

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Dasar Teori

##### 1. *Diabetes Mellitus*

###### a. Definisi

*Diabetes Mellitus* (DM) adalah gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat (Price & Wilson, 2005). DM merupakan sindrom kelainan metabolisme karbohidrat yang ditandai dengan hiperglikemia kronik akibat defek pada sekresi insulin dan atau tidak adekuatnya fungsi insulin (Tjekyan, 2007). DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Gustaviani, 2006). Berdasarkan beberapa definisi tersebut dapat disimpulkan bahwa DM adalah suatu gangguan metabolisme yang menyebabkan peningkatan kadar gula dalam darah karena keterbatasan insulin di dalam tubuh seseorang.

*Diabetes Mellitus* memiliki gejala-gejala yang khas seperti *TRIAS DIABETIKUM* yaitu *polifagi* (banyak makan), *olidipsi* (banyak minum), dan *poliuri* (banyak buang air kecil), dan penurunan berat badan. Kriteria diagnosis DM ada 3, yaitu kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl, kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, dan kadar glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl pada 2 jam setelah beban glukosa

75 gram pada tes toleransi glukosa oral. Pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu dan kadar glukosa darah puasa harus dikonfirmasi ulang pada hari yang lain, kecuali jika terdapat keadaan khas hiperglikemia dengan dekompensasi metabolik berat seperti ketoasidosis, sedangkan pemeriksaan kadar glukosa plasma tidak dipakai rutin di klinik (Gustaviani, 2006).

#### **b. Etiologi dan Klasifikasi**

*Diabetes Mellitus* memiliki etiologi yang bermacam-macam. Determinan genetik biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita DM meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin (Price & Wilson, 2005). DM tipe I disebabkan oleh destruksi sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans akibat proses autoimun sedangkan DM tipe II disebabkan oleh kegagalan relative sel  $\beta$  dan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah menurunnya kemampuan insulin untuk menghambat produksi glukosa oleh hati dan merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer (Mansjoer *et al.*, 2000).

*Diabetes Mellitus* (DM) diklasifikasikan menjadi empat macam, yaitu DM tipe I yang tergantung insulin; DM tipe II yang tidak tergantung insulin, DM tipe lain, dan DM *gestational* atau DM masa kehamilan.

Tabel 1. Klasifikasi *Diabetes Mellitus* Berdasarkan Etiologinya

No	Klasifikasi <i>Diabetes Mellitus</i>
(1)	<b><i>Diabetes Mellitus Tipe I:</i></b> Destruksi sel $\beta$ umumnya menjurus ke arah defisiensi insulin absolut: (a) Melalui proses imunologik (Otoimunologik). (b) Idiopatik.
(2)	<b><i>Diabetes Mellitus Tipe II</i></b> Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin.
(3)	<b><i>Diabetes Mellitus Tipe Lain</i></b> (a) Defek genetik fungsi sel $\beta$ : a) Kromosom 12, HNF-1 $\alpha$ (dahulu disebut MODY 3). b) Kromosom 7, glukokinase (dahulu disebut MODY 2). c) Kromosom 20, HNF-4 $\alpha$ (dahulu disebut MODY 1). d) DNA mitokondria. (b) Defek genetik kerja insulin. (c) Penyakit eksokrin pankreas: pankreatitis, neoplasma, <i>Cistic Fibrosis</i> , trauma/pankreatektomi, pankreatopati fibro kalkulus, dan hemokromatosis. (d) Endokrinopati: akromegali, hipertiroidisme, sindroma <i>Cushing</i> , dan feokromositoma. (e) <i>Diabetes Mellitus</i> karena obat/zat kimia: glukokortikoid, hormon tiroid, asam nikotinat, pentamidin, vacor, tiazid, dilantin, interferon. (f) <i>Diabetes Mellitus</i> karena infeksi. (g) <i>Diabetes Mellitus</i> Imunologi (jarang). (h) Sindroma genetik lain: sindroma <i>Down</i> , <i>Klinefelter</i> , <i>Turner</i> , <i>Huntington</i> , <i>Chorea</i> , <i>Prader Willi</i> .
(4)	<b><i>Diabetes Mellitus Gestational</i></b> <i>Diabetes mellitus</i> yang muncul pada masa kehamilan, umumnya bersifat sementara, tetapi merupakan faktor risiko untuk DM Tipe II.

Sumber: *American Diabetes Association* tahun 2011.

### c. Faktor Risiko

Menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2005), faktor risiko terjadinya penyakit *Diabetes Mellitus*, khususnya DM Tipe II, dapat dilihat pada tabel 2 berikut ini:

Tabel 2. Faktor Risiko Terjadinya *Diabetes Mellitus* Tipe II

Riwayat	<i>Diabetes Mellitus</i> dalam keluarga. <i>Diabetes Mellitus Gestational</i> . Melahirkan bayi dengan berat badan >4 kg. Kista ovarium ( <i>Polycystic ovary syndrome</i> ). IFG ( <i>Impaired fasting Glucose</i> ) atau IGT ( <i>Impaired glucose tolerance</i> ).
Obesitas	>120% berat badan ideal.
Umur	20-59 tahun : 8,7%. > 65 tahun : 18%.
Etnik/Ras	Afrika Amerika, Amerika latin, Amerika Indian, dan beberapa Amerika Asia dan penduduk asli Hawaii atau Kepulauan Pasifik lainnya.
Hipertensi	>140/90mmHg.
Hiperlipidemia	Kadar HDL rendah <35mg/dl. Kadar lipid darah tinggi >250mg/dl.
Faktor-faktor Lain	Kurang olah raga. Pola makan rendah serat.

Sumber: Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2005).

#### d. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan diabetes tipe 1 sering memperlihatkan gejala yang eksplosif dengan polidipsia, poliuria, turunnya berat badan, polifagia, lemah, somnolen yang terjadi selama beberapa hari atau beberapa minggu. Pasien dapat menjadi sakit berat dan timbul *ketoacidosis*, serta dapat meninggal jika tidak mendapat pengobatan segera. Sebaliknya, pasien dengan diabetes tipe 2 mungkin sama sekali tidak memperlihatkan gejala apapun, dan diagnosis hanya dibuat berdasarkan pemeriksaan darah di laboratorium dan melakukan tes toleransi glukosa. Pada hiperglikemia yang lebih berat, pasien tersebut mungkin menderita polidipsia,

poliuria, lemah dan somnolen. Biasanya mereka tidak mengalami ketoasidosis karena pasien ini tidak defisiensi insulin secara absolute namun hanya relative. Sejumlah insulin tetap disekresi dan masih cukup untuk menghambat ketoasidosis (David E.S, 2006).

## **2. *Ulkus Kaki Diabetikum***

### **a. Definisi**

Kaki Diabetik merupakan salah satu komplikasi kronik diabetes mellitus. Kaki diabetikum berakhir dengan kecacatan dan kematian. Dinegara maju kaki diabetik masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang besar, tetapi dengan kemajuan cara pengelolaan, dan adanya klinik kaki diabetes yang aktif mengelola sejak pencegahan primer. Angka kematian dan angka amputasi dapat ditekan sampai sangat rendah, menurun sebanyak 49-85% dari sebelumnya (Sarwono W, 2009).

Di RSUPN dari Cipto Mangunkusumo, masalah kaki diabetes masih merupakan masalah besar. Sebagian besar perawatan penyandang DM selalu menyangkut kaki diabetes. Angka kematian dan angka amputasi masih tinggi, masing-masing sebesar 16% dan 25% (data RSUPNCM, 2005).

## b. Patogenesis Ulkus

Perubahan patofisiologi pada tingkat biomolekuler menyebabkan neuropati perifer, penyakit vaskuler perifer dan penurunan sistem imunitas yang berakibat terganggunya proses penyembuhan luka. Deformitas kaki sebagaimana terjadi pada neuroartropati Charcot terjadi sebagai akibat adanya neuropati motoris. Faktor lingkungan, terutama adalah trauma akut maupun kronis (akibat tekanan sepatu, benda tajam, dan sebagainya) merupakan faktor yang memulai terjadinya ulkus. Neuropati perifer pada penyakit DM dapat menimbulkan kerusakan pada serabut motorik, sensoris dan autonom. Kerusakan serabut motoris dapat menimbulkan kelemahan otot, atrofi otot, deformitas (*hammer toes, claw toes, pes cavus, pes planus, halgus valgus*, kontraktur tendon *Achilles*) dan bersama dengan adanya neuropati memudahkan terbentuknya kalus. Kerusakan serabut sensoris yang terjadi akibat rusaknya serabut mielin mengakibatkan penurunan sensasi nyeri sehingga memudahkan terjadinya ulkus kaki. Kerusakan serabut autonom yang terjadi akibat denervasi simpatik menimbulkan kulit kering (anhidrosis) dan terbentuknya fisura kulit dan edema kaki. Kerusakan serabut motorik, sensoris dan autonom memudahkan terjadinya artropati Charcot.

Gangguan vaskuler perifer baik akibat makrovaskular (aterosklerosis) maupun karena gangguan yang bersifat mikrovaskular

menyebabkan terjadinya iskemia kaki. Keadaan tersebut di samping menjadi penyebab terjadinya ulkus juga mempersulit proses penyembuhan ulkus kaki. Untuk tujuan klinis praktis, kaki diabetika dapat dibagi menjadi 3 katagori, yaitu kaki diabetika neuropati, iskemia dan neuroiskemia. Pada umumnya kaki diabetika disebabkan oleh faktor neuropati (82%) sisanya adalah akibat neuroiskemia dan murni akibat iskemia.

**c. Klasifikasi Ulkus**

Klasifikasi yang berdasarkan pada perjalanan alamiah kaki diabetik (Edmonds, 2004-2005):

1. Stage 1: *Normal Foot*
2. Stage 2: *High Risk foot*
3. Stage 3: *Ulcerated Foot*
4. Stage 4: *Infected Foot*
5. Stage 5: *Necrotic Foot*
6. Stage 6: *Unssalvable Foot*

Ulkus kaki terutama terjadi karena distribusi tekanan abnormal sekunder karena neuropati diabetik. Masalah ini diperjelas jika terdapat distorsi tulang kaki. Pembentukan kalus biasanya merupakan kelainan awal. Kemungkinan lain, ulkus diawali oleh pemakaian sepatu yang tidak pas yang menyebabkan pembentukan lepuh pada pasien dengan defisit sensorik yang menghalangi pasien mengenali nyeri. Terpotong dan tertusuk benda asing seperti jarum, paku dan gelas sering terjadi dan benda asing yang tidak disadari pasien dapat

ditemukan dalam jaringan lunak. Karena itu semua pasien dengan ulkus harus menjalani pemeriksaan sinar-X. Penyakit vaskular dengan penurunan suplai darah berperan dalam pembentukan lesi ini, dan infeksi umum terjadi, sering oleh banyak organisme. Sementara tidak ada terapi spesifik untuk ulkus diabetik, terapi suportif sering dapat menyelamatkan kaki tanpa amputasi (Daniel W.F, 2000).

**d. Luka Ulkus**

Adapun kondisi yang berpengaruh pada kesembuhan luka terbagi menjadi dua, yaitu:

**a. Faktor umum**

- 1) Usia pasien berpengaruh dalam kesembuhan luka dikarenakan semakin muda usia maka semakin cepat dalam proses penyembuhan lukanya.
- 2) Gizi yang buruk akan memperlambat penyembuhan luka. Karena dalam proses penyembuhan luka memerlukan vitamin dan zat lain dalam tubuh yang bekerja secara bersama-sama.
- 3) Kebersihan luka atau perawatan luka.
- 4) Obat yang digunakan, obat-obatan jenis *5-Fluorourasil*, *Metotreksak*, *Siklofosfamid*, dan *Mustrad nitrogen* menghalangi penyembuhan luka dengan menekan pembelahan fibroblast dan pembentukan kolagen (Sabiston, 1995).

**b. Faktor Lokal**

- 1) Infeksi secara klinis dapat didefinisikan sebagai pertumbuhan organisme pada luka yang berhubungan dengan jaringan dan tergantung pada banyaknya mikroorganisme patogen dan meningkat dengan virulensi dan resistensi dari pasien. Kolonisasi merupakan pertumbuhan organisme pada luka tetapi tidak menimbulkan respon tertentu seperti merah, bengkak dan nyeri dengan jumlah mikroorganisme kurang dari 100.000 gram jaringan. Luka yang terinfeksi akan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk sembuh. Selain harus bekerja untuk menyembuhkan luka, tubuh juga harus bekerja untuk melawan infeksi yang timbul, sehingga tahap peradangan lebih lama.
- 2) Penyebab lokal terpenting adalah gangguan koagulasi yang disebut koagulopati (gangguan pembekuan darah) dan gangguan sistem imun. Semua gangguan pembekuan darah akan menghambat penyembuhan luka sebab hemostasis merupakan titik tolak dan dasar fase inflamasi. Gangguan sistem imun akan menghambat dan mengubah reaksi tubuh terhadap luka, kematian jaringan, dan kontaminasi. Bila sistem daya tahan tubuh, baik seluler maupun humoral terganggu akan mengakibatkan pembersihan kontaminan dan jaringan mati serta penahan infeksi tidak berjalan baik (Syamsuhidayat *et al.*, 2005)

3) Stress yang berlangsung lama akan meningkatkan hormon steroid dalam tubuh. Sehingga energi dalam tubuh digunakan untuk mengatasi stress yang menyebabkan penyembuhan luka terhambat.

**e. Fisiologi Kesembuhan Luka**

Luka dapat digambarkan sebagai gangguan dalam kontinuitas sel-sel. Kemudian diikuti dengan penyembuhan luka yang merupakan pemulihan berkelanjutan, serta rusaknya kesatuan atau komponen jaringan, dimana secara spesifik terdapat substansi jaringan yang rusak atau hilang. Beberapa efek yang muncul diantaranya hilangnya seluruh atau sebagian fungsi organ, respon stress *Simpatis*, kontaminasi bakteri kematian sel, perdarahan dan pembekuan darah (Brunner *et al.*, 1996)

Penyembuhan luka merupakan proses dinamik yang melibatkan berbagai mediator, sel darah, matriks ekstraseluler, dan sel parenkim. Oleh karena itu penyembuhan luka dibagi dalam tiga fase, yaitu fase inflamasi, proliferasi, dan maturasi (Singer *et al.*, 2008).

**1) Fase Inflamasi**

Fase inflamasi adalah adanya respon vaskuler dan seluler yang terjadi akibat perlukaan yang terjadi akibat jaringan lunak. Tujuan yang hendak dicapai adalah menghentikan perdarahan dan membersihkan area luka dari benda asing, sel-sel mati dan bakteri untuk mempersiapkan

dimulainya proses penyembuhan (Tawi, 2008). Luka pada jaringan menyebabkan kerusakan pembuluh darah dan ekstrasvasasi dari komponen darah (Singer *et al.*, 2008)

Pembuluh darah yang putus akan menyebabkan pendarahan, tubuh berusaha menghentikannya dengan vasokonstriksi dan retraksi disertai reaksi hemostasis yang terjadi karena *Agregasi Trombosit* yang bersama jaringan Fibrin yang terbentuk, membekukan darah yang keluar dari pembuluh darah (Sjamsuhidajat *et al.*, 2005). Komponen hemostasi ini juga akan melepaskan dan mengaktifkan *Sitokin* yang meliputi *Epidermal Growth Factor (GF)*, *Insulin-Like Growth Factor (IGF)*, *Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)* dan *Transforming Growth Factor Beta (TGF-B)* yang berperan untuk terjadinya kemotaksis *Netrofil*, *Makrofag*, sel *Mast*, sel *Endotelial* dan *Fibroblast* (Perdanakusuma, 2008).

Sel *Mast* dalam jaringan ikat akan menghasilkan *Serotonin* dan *Histamin* yang meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga terjadi eksudasi, penyerbukan sel radang, disertai vasodilatasi setempat yang menyebabkan pembengkakan (Sjamsuhidajat *et al.*, 2005). Kemudian infiltrasi *Netrofil* akan membersihkan area yang terluka dari partikel asing dan bakteri kemudian didesak oleh keropeng atau

difagositosis *Makrofag*, sebagai respon *Kemotaksis* seperti TGF-B, *Monocyte Chemoattract Protein I* dan bagian dari protein matriks ekstraseluler, Monosit juga akan menginfiltrasi bagian luka dan menjadi *Makrofag* aktif yang melepaskan faktor pertumbuhan seperti *Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)* dan *Vascular Endothelial Growth Factor*, yang akan memulai pembentukan jaringan granulasi. *Makrofag* mengikat protein yang spesifik dari matriks ekstraseluler oleh *Reseptor Integrin*, aksi ini menstimulasi fagositosis terhadap mikroorganisme dan fragmen dari matriks ekstraseluler oleh *Makrofag* (Singer *et al.*, 2008)

## 2) Fase *Proliferasi*

Fase ini disebut *Proliferasi* karena proses kegiatan seluler yang penting pada fase ini adalah memperbaiki dan menyembuhkan luka dan ditandai dengan proliferasi sel. Peran *Fibroblast* sangat besar pada proses perbaikan, yaitu bertanggung jawab pada persiapan menghasilkan produk struktur protein yang akan digunakan selama proses rekonstruksi jaringan (Tawi, 2008). Pada fase ini mulai terjadi granulasi, kontraksi luka dan epitelialisasi (Perdanakusuma, 2008).

Pada fase *Fibroblasi*, terjadi pembentukan stoma yang baru yang biasa disebut jaringan granulasi dimulai dengan memenuhi daerah luka sekitar empat hari setelah luka. Banyak kapiler baru yang membantu stoma baru dengan penampakan granuler, makrofag, fibroblast dan pembuluh darah pergi memenuhi daerah luka pada saat yang bersamaan. Makrofag terus menyediakan sumber dari faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk menstimulasi *Fibroplasia* dan *Angiogenesis* kemudian fibroblast memproduksi matriks ekstraseluler yang baru yang diperlukan untuk membantu pertumbuhan sel lalu pembuluh darah membawa oksigen dan nutrisi yang diperlukan untuk menopang metabolisme sel (Singer *et al.*, 2008)

Pada fase ini juga epitel tepi luka yang terdiri atas sel basal terlepas dari dasarnya dan berpindah mengisi permukaan luka. Tempatnya kemudian diisi oleh sel baru yang terbentuk dari proses mitosis. Proses migrasi ini hanya terjadi ke arah yang lebih rendah atau datar. Proses ini akan berhenti setelah epitel saling menyentuh dan menutup seluruh permukaan luka, kemudian dimulailah fase maturasi atau *Remodelling* (Basuki, 1995).

### 3) Fase Maturasi

Fase ini merupakan fase yang terakhir dan terpanjang pada proses penyembuhan luka. Terjadi proses yang dinamis berupa remodeling kolagen, kontraksi luka dan pematangan parut. Aktivitas sintesis dan degradasi kolagen berada dalam keseimbangan (Perdanakusuma, 2008)

Tujuan dari Fase Maturasi adalah menyempurnakan terbentuknya jaringan baru yang kuat dan bermutu. Pada fase ini fibroblast sudah mulai meninggalkan jaringan granulasi dan serat fibrin dari kolagen lebih banyak untuk memperkuat jaringan parut (Tawi, 2008). Walaupun jaringan parut telah cukup menjadi kuat, proses *remodeling* masih berlanjut serta densitas dan kekuatan jaringan parut ini juga mengikat terjadi setelah berminggu-minggu. Jaringan granulasi yang pada awalnya cukup seluler dan vaskuler lambat laun akan berkurang serta menjadi kolagen yang lebih padat. Semakin banyak kolagen yang tertimbun di dalam jaringan granulasi secara bertahap akan semakin matang menjadi jaringan parut. Jaringan parut yang dihasilkan mula-mula agak lunak dan cukup merah muda karena vaskularisasi yang akhirnya menjadi lebih padat dan lebih pucat karena pembuluh darah mengalami regresi. Pada fase ini terjadi pula penurunan aktivitas seluler dan vaskular, berlangsung hingga 8 bulan sampai lebih dari 1

tahun dan berakhir jika sudah tidak ada tanda-tanda radang. Bentuk akhir dari fase ini berupa jaringan parut yang berwarna pucat, tipis, lemas, tanpa rasa nyeri atau gatal (Basuki, 1995).

#### **f. Klasifikasi Penyembuhan Luka**

Berdasarkan jenis penyembuhan, proses penyembuhan luka dibagi menjadi dua yaitu primer dan sekunder.

##### **1) Penyembuhan Primer**

Penyembuhan primer merupakan jenis penyembuhan yang paling sederhana yang terlihat pada luka insisi yang tepi lukanya dapat saling didekatkan untuk memulainya proses penyembuhan. Mekanismenya setelah terjadi luka, tepi luka disatukan oleh bekuan darah dan benang fibrin bekerja seperti lem, kemudian terjadi reaksi peradangan pada tepi luka dan sel-sel radang memasuki bekuan darah dan mulai menghancurkannya. Setelah reaksi peradangan, dimulai pertumbuhan jaringan granulasi ke arah dalam pada daerah yang sebelumnya ditempati oleh bekuan-bekuan darah. Setelah itu luka tersebut dijembatani oleh jaringan granulasi yang disiapkan untuk matang menjadi jaringan parut. Sementara proses ini terjadi epitel permukaan di bagian tepi mulai melakukan regenerasi dan seiring dengan

jaringan parut yang di bawahnya menjadi matang, epitel ini juga menebal dan matang sehingga menyerupai kulit di dekatnya (Guyton, *et al*, 1997).

## 2) Penyembuhan Sekunder

Pola penyembuhan sekunder terjadi jika kulit mengalami luka terbuka sedemikian rupa sehingga tepinya tidak saling didekatkan selama proses penyembuhan. Secara kualitatif proses penyembuhan ini serupa dengan penyembuhan primer perbedaannya yaitu hanya lebih banyak jaringan granulasi yang terbentuk, melibatkan regenerasi epitel yang lebih luas dan biasanya terbentuk jaringan parut yang lebih banyak. Pada keadaan lain, jaringan granulasi sebenarnya tumbuh di bawah keropeng dan regenerasi epitel tampaknya terjadi di bawah keropeng. Walaupun dalam banyak hal identik dengan penyembuhan primer, penyembuhan ini kurang diharapkan karena memerlukan waktu yang lebih lama dan hasil akhir berupa sebuah parut besar dan terbentuk lebih buruk dan sering daerah epidermis baru yang tipis tidak berambut dan apendiks kulit yang lain (Guyton, *et al.*, 1997).

#### g. Kriteria Kesembuhan Luka

Tawi (2008) menyatakan penyembuhan luka merupakan suatu proses yang kompleks karena berbagai kegiatan bioseluler, biokimia dan biomolekuler yang terjadi secara berkelanjutan dan saling terkait pada proses penyembuhan luka. Ini merupakan sebuah homeostasis yang menyebabkan timbulnya keserasian kerja satu sama lain (Guyton *et al.*, 1997) untuk menilai kriteria kesembuhan luka berdasarkan modifikasi kriteria dari Rofer (1986), kriteria kesembuhan dengan melihat gambaran luka secara makroskopik melalui penilaian luka, granulasi, sekresi dan bau.

- 1) Luas luka pada pasien ulkus diabetik bervariasi. Terkait dengan berapa lama pasien tersebut menderita ulkus. Selain itu juga ada faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kesembuhan luka.
- 2) Granulasi merupakan pembentukan massa jaringan kecil dan bulat pada luka selama proses penyembuhan. Penilaian granulasi melalui banyak tidaknya granulasi pada luka. Sehingga dapat dikatakan semakin banyak granulasi di luka dengan standar granulasi yang memenuhi 2/3 luka maka luka dinyatakan sembuh. Granulasi berlangsung hingga hari ke-21 pada luka akut tergantung pada ukuran luka. Secara klinis ditandai oleh adanya jaringan yang berwarna merah pada dasar luka yang lebih dalam yang baik untuk kontraksi luka. Pada penyembuhan luka secara analoginya satu kali pembersihan

debris, di bawah kontraktur langsung terbentuk jaringan baru. Kerangka dipenuhi oleh fibroblast yang mensekresi kolagen pada dermal yang kemudian akan terjadi *Regenerasi*. Peran fibroblast di sini adalah untuk kontraksi. Serat-serat halus merupakan sel-sel perisit yang beregenerasi ke lapisan luar dari kapiler dan sel endotelial yang akan membentuk garis disebut *Angiogenesis*.

- 3) Bau merupakan partikel gas yang dapat tercium oleh hidung. Bau dalam penilaian kesembuhan luka digunakan untuk melihat ada tidaknya tanda-tanda infeksi luka. Sehingga apabila dalam proses kesembuhannya bau masih tercium maka luka belum dinyatakan sembuh.

#### **h. Pemeliharaan dan Pengelolaan Ulkus**

Pengelolaan ulkus/gangrene diabetik antara lain sebagai berikut

(Sarwono, W., 2009) :

##### **1) Kontrol Metabolik**

Konsentrasi glukosa darah harus diusahakan agar selalu senormal mungkin, untuk memperbaiki berbagai faktor terkait hiperglikemia yang dapat menghambat penyembuhan luka. Umumnya diperlukan insulin untuk menormalisasikan konsentrasi glukosa darah. Status nutrisi harus diperhatikan dan diperbaiki. Nutrisi yang baik jelas mempengaruhi kesembuhan luka. Berbagai hal lain juga harus diperhatikan seperti konsentrasi albumin serum,

konsentrasi Hb, dan derajat oksigenisasi jaringan. Demikian juga fungsi ginjalnya. Semua faktor tersebut tentu akan dapat menghambat kesembuhan luka sekiranya tidak diperhatikan dan tidak diperbaiki.

## 2) Kontrol Vaskular

Keadaan vaskular yang buruk tentu akan menghambat kesembuhan luka. Umumnya pembuluh darah perifer dapat dikenali melalui berbagai cara sederhana seperti: warna dan suhu kulit, perabaan arteri Dorsalis Pedis dan arteri Tibialis Posterior serta ditambah pengukuran tekanan darah. Di samping itu saat ini juga tersedia berbagai fasilitas mutakhir untuk mengevaluasi keadaan pembuluh darah dengan cara non-invasif maupun yang invasif dan semiinvasif, seperti pemeriksaan *ankle brachial index*, *ankle pressure*, *toe pressure*,  $TcPO_2$ , dan pemeriksaan ekhodopler dan kemudian pemeriksaan arteriografi.

Menurut Dr. Charles F. dan Dr. Anne K. menyampaikan bahwa cara-cara pemeliharaan kaki antara lain sebagai berikut :

- a) Luka kecil atau lecet dapat ditutup dengan kasa steril setelah menggunakan krim antiseptik ringan. Hindari menggunakan plester karena mengandung asam yang dapat menimbulkan masalah. Jangan menusuk/memecahkan lepuhan, tetapi perlakukan seperti luka lecet ringan, kutil, kapalan, atau kuku yang tumbuh ke dalam harus selalu dirawat.

- b) Ketika kuku perlu dipotong, lakukan setelah mandi. Potong ujung kuku mengikuti bentuk ujung jari. Jangan memotong kuku hingga sudut jari kaki. Hindari menggunakan alat yang tajam untuk membersihkan ujung atau alur kuku.
- c) Jika kulit terlalu kering, gunakan sedikit krim pelembab. Periksa dan cuci kaki setiap hari, kemudian keringkan dengan lembut, terutama di antara jari kaki. Jika kulit lembab, oleskan kapas alkohol dengan lembut, kemudian keringkan dengan bedak.
- d) Jangan gunakan penghangat kaki saat tidur. Longgarkan kaos kaki tebal berbahan wol jika memakainya. Berhati-hati untuk tidak duduk terlalu dekat dengan radiator atau api.
- e) Hindari mandi dengan air yang sangat panas. Selalu keringkan kaki dengan hati-hati setelah mandi.
- f) Pilih sepatu yang baik. Sepatu harus nyaman, luas, panjang, dan cukup dalam. Periksa semua jari kaki dapat digerakkan atau tidak. Sepatu harus dapat dikencangkan. Periksa sepatu tiap hari dari benda kecil yang mungkin terselip di dalamnya, seperti jepit rambut, batu atau kancing. Jika menggunakan kaos kaki yang beralur, pakailah secara terbalik. Kaos kaki yang longgar lebih baik.
- g) Lakukan senam kaki diabetes.

### 3) *Wound Control*

Perawatan luka sejak pertama kali pasien datang merupakan hal yang harus dikerjakan dengan baik dan teliti. Evaluasi luka harus dikerjakan secermat mungkin. Klasifikasi ulkus PEDIS dilakukan setelah debridemen yang adekuat. Saat ini terdapat banyak sekali macam *dressing* (pembalut) yang masing-masing tentu dapat dimanfaatkan sesuai keadaan luka dan juga letak luka tersebut. Tetapi jangan lupa bahwa tindakan debridemen yang adekuat merupakan syarat mutlak yang harus dikerjakan dahulu sebelum menilai dan mengklasifikasikan luka. Debridemen yang baik dan adekuat tentu akan sangat membantu mengurangi jaringan nekrotik yang harus dikeluarkan tubuh, dengan demikian tentu akan sangat mengurangi produksi pus/cairan dari ulkus/gangren.

Jika luka sudah lebih baik dan tidak terinfeksi lagi, *dressing* seperti hydrocolloid *dressing* yang dapat dipertahankan beberapa hari dapat digunakan. Tentu saja untuk kesembuhan luka kronik seperti pada luka kaki diabetes, suasana sekitar luka yang kondusif untuk penyembuhan harus dipertahankan. Yakinkan bahwa luka selalu dalam keadaan optimal, dengan demikian penyembuhan luka akan terjadi sesuai dengan tahapan yang harus selalu dilewati dalam rangka proses penyembuhan. Selama proses inflamasi masih ada, proses penyembuhan luka tidak akan beranjak pada proses selanjutnya yaitu proses granulasi dan kemudian epitelialisasi.

#### 4) *Microbiological Control*

Data mengenai pola kuman perlu diperbaiki secara berkala untuk setiap daerah yang berbeda. Antibiotik yang dianjurkan harus selalu disesuaikan dengan hasil biakan kuman dan resistensinya.

#### 5) *Pressure Control*

Jika tetap dipakai untuk berjalan (berarti kaki dipakai untuk menahan berat badan-*weight bearing*), luka yang selalu mendapat tekanan tidak akan sempat menyembuh, apalagi kalau luka tersebut terletak di bagian plantar seperti luka pada kaki Charcot.

Berbagai cara untuk mencapai keadaan non weight-bearing dapat dilakukan antara lain dengan :

- a) *Removable casts walker*
- b) *Total contact casting*
- c) *Temporary shoes*
- d) *Felt padding*
- e) *Crutches*
- f) *Wheelchair*
- g) *Electric chair*
- h) *Craddled insoles*

#### 6) *Education Control*

Dengan penyuluhan yang baik, penyandang DM dan ulkus/gangren diabetik maupun keluarganya diharapkan akan dapat membantu dan mendukung berbagai tindakan yang diperlukan untuk luka yang optimal (Waspadji, 2009).

### 3. Trombosit

#### a. Pengertian

Trombosit dalam proses hemostasis berperan sebagai penambal kebocoran dalam sistem sirkulasi dengan membentuk sumbat trombosit pada daerah yang mengalami kerusakan. Agar dapat membentuk suatu sumbat trombosit maka trombosit harus mengalami beberapa tahap reaksi yaitu aktivasi trombosit, adhesi trombosit pada daerah yang mengalami kerusakan, agregasi trombosit dan reaksi degranulasi. Trombosit akan teraktivasi jika terpapar dengan berbagai protein prokoagulan yang dihasilkan oleh sel endotel yang rusak. Adhesi trombosit pada jaringan ikat sub endotel terjadi melalui interaksi antara reseptor glikoprotein membran trombosit dengan protein subendotel terutama faktor von Willebrand sedangkan agregasi trombosit terjadi melalui interaksi antar reseptor trombosit dengan fibrinogen sebagai mediator (Suharti, 2006)

Pada reaksi degranulasi trombosit akan melepaskan berbagai senyawa yang terdapat dalam granula sitoplasma trombosit (serotonin, katekolamin, histamin, ADP, ATP, siklik AMP, ion kalsium dan kalium, faktor trombosit 3 dan 4, B-tromboglobulin, PDGF, plasminogen, fibrinogen, protein plasma, tromboksan A<sub>2</sub>). Senyawa-senyawa ini akan menstimulasi aktivasi dan agregasi trombosit lebih lanjut hingga menghasilkan sumbat trombosit yang stabil, mengaktifkan membran fosfolipid dan memfasilitasi pembentukan

komplek protein koagulasi yang terjadi secara berurutan (Oesman, dkk., 2007)

Proses pembekuan darah terdiri dari serangkaian reaksi enzimatik yang melibatkan protein plasma yang disebut sebagai faktor pembekuan darah, fosfolipid dan ion kalsium. Faktor pembekuan beredar dalam darah sebagai prekursor yang akan diubah menjadi enzim bila diaktifkan. Enzim ini akan mengubah prekursor selanjutnya untuk menjadi enzim. Jadi mula-mula faktor pembekuan darah bertindak sebagai substrat dan kemudian sebagai enzim. Proses pembekuan darah dimulai melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik yang dicetuskan oleh adanya kontak faktor pembekuan dengan permukaan asing yang bermuatan negatif dan melibatkan F.XII, F.XI, F.IX, F.VIII, HMKW, PK, PF.3 dan ion kalsium, serta jalur ekstrinsik yang dicetuskan oleh tromboplastin jaringan dan melibatkan F.VII, ion kalsium. Kedua jalur ini kemudian akan bergabung menjadi jalur bersama yang melibatkan F.X, F.V, PF-3, protrombin dan fibrinogen. Rangkaian reaksi koagulasi ini akan membentuk trombin dan mengubah fibrinogen menjadi benang-benang fibrin yang tidak larut. Fibrin sebagai hasil akhir dari proses pembekuan darah akan menstabilkan sumbatan trombosit (Setiabudy, 2007).

#### **b. Perubahan Fungsi Trombosit pada Penderita DM**

Keadaan hiperglikemia yang lama telah terbukti dapat menimbulkan berbagai perubahan pada trombosit, seperti penurunan

fluiditas membran, meningkatnya aktivitas  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase, berkurangnya aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, menurunnya turn over phosphoinositoside, meningkatnya aktivitas cGMP phosphodiesterase, meningkatnya produksi  $\text{TxA}_2$ , meningkatnya metabolisme asam arachidonat, menurunnya aktivitas antiagregasi dari insulin dan HDL, meningkatnya respon agregasi terhadap LDL, menurunnya kadar antioksidan, meningkatnya ekspresi reseptor permukaan (IIb/IIIa, ADP, vWF, Ia/IIa), ukuran trombosit menjadi lebih besar dan immatur, menurunnya sintesa nitrit oksida dan prostasiklin, meningkatkan pelepasan protein granular (P-selectin, PAI-1, PF-4, PDGF,  $\beta$ -thromboglobulin). Berbagai perubahan yang terjadi ini menyebabkan berkurangnya inhibitor endogen dan memacu peningkatan aktivasi trombosit secara instrinsik sehingga trombosit penderita diabetes melitus menjadi lebih sensitif terhadap rangsangan adhesi dan agregasi. Adanya beberapa perubahan pada lingkungan luar trombosit seperti meningkatnya vWF, fibrinogen, dan oksidasi/glikasi LDL, dan berkurangnya sintesa prostasiklin dan nitrit oksida oleh endotel, meningkatnya interaksi dengan pembuluh darah akan memperkuat keadaan hiperaktivitas trombosit (Colwell JA *et al*, 2008).

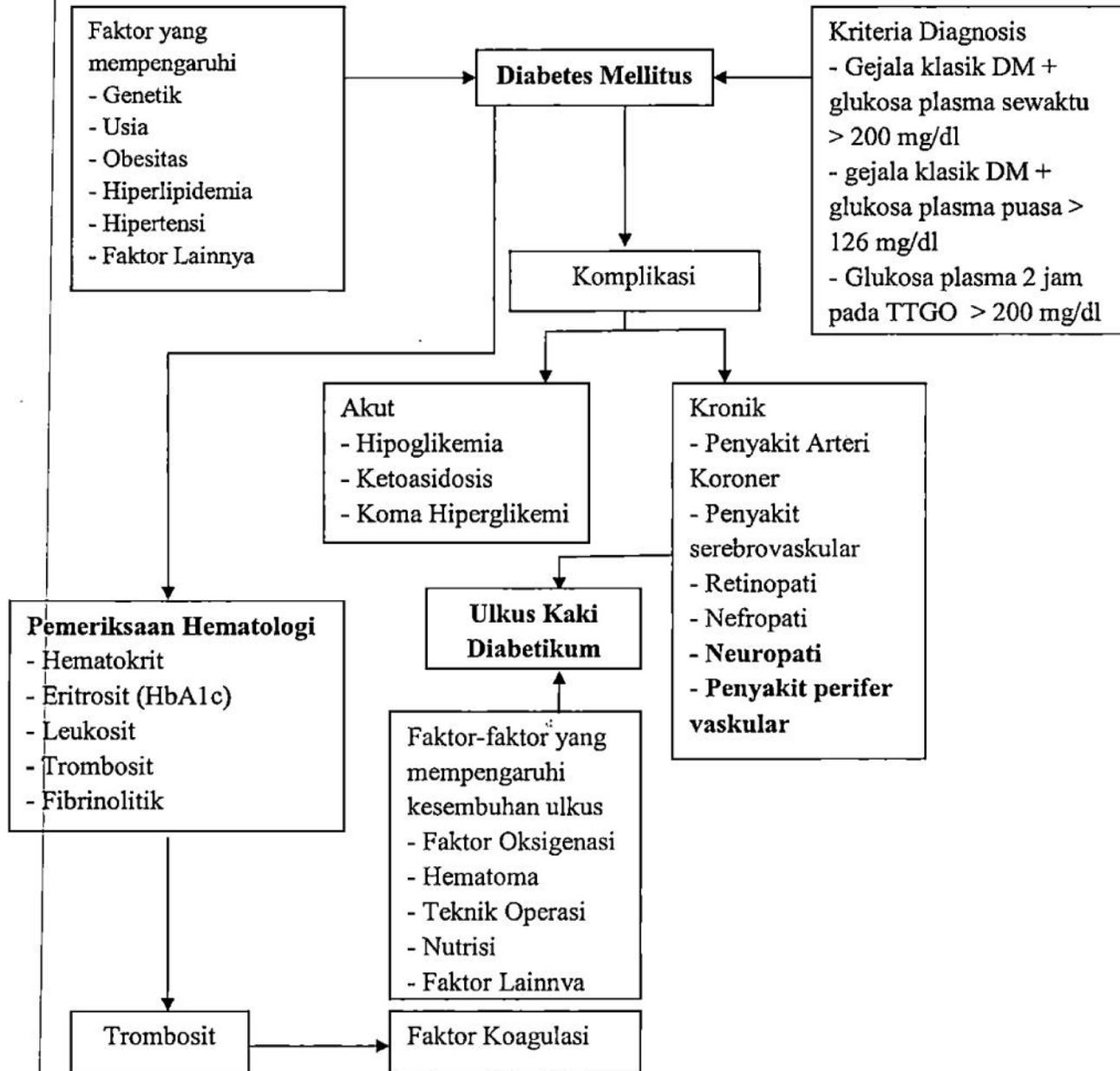
Berbagai penelitian yang dilakukan pada penderita diabetes melitus melaporkan peningkatan kadar dari berbagai faktor pembekuan darah yang berperan pada jalur intrinsik (kallikrein, vWF,

F.VIII, F.IX, F.XII), maupun yang berperan pada jalur ekstrinsik (TF dan F.VII) (Carr, 2001). Meningkatnya Kadar F.VIIa, F.VIIc dan F.VIIIc, prothrombin activation fragmen 1+2 (F1+2) dan thrombin-antithrombin complexes (TAT) pada individu sehat yang terpapar dengan keadaan hiperglikemia selama beberapa jam menunjukkan bahwa keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan akan merangsang aktivasi sistem koagulasi (Kluft C, 2002).

Bolaman dkk, mendapatkan aktivitas antikoagulan alamiah (antitrombin III, protein C dan protein S) yang lebih rendah pada penderita diabetes mellitus dibandingkan dengan individu sehat. Menurunnya aktivitas antitrombin III akan meningkatkan aktivitas dari trombin dan menurunnya aktivitas protein C dan S) akan meningkatkan aktivitas faktor V dan VIII.

Stegenga dkk. (2006) dalam penelitiannya terhadap individu sehat yang dibuat terpapar dengan keadaan hiperglikemia dan hiperinsulinemia mendapatkan bahwa hiperinsulinemia yang berlangsung secara lama akan menyebabkan meningkatnya kadar dan aktivitas dari PAI-1, dan menurunnya aktivitas dari plasma plasminogen aktivator (tPA). Perubahan ini menyebabkan berkurangnya aktivitas fibrinolisis.

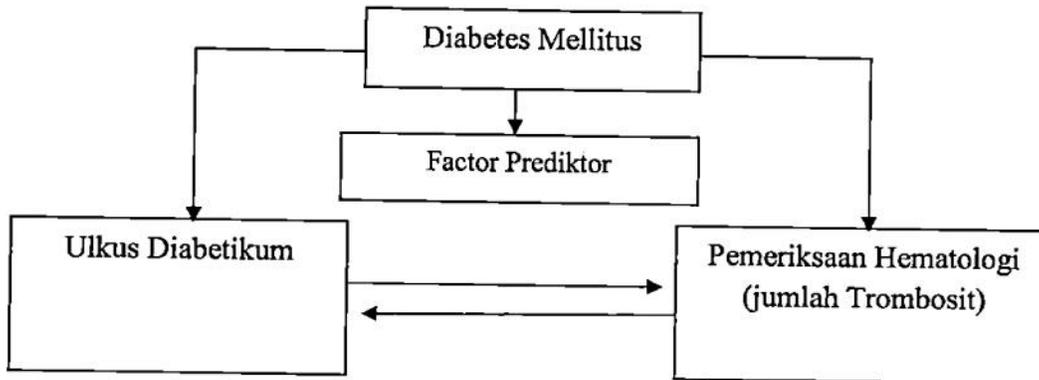
## B. Kerangka Teori



Keterangan: Faktor yang akan diteliti yaitu bagian yang bercetak tebal pada bagan tersebut.

Gambar 1. Kerangka Teori

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

### D. Hipotesis

Hipotesis yang dapat diambil dari tinjauan pustaka ialah terdapat hubungan antara jumlah trombosit dengan kemajuan klinis pasien ulkus diabetikum.