Setelah jejas pembuluh darah, trombosit berhadapan dengan kandungan-kandungan matriks ekstrasel (kolagen sangat penting) dan glikoprotein-glikoprotein adhesif seperti vWf. Hal ini mendorong terjadinya sejumlah kejadian yang berakhir pada:

a) Adhesi Trombosit

Adhesi trombosit yang mengawali pembentukan bekuan tergantung pada vWf dan glikoprotein trombosit Gp1b. Melalui stress (misalnya, pada darah yang mengalir), vWf mengalami perubahan susunan, menjadi berbentuk memanjang yang memungkinkannya berikatan secara bersamaan dengan kolagen pada matriks ekstrasel dan pada Gp1b trombosit (Kumar, *et al.*, 2015).

b) Aktivasi Trombosit

Adhesi trombosit menyebabkan perubahan bentuk yang ireversibel dan sekresi dari kedua jenis granul, ini merupakan suatu proses yang disebut aktivasi trombosit. Kalsium dan ADP yang dilepaskan dari granul δ terutama penting pada proses selanjutnya, oleh karena kalsium yang

diperlukan oleh beberapa faktor pembekuan dan ADP, merupakan aktivator kuat dari trombosit yang sedang tidak aktif. Trombosit-trombosit sekitar yang baru teraktivasi melepaskan lebih banyak ADP sehingga semakin banyak trombosit yang teraktivasi dan menumpuk di tempat defek. Trombosit yang teraktivasi juga menghasilkan tromboksan A_2 (TxA_2), suatu prostaglandin yang mengaktifkan trombosit-trombosit tambahan di sekitarnya dan juga memiliki peran penting pada agregasi trombosit (Kumar, *et al.*, 2015; Sherwood, 2011).

Selama aktivasi, trombosit mengalami perubahan secara drastis. Trombosit mulai membengkak, bentuknya menjadi ireguler dengan tonjolan-tonjolan yang mencuat dari permukaannya. Perubahan bentuk trombosit selanjutnya akan menyebabkan pelepasan granula yang mengandung berbagai faktor aktif (seperti yang sudah dijelaskan diatas) , sehingga akan meningkatkan agregasi selanjutnya dan meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk berinteraksi dengan faktor-faktor pembekuan (Guyton & Hall, 2014).

c) Agregasi Trombosit

Agregasi trombosit terjadi setelah adhesi dan agregasi trombosit, dan dirangsang oleh beberapa faktor yang sama dengan yang menginduksi aktivasi trombosit, seperti TxA_2 . Agregasi ditingkatkan oleh interaksi antara fibrinogen dan reseptor GpIIb/IIIa pada trombosit di sekitarnya. Aktivasi pembekuan darah secara bersamaan menghasilkan trombin yang menstabilisasi plak trombosit melalui dua mekanisme:

- Trombin mengaktivasi suatu reseptor permukaan trombosit (*protease-activated receptor* [PAR]), yang bersama-sama dengan ADP dan TxA_2 memperkuat agregasi trombosit. Hal ini diikuti oleh kontraksi trombosit, membuat massa gabungan trombosit yang ireversibel, membentuk plak hemostatik sekunder definitif
- Trombin mengubah fibrinogen menjadi benang fibrin di sekitar plak, yang merangkai trombosit, sel darah dan plasma untuk membentuk bekuan. Fibrin juga akan mengaktifkan faktor XIII yang akan menstabilkan jala fibrin bekuan (dari fibrin jala longgar menjadi fibrin

jala stabil) (Guyton & Hall, 2014; Kumar, *et al.*, 2015; Sherwood, 2011).

d) Interaksi Trombosit-Endotel

Interaksi antara trombosit dan endotel memiliki pengaruh yang sangat besar pada pembentukan bekuan darah. Sebagai contoh, prostaglandin PGI₂ (dihasilkan oleh endotel normal) merupakan suatu vasodilator dan menghambat agregasi trombosit, sementara TxA₂ (dihasilkan oleh trombosit yang teraktivasi) merupakan suatu vasokonstriktor yang kuat. Keseimbangan antara pengaruh yang berlawanan dari PGI₂ dan TxA₂ bervariasi. Pada pembuluh darah normal, pengaruh PGI₂ dominan dan agregasi trombosit dihambat, sedangkan jejas endotel menurunkan produksi PGI₂ dan meningkatkan agregasi trombosit serta produksi TxA₂ (Kumar, *et al.*, 2015).

b. Perubahan Fungsi Trombosit Pada Penderita Diabetes Melitus

Pasien dengan diabetes melitus tipe 2 mempunyai resiko yang tinggi terhadap komplikasi mikrosirkulasi dan mikroangiopati (Suslova, *et al.*, 2015). Peningkatan kadar trombosit secara klinis seringkali terjadi pada penderita diabetes dengan durasi penyakit yang panjang. Kadar trombosit yang tinggi serta adanya disfungsi

dari trombosit bisa menjadi hal yang berbahaya bagi mikrosirkulasi dan meningkatkan resiko terhadap komplikasi vaskular, termasuk didalamnya adalah ulkus diabetik. Sehingga kadar trombosit yang tinggi bisa jadi digunakan sebagai sebuah indikator prognostik terhadap komplikasi diabetes di masa yang akan datang (Stern, *et al.*, 1998).

Pada orang dengan trombositopenia, adanya destruksi trombosit yang berkelanjutan akan menyebabkan adanya peningkatan *Megakaryocyte* (MK) *ploidy*, yang mana hal ini menyebabkan adanya peningkatan produksi dari trombosit. Dengan rentang hidup trombosit yang lebih pendek serta terjadinya peningkatan *platelets turnover* pada penderita diabetes, dapat dikatakan bahwa pada penderita diabetes terjadi peningkatan MK *ploidy* sebagai hasil dari adanya peningkatan kebutuhan trombosit (Brown, *et al.*, 1997; Rinder, *et al.*, 1998; Guthikonda, *et al.*, 2008). Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Brown, *et al.* (1997) dimana ditemukan adanya peningkatan MK *ploidy* pada pasien diabetes dengan ataupun tanpa aterosklerosis dibandingkan dengan orang *nondiabetics* baik dengan ataupun tanpa aterosklerosis, yang selanjutnya diikuti dengan peningkatan kadar trombosit pada pasien diabetes. Dari hal diatas, nampaknya terdapat respon yang spesifik antara diabetes dengan MK. Perubahan MK *ploidy* pada pasien diabetes kemungkinan disebabkan karena adanya efek

gabungan dari diabetes dan aterosklerosis pada proses maturasi MK sumsum tulang.

Jadi pada studi yang dilakukan oleh Brown, *et al.* (1997) dihasilkan bahwa terdapat hubungan antara diabetes dengan peningkatan kadar trombosit yang dikarenakan adanya peningkatan MK *ploidy* pada penderita diabetes. Karena kadar MK *ploidy* yang tinggi memiliki sitoplasma yang lebih juga, sehingga peningkatan pada *ploidy* ini kemungkinan menjadi sebuah mekanisme untuk memproduksi trombosit yang lebih banyak tiap MK-nya. Tingginya MK *ploidy* dan kadar trombosit pada penderita diabetes ini bisa menjadi faktor resiko terjadinya trombotik arteri. Tentunya mekanisme terjadinya trombotik arteri juga didukung dengan adanya hipereaktivasi, hiperagregasi, hiperkoagulasi serta perubahan trombosit dan endotel lainnya yang terjadi pada penderita diabetes melitus, yang akhirnya dapat menimbulkan terjadinya trombotik arteri, yang selanjutnya dapat menyebabkan terjadinya insufisiensi vaskular dan nekrosis jaringan, sampai dengan timbulnya ulkus diabetik (Brown, *et al.*, 1997; Boulton, 2002).

Teori dari studi Brown, *et al.* (1997) dikuatkan dari studi yang dilakukan oleh Rinder, *et al.* (1998) dimana ditemukan terdapat adanya hubungan antara kejadian trombotik pada keadaan trombositosis dengan peningkatan *platelet turnover*, yang pada penelitian ini didapatkan pula bahwa trombositosis yang terjadi pada

keadaan meningkatnya *platelet turnover* , menyebabkan trombosit yang diproduksi sebagian besar berupa *reticulated platelets*, sehingga kadar *reticulated platelets* akan meningkat. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Guthikonda *et al* (2008) yang menemukan bahwa peningkatan *platelet turnover* yang nantinya akan digantikan dengan kehadiran dalam jumlah yang besar dari *reticulated platelets* pada pasien DM. *Reticulated platelets* merupakan trombosit yang secara fungsional paling aktif, lebih besar dan lebih sensitif. Dari teori-teori diatas , dapat kita simpulkan bahwa terdapat hubungan antara kejadian trombotik, peningkatan *platelet turnover* , peningkatan MK *ploidy* , peningkatan kadar *reticulated platelets*, serta peningkatan kadar trombosit pada pasien diabetes yang mana interaksi-interaksi diatas dapat menimbulkan terjadinya komplikasi vaskular, termasuk ulkus diabetik. Sehingga didapatkan bahwa pada pasien diabetes terdapat peningkatan kadar trombosit yang dikarenakan adanya peningkatan MK *ploidy* dan peningkatan *platelet turnover* (Brown, *et al.*, 1997; Rinder, *et al.*, 1998)

Beberapa faktor yang terlibat pada kondisi protrombotik yang menjadi karakteristik pada pasien DM yaitu seperti peningkatan koagulasi, gangguan fibrinolisis, disfungsi endotel dan hiperaktivitas trombosit. Diantara faktor-faktor diatas, hiperaktivitas dari trombosit memegang peranan yang penting atau sebagai peran

utama dalam pembentukan, perkembangan dan juga mempertahankan trombus (Davi & Patrono, 2007). Trombosit pada pasien DM dikarakteristikan dengan adanya disregulasi dari beberapa *signaling pathways* dan telah terbukti dengan terjadinya hipereaktif trombosit dengan disertai adanya peningkatan dari adhesi, aktivasi dan agregasi dari trombosit (Stratmann & Tschoepe, 2005 ; Angiolilo, *et al.*, 2005 ; Ferroni, *et al.*, 2004)

Disfungsi dari trombosit pada pasien DM dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, yaitu hiperglikemia, defisiensi insulin, resistensi insulin, keadaan yang berhubungan dengan gangguan metabolik dan juga abnormalitas selular lainnya (Ferreiro & Angilillo, 2010).

Hiperglikemi bisa meningkatkan reaktivitas trombosit melalui proses glikosilasi (pengikatan gula) protein pada permukaan trombosit (mengganggu fluiditas membran dan menyebabkan peningkatan adhesi trombosit) , mengaktivasi Protein kinase C (sebuah mediator aktivasi trombosit), mempengaruhi ekspresi P-selectin (protein adhesi permukaan), dan karena efek osmotik (Ferreiro dan Angilillo, 2010). Trombosit pada pasien DM tipe 2 mengalami peningkatan ekspresi molekul adhesi. Sebuah studi menunjukkan bahwa trombosit pada pasien DM memiliki ekspresi marker aktivasi trombosit yang lebih besar jika dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes (Eibl, *et al.*, 2004). Beberapa mekanisme telah

dikemukakan yang terlibat terhadap peningkatan reaktivitas trombosit yang disebabkan oleh hiperglikemia yaitu:

- a. Glikosilasi non-enzimatik dari protein pada membran trombosit yang akan menurunkan fluiditas membran yang berakibat pada peningkatan adhesi trombosit (Ferreiro & Angilillo, 2010).
- b. Efek osmotik dari glukosa yang akan mengaktifkan GP IIb/IIIa trombosit dan ekspresi P-selectin (Keating, *et al.*, 2003)
- c. Aktivasi protein kinase C, yang merupakan mediator aktivasi trombosit (Assert, *et al.*, 2001)
- d. Glikosilasi dari *low-density* lipoproteins (LDL) sirkulasi, yang akan meningkatkan konsentrasi kalsium intraselular dan produksi nitric oxide (NO) (Ferretti, *et al.*, 2002).

Selain keadaan diatas, hiperglikemia juga dapat menyebabkan terjadinya trombosis melalui komponen plasma. Secara khusus, hiperglikemi mengaktifkan koagulasi dengan meningkatkan konsentrasi faktor prokoagulan (misalnya *tissue factor* /faktor jaringan, faktor von Willebrand) dan juga menghambat fibrinolisis dengan cara meningkatkan konsentrasi dari inhibitor dari *plasminogen activator* (Kessler, *et al.*, 1998 ; Boden & Rao, 2007)

Sedangkan pada resistensi insulin, diduga dapat terjadi peningkatan pada konsentrasi kalsium intraselular yang akan menyebabkan peningkatan degranulasi dan agregasi trombosit, meskipun mekanisme secara pasti belum diketahui secara pasti.

Selain itu juga terjadi penurunan sensitivitas trombosit terhadap NO dan PGI₂ yang pada keadaan normal bertugas untuk menghambat aktivasi dari trombosit. Gangguan respon tersebut dihubungkan dengan peningkatan reaktivitas trombosit pada keadaan resistensi insulin (Russo, *et al.*, 2010).

Gangguan regulasi dari metabolisme kalsium yang akan menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraselular merupakan ciri utama trombosit pada pasien DM. Mekanisme yang terlibat pada keabnormalan sinyal kalsium yang ada pada pasien DM tidak dijelaskan sepenuhnya. Intinya, perubahan homeostatis kalsium pada pasien DM yaitu terjadi peningkatan konsentrasi dari *cystosolic calcium* yang akan menyebabkan peningkatan reaktivitas dan agregasi dari trombosit (Randriamboavonjy & Fleming, 2009).

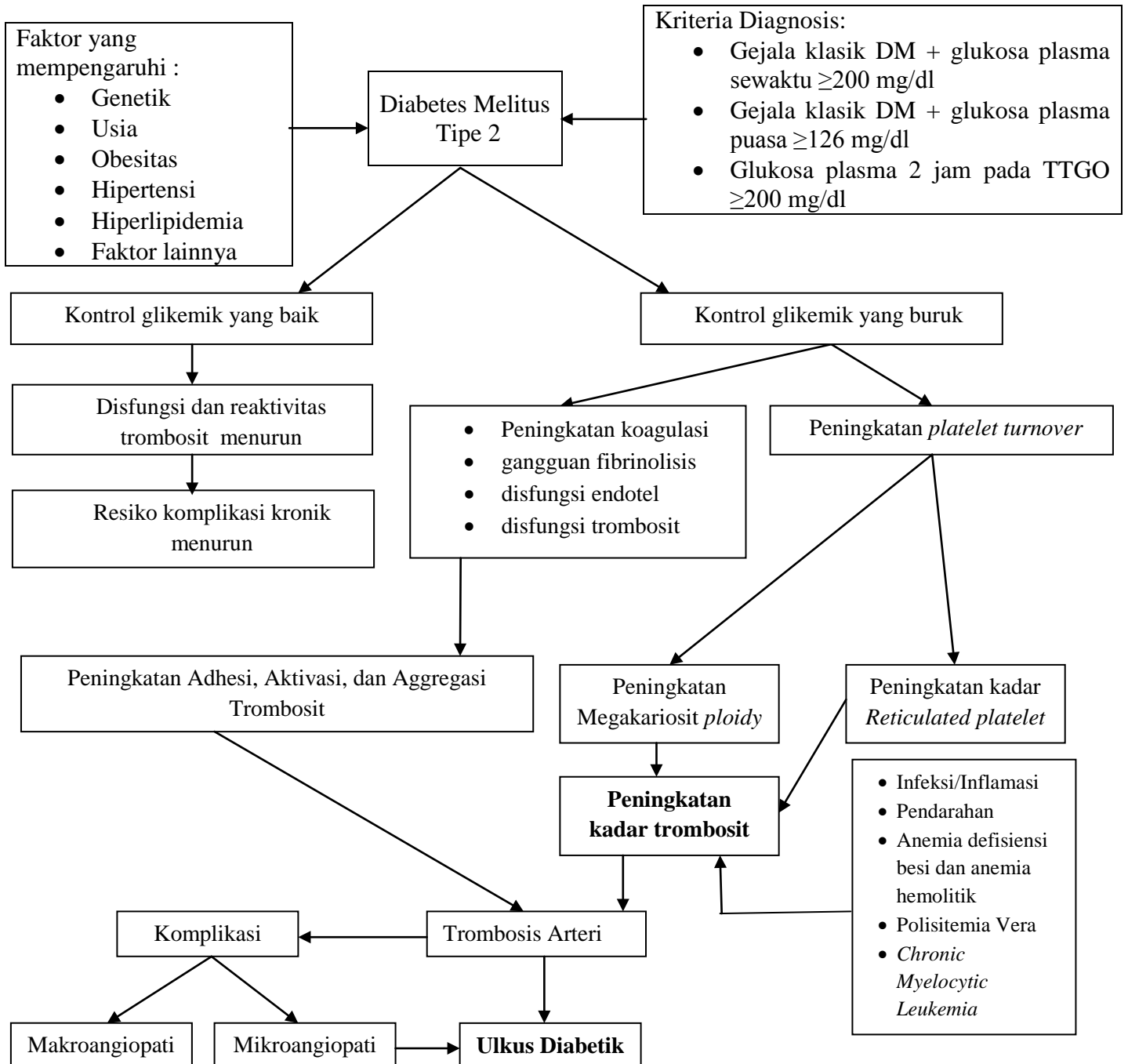
c. Efek *Glycemic Control* terhadap Fungsi Trombosit

Pembentukan trombus karena adanya disfungsi platelet serta reaktivitas platelet akan meningkat pada pasien diabetes dengan *glycemic control* yang rendah dalam jangka waktu yang panjang. Sebaliknya, penurunan aggregabilitas trombosit terdapat pada pasien yang meningkatkan kontrol diabetik. Sehingga *glycemic control* yang baik dilaporkan sangat penting untuk pencegahan dari aterosklerosis dan trombosis yang selanjutnya dapat memperbaiki prognosis pada pasien diabetes (Gaster & Hirsch, 1998 ; Aoki, *et al.*, 1996).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Eibl, *et al.* (2004) dimana dilakukan penelitian terhadap efek kontrol metabolik dan kontrol glikemik terhadap marker aktivasi platelet dan HbA_{1c} dimana dilakukan studi pada 30 pasien dengan DM tipe 2 tanpa komplikasi dan diberikan obat hipoglikemi oral serta insulin kepada pasien tersebut lalu setelah 3 bulan dilakukan penilaian terhadap marker aktivasi platelet dan HbA_{1c} dan hasilnya didapatkan penurunan marker aktivasi platelet terutama CD31 yang berperan dalam trombosis dan inflamasi pada vaskular dan juga ditemukan penurunan yang signifikan pada HbA_{1c}. Hasil ini didukung pada penelitian yang dilakukan oleh Aoki, *et al.* (1996) dimana juga ditemukan adanya penurunan yang signifikan pada HbA_{1c} serta menurunkan adanya disfungsi platelet. Dari data diatas dapat kita lihat bahwa HbA_{1c} dijadikan dasar dalam kontrol metabolik dan glikemik pada pasien DM tipe 2. Peningkatan kontrol metabolik dan glikemik memang sangat bermanfaat dalam mempengaruhi adanya komplikasi diabetik dikemudian hari dan secara keseluruhan dapat memperbaiki tingkat mortalitas pada pasien diabetes, meskipun mekanismenya belum diketahui secara jelas.

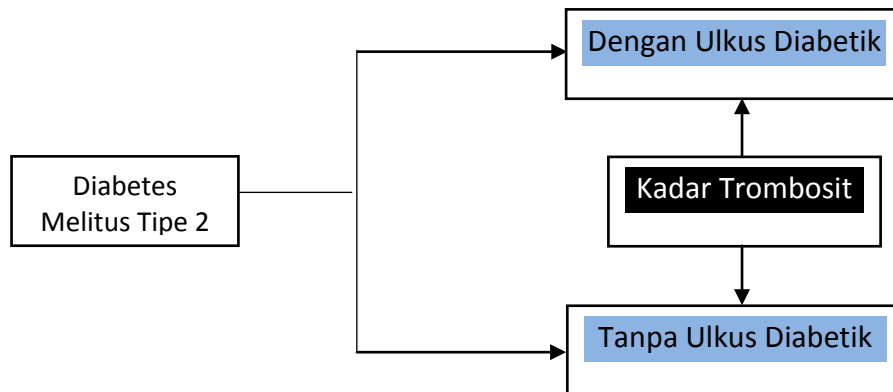
ADA (*American Diabetes Association*) (2016) merekomendasikan target kadar HbA_{1c} yang dapat digunakan sebagai target kontrol glikemi adalah <7,0% (53 mmol/mol) untuk orang dewasa dengan diabetes yang tidak sedang hamil.

B. Kerangka Teori



Bagan 2. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Bagan 3. Kerangka konsep



= Variabel Tergantung



= Variabel Bebas

D. Hipotesis

1. Hipotesis 0: Tidak terdapat perbedaan kadar trombosit antara penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus dengan penderita diabetes melitus tipe 2 tanpa ulkus.
2. Hipotesis 1: Terdapat perbedaan kadar trombosit antara penderita diabetes melitus tipe 2 disertai ulkus dengan penderita diabetes melitus tipe 2 tanpa ulkus.