

BAB 2

TINAJUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang terjadi akibat gangguan pada sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya, sehingga menyebabkan kadar gula darah meningkat di atas normal. Pada kondisi normal, insulin yang dihasilkan oleh pankreas berfungsi untuk membantu sel-sel tubuh menyerap glukosa dari darah sebagai sumber energi. Namun, pada penderita DM, terdapat defisiensi insulin baik karena produksi insulin yang kurang, gangguan pelepasan insulin oleh sel beta pankreas, resistensi insulin di reseptor, atau kerusakan insulin sebelum berfungsi (Handayani et al., 2016)

Diabetes Mellitus merupakan gangguan metabolik yang memengaruhi pemrosesan karbohidrat, protein, dan lemak, yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara jumlah insulin yang tersedia dengan kebutuhan tubuh akan insulin. Gangguan ini dapat disebabkan oleh kekurangan insulin secara mutlak, gangguan dalam sekresi insulin oleh sel beta pankreas, kerusakan atau ketidakefektifan reseptor insulin, produksi insulin yang tidak aktif, atau kerusakan insulin sebelum menjalankan fungsinya (Ginanjari et al., 2022). Diabetes Melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang tidak hanya memengaruhi karbohidrat, tetapi juga protein dan lemak, akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan dan ketersediaan insulin dalam tubuh.

Gangguan ini dapat berupa kekurangan insulin absolut, gangguan sekresi insulin, kerusakan atau ketidakmampuan reseptor insulin merespons insulin, hingga produksi insulin yang tidak aktif. Akibatnya, glukosa tidak dapat digunakan secara optimal oleh sel sehingga menumpuk di dalam darah (hiperglikemia) Penyebab kenaikan kadar gula darah tersebut menjadi landasan pengelompokan jenis diabetes mellitus (Sasmiyanto, 2020)

2.1.2 Klasifikasi dan Etiologi Diabetes Melitus:

Menurut Federation, (2021) Diabetes Mellitus (DM) dikelompokkan menjadi tiga jenis utama berdasarkan penyebab dan mekanisme terjadinya, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, dan diabetes gestasional.

1. Pada DM tipe 1 (*Immune Mediated Diabetes/IMD*), kondisi ini terjadi akibat meningkatnya kadar gula darah yang disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas, sehingga tubuh tidak dapat memproduksi insulin. Insulin sendiri merupakan hormon yang diproduksi oleh pankreas dan berfungsi untuk mengatur kadar gula dalam darah. Oleh karena itu, penderita diabetes tipe 1 memerlukan suplai insulin dari luar tubuh (Ri, K., 2020). Peningkatan kadar gula darah disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas akibat reaksi autoimun, sehingga tubuh sama sekali tidak mampu memproduksi insulin. Insulin sendiri adalah hormon yang diproduksi pankreas untuk membantu sel-sel tubuh memanfaatkan gula darah sebagai energi. Karena produksi insulin tidak ada, penderita DM tipe 1 memerlukan asupan insulin dari luar tubuhnya untuk mengontrol kadar gula darah (Federation,

2021).

2. DM tipe 2 (*Non-Insulin Dependent Diabetes/NIDDM*), terjadi akibat dari resistensi insulin, yakni kondisi ketika sel-sel tubuh tidak dapat merespons insulin secara optimal. Selain itu, pada DM tipe 2 juga terjadi penurunan sekresi insulin oleh pankreas, sehingga kadar gula darah tetap tinggi meskipun tubuh masih memproduksi insulin, namun tidak mencukupi kebutuhan tubuh (Federation, et al., 2021). Diabetes mellitus tipe II terjadi akibat peningkatan kadar gula darah yang disebabkan oleh penurunan produksi insulin oleh pankreas (Ri, K., 2020).
3. Diabetes gestasional merupakan kondisi peningkatan kadar gula darah yang terjadi selama kehamilan. Umumnya, gangguan ini muncul pada usia kehamilan sekitar minggu ke-24 dan kadar gula darah biasanya kembali normal setelah melahirkan. Diabetes gestasional terjadi selama masa kehamilan, umumnya pada trimester kedua atau ketiga. Kondisi ini disebabkan oleh perubahan hormon selama kehamilan yang menyebabkan resistensi insulin, sehingga tubuh tidak mampu memanfaatkan insulin secara efektif. Diabetes gestasional biasanya akan membaik setelah melahirkan, namun meningkatkan risiko ibu mengalami DM tipe 2 di kemudian hari (Federation et al., 2021).

2.1.3 Etiologi Diabetes Mellitus

Etiologi penyakit Diabetes Melitus merupakan hasil dari kombinasi

antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Selain itu, penyakit ini juga dipengaruhi oleh gangguan pada sekresi atau fungsi insulin, kelainan metabolik yang menghambat sekresi insulin, abnormalitas pada mitokondria, serta berbagai kondisi lain yang dapat mengganggu toleransi glukosa dalam tubuh (Hazni et al., 2021).

Diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit metabolik yang disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas oleh proses autoimun. Sehingga dengan kerusakan sel beta pada pankreas maka menyebabkan hormon insulin tidak dapat diproduksi. Kondisi ini ditandai oleh hiperglikemia (kadar gula darah tinggi), serta tubuh yang mulai memecah lemak dan protein sebagai sumber energi pengganti. Proses ini juga menghasilkan keton, yang bisa berujung pada ketoasidosis (Faida et al., 2020).

Menurut Asafitri et al., (2019), Diabetes Melitus terjadi ketika tubuh tidak mampu memproduksi insulin secara cukup atau tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah yang berlebihan. Mekanisme pasti yang menyebabkan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin pada Diabetes Melitus tipe 2 hingga kini masih belum sepenuhnya dipahami. Namun, DM tipe 2 muncul sebagai akibat dari kombinasi faktor genetik yang berkaitan dengan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin, serta faktor-faktor lain seperti:

1. Usia, di mana resistensi insulin cenderung meningkat seiring bertambahnya usia.
2. Obesitas, yang merupakan salah satu faktor paling signifikan dalam

meningkatkan risiko DM tipe 2. Perubahan pola konsumsi makanan yang mengarah pada peningkatan asupan kalori dan lemak, seperti kebiasaan mengonsumsi makanan tinggi kalori, makanan berlemak tinggi, serta makanan cepat saji atau fast food, turut berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi obesitas dan resistensi insulin (Alzaman et al., 2016).

3. Kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor risiko utama yang menyebabkan kematian di seluruh dunia. Kondisi ini secara langsung berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin dan pradiabetes, yang pada akhirnya dapat berkembang menjadi diabetes melitus tipe 2 (Nathan et al., 2019).
4. Riwayat keluarga dengan diabetes, orang yang memiliki riwayat keluarga menderita diabetes melitus dominan diturunkan atau diwariskan (Maulana., 2019).

2.1.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus merupakan sekumpulan penyakit metabolik yang ditandai oleh tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) akibat gangguan pada sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya secara bersamaan. Penyakit ini dibagi menjadi empat tipe utama, yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes tipe lain, dan diabetes gestasional (Lestari et al., 2021)

Pada diabetes tipe 1, terjadi kerusakan sel beta pankreas yang memproduksi insulin akibat proses autoimun. Kerusakan ini menyebabkan produksi insulin menjadi sangat berkurang atau bahkan tidak ada sama sekali

(Lestari, L., et al, 2021). Menurut (Ernawati et al., 2020) dalam kondisi normal, insulin berfungsi untuk mengontrol proses glikogenolisis dan glukoneogenesis. Namun, pada diabetes mellitus tipe 1, terjadi resistensi terhadap insulin, sehingga kedua proses tersebut berlangsung tanpa henti dan menyebabkan peningkatan kadar gula darah. Kondisi ini ditandai dengan hiperglikemia, pemecahan lemak dan protein tubuh sebagai sumber energi alternatif, serta pembentukan keton yang dapat menyebabkan ketoasidosis. Normalnya, insulin mengendalikan proses glikogenolisis (pemecahan glikogen menjadi glukosa) dan glukoneogenesis (pembentukan glukosa baru di hati). Namun pada diabetes tipe 1, resistensi insulin menyebabkan kedua proses ini berlangsung terus-menerus tanpa pengendalian, sehingga kadar glukosa darah meningkat secara signifikan. Akibatnya, karbohidrat dari makanan tidak dapat dimetabolisme secara optimal, sehingga pankreas hanya menghasilkan insulin dalam jumlah yang lebih sedikit dari yang dibutuhkan oleh tubuh (Rahman et al, 2021) .

Diabetes tipe 2 merupakan kondisi hiperglikemia saat puasa yang terjadi meskipun insulin masih tersedia dalam tubuh. Pada tipe ini, insulin yang diproduksi menjadi kurang efektif karena adanya resistensi insulin pada jaringan perifer seperti otot dan hati (Ernawati et al., 2020). Hati memproduksi glukosa secara berlebihan, sementara karbohidrat dari makanan tidak dapat dimetabolisme dengan baik. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Faktor-faktor penyebab resistensi insulin ini meliputi

obesitas, kurangnya aktivitas fisik, keluarga dengan riwayat diabetes dan pertambahan usia. Resistensi insulin pada diabetes tipe 2 juga ditandai dengan penurunan respons intraseluler terhadap insulin, sehingga insulin menjadi kurang efektif dalam membantu pengambilan glukosa oleh jaringan tubuh.

Diabetes gestasional adalah jenis diabetes yang muncul selama masa kehamilan, khususnya pada trimester kedua dan ketiga. Kondisi ini terjadi karena hormon-hormon yang disekresikan oleh plasenta menghambat kerja insulin, sehingga metabolisme glukosa terganggu selama kehamilan. Diabetes gestasional biasanya bersifat sementara, namun dapat meningkatkan risiko ibu dan bayi mengalami diabetes tipe 2 di kemudian hari (Lestari et al., 2021).

Selain itu, terdapat diabetes tipe lain yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti kelainan genetik, penyakit pankreas (misalnya pankreatitis kronik), gangguan hormonal, penggunaan obat-obatan tertentu seperti glukokortikoid dan terapi HIV/AIDS, serta infeksi virus tertentu seperti rubella kongenital atau sitomegalovirus yang dapat merusak fungsi pancreas (Hardianto, 2020)

2.1.5 Manifestasi Klinis Diabetes Melitus

Berdasarkan informasi dari (P2PTM Kemenkes RI, 2019), gejala klinis yang muncul pada diabetes melitus antara lain adalah sebagai berikut:

1. Poliuri (Sering Buang Air Kecil)

Penderita diabetes melitus biasanya mengalami peningkatan frekuensi buang air kecil, terutama pada malam hari, yang dikenal sebagai poliuri. Menurut (Cahyaningrum et al., 2020) hal ini terjadi karena kadar gula darah

yang tinggi melebihi ambang ginjal, yaitu sekitar lebih dari 180 mg/dL. Ketika kadar glukosa darah melewati ambang ini, ginjal tidak mampu menyerap kembali seluruh glukosa sehingga sebagian glukosa dikeluarkan melalui urine. Untuk mengencerkan konsentrasi glukosa dalam urine, tubuh akan menarik air ke dalam urine, sehingga volume urine yang dikeluarkan menjadi sangat banyak. Pada kondisi normal, volume urine harian sekitar 1,5 liter, tetapi pada pasien DM yang tidak terkontrol, volume urine bisa meningkat hingga lima kali lipat (Lestari et al, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa ginjal sedang berupaya untuk membuang kelebihan glukosa dalam darah penderita diabetes melitus (P2PTM Kemenkes RI, 2019).

2. Polifagi (Cepat Merasa Lapar)

Menurut (Khusaini et al., 2020) penderita DM juga sering mengalami peningkatan nafsu makan yang berlebihan atau polifagi. Kondisi ini terjadi karena insulin yang berfungsi memasukkan glukosa ke dalam sel tubuh menjadi tidak efektif atau jumlahnya kurang. Akibatnya, sel-sel tubuh kekurangan glukosa sebagai sumber energi, sehingga energi yang dihasilkan menjadi berkurang. Kondisi ini menyebabkan penderita merasa lemas dan kurang bertenaga. Otak yang mendeteksi kekurangan energi ini kemudian memberikan sinyal lapar agar asupan makanan ditingkatkan, meskipun sebenarnya kadar gula darah sudah tinggi. Oleh karena itu, penderita diabetes sering merasa lapar terus-menerus meskipun sudah makan cukup (Lestari, L., et al, 2021).

3. Penurunan Berat Badan

Ketika tubuh tidak mampu menggunakan glukosa sebagai sumber energi karena kekurangan insulin atau resistensi insulin, tubuh akan beralih menggunakan lemak dan protein sebagai sumber energi alternatif. Proses ini menyebabkan penurunan berat badan yang signifikan pada penderita diabetes yang tidak terkontrol (Rias, et al., 2017).

4. Gejala Tambahan Akibat Komplikasi

Menurut Syahrizal et al. (2021) berbagai kondisi kulit pada pasien diabetes melitus dapat terjadi sebagai dampak langsung dari gangguan metabolik, seperti kadar glukosa darah (hiperglikemia) dan lemak darah (hiperlipidemia) yang tinggi. Selain itu, kerusakan yang berlangsung secara progresif pada pembuluh darah, sistem saraf, dan sistem imun turut memberikan pengaruh signifikan terhadap munculnya kelainan kulit. Menurunnya kekebalan tubuh bawaan pada penderita diabetes juga berperan penting dalam meningkatkan aktivitas jamur patogen yang memiliki tingkat virulensi tinggi, sehingga mikroorganisme tersebut lebih mudah menempel pada sel. Adanya gangguan sistem kekebalan yang disertai dengan neuropati menyebabkan menurunnya kemampuan kulit dalam melindungi diri dari infeksi patogen (Dewi et al., 2022).

5. Penyembuhan Luka Lambat

Kadar glukosa darah memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka pada penderita diabetes melitus. Menurut (Lede et al., 2018), semakin tinggi kadar gula darah, maka proses penyembuhan luka akan semakin lambat. Kelebihan glukosa yang mengelilingi arteri dan pembuluh darah

dapat menyebabkan kerusakan pada struktur pembuluh tersebut. Selain itu, diabetes juga dapat menghambat fungsi sel progenitor endotel (EPC), yaitu sel yang berperan dalam memperbaiki pembuluh darah di area luka, sehingga memperlambat proses pemulihan (P2PTM Kemenkes RI, 2019).

6. Terjadi Infeksi Jamur

Salah satu infeksi jamur yang umum terjadi pada penderita diabetes melitus adalah kandidiasis, yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans*. Kehadiran glukosa dalam urine (glukosuria) menjadi faktor risiko terjadinya infeksi, karena kadar glukosa yang tinggi menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan jamur. *Candida* juga memiliki kemampuan untuk memecah dan memanfaatkan berbagai jenis gula seperti glukosa, maltosa, galaktosa, laktosa, dan sukrosa di sekitarnya (Patricia et al., 2022). Jamur ini sebenarnya hidup secara normal di tubuh manusia, namun dalam kondisi tertentu seperti pada penderita diabetes, pertumbuhannya dapat meningkat secara berlebihan dan menimbulkan infeksi. Infeksi jamur ini umumnya menyerang area kulit yang lembap dan memiliki lipatan, seperti ketiak, bawah payudara, dan lipatan paha. Pada wanita, infeksi ini sering kali menyebabkan rasa gatal pada area genital disertai dengan keputihan (Saskia et al., 2015).

7. Sering Kelelahan dan Mudah Tersinggung

Menurut Kalra et al. (2018), penderita diabetes melitus cenderung lebih sering mengalami kelelahan. Tingkat kelelahan pada mereka bahkan bisa dua kali lebih tinggi dibandingkan orang tanpa diabetes, karena peningkatan kadar ion fosfat anorganik dan kalium yang terjadi pada pasien diabetes dapat

memicu rasa lelah. Rasa lelah ini juga dapat berdampak pada kondisi emosional, di mana penderita menjadi lebih mudah marah dan tersinggung (P2PTM Kemenkes RI, 2019).

8. Pandangan Kabur

Diabetes melitus termasuk jenis penyakit yang diduga mampu mempercepat penurunan ketajaman penglihatan, karena tingginya kadar gula darah dapat memengaruhi kejernihan lensa mata (Sudirman, 2020).

9. Kesemutan dan Mati Rasa

Menurut (Tofure et al., 2021), penderita diabetes melitus cenderung mengalami penurunan kadar vitamin B12, yang ditandai dengan gejala seperti kesemutan dan mati rasa pada tangan maupun kaki. Rasa kesemutan dan mati rasa tersebut, jika disertai dengan sensasi nyeri seperti terbakar atau pembengkakan, menunjukkan adanya kerusakan saraf akibat penyakit diabetes melitus (P2PTM Kemenkes RI, 2019).

2.1.6 Pemeriksaan Diagnostik Diabetes Melitus

Jika ditemukan gejala seperti peningkatan nafsu makan (polifagi), sering buang air kecil (poliuria), sering merasa haus (polidipsi), penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, serta beberapa gejala lain yang muncul bersamaan dengan adanya faktor risiko diabetes melitus, maka langkah selanjutnya adalah melakukan pemeriksaan kadar gula darah. Diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan kadar gula darah tersebut (Hardianto, 2020)

1. Gula darah puasa > 126 mg/dL

2. Gula darah 2 jam setelah makan (postpradial) > 200 mg/dL
3. Gula darah sewaktu > 200 mg/Dl
4. Pemeriksaan HbA1c > 6,5%

Tabel 2. 1 Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes Melitus

Kategori	HbA1c(%)	Glukosa darah puasa (mg/dl)	Gula plasma 2 jam setelah TTGO
- Pra-diabetes	<5,7	70-99	70-139
- Normal	5,7-6,4	100-125	140-199
- Diabetes	>6,5	>126	>200

Sumber : PERKENI 2021

2.1.7 Komplikasi Diabetes Mellitus

Ketika kadar gula dalam darah tetap tinggi dalam jangka waktu lama, hal ini dapat menimbulkan dampak serius pada pembuluh darah, sistem saraf, ginjal, mata, dan sistem kardiovaskular. Beberapa komplikasi yang dapat muncul meliputi stroke, serangan jantung, infeksi berat pada kaki (yang bisa menyebabkan gangren dan amputasi), gangguan fungsi seksual, serta gagal ginjal. Sekitar 10 hingga 15 tahun setelah seseorang didiagnosis diabetes melitus, risiko terjadinya berbagai komplikasi tersebut meningkat secara signifikan (P2PTM Kemenkes RI, 2019).

Komplikasi diabetes melitus terbagi menjadi dua, yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronis. Komplikasi kronis mencakup gangguan mikrovaskular dan makrovaskular. Kerusakan pada pembuluh darah merupakan ciri khas dari komplikasi diabetes dan dikenal sebagai angiopati perifer diabetik, atau secara medis disebut *Diabetic Peripheral Angiopathy (DPA)*. Makroangiopati (kerusakan pembuluh darah besar) biasanya

memunculkan gejala klinis seperti penyakit jantung iskemik, stroke, dan gangguan pembuluh darah perifer. Sementara itu, mikroangiopati (kerusakan pembuluh darah kecil) seringkali dimanifestasikan dalam bentuk retinopati, neuropati, dan nefropati (Putri, 2016).

Menurut (Muchtar et al., 2022), komplikasi diabetes juga dapat bersifat akut, yang muncul ketika kadar gula darah meningkat atau menurun secara drastis dalam waktu singkat. Misalnya, penurunan glukosa secara tajam dapat terjadi akibat pola makan yang terlalu ketat pada penderita diabetes. Perubahan kadar gula yang drastis seperti ini dapat memperburuk kondisi penderita. Sedangkan komplikasi kronis dapat menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah, yang berujung pada serangan jantung, gangguan ginjal, kerusakan saraf, dan penyakit serius lainnya.

1. Komplikasi Akut

a. Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah kondisi di mana kadar glukosa darah turun di bawah batas normal, umumnya didefinisikan sebagai kadar glukosa darah di bawah 50 mg/dL. Namun, gejala hipoglikemia dapat dirasakan pada kadar glukosa yang lebih tinggi atau bahkan lebih rendah tergantung pada kecepatan penurunan kadar glukosa tersebut. Hipoglikemia terjadi ketika pasokan glukosa dalam sirkulasi tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan tubuh, terutama akibat pemberian insulin yang berlebihan atau konsumsi makanan yang tidak memadai. Penyebab umum hipoglikemia termasuk melewati waktu

makan, aktivitas fisik yang lebih intens dari biasanya, atau overdosis insulin (dikenal sebagai syok insulin). Gejala hipoglikemia meliputi gemetar, berkeringat, pusing, kebingungan, hingga kehilangan kesadaran jika tidak segera ditangani (Papatheodorou et al., 2018). Insiden hipoglikemia pada penderita diabetes melitus tipe 2 jauh lebih rendah dibandingkan dengan penderita diabetes melitus tipe 1 (Rusdi, et al., 2020).

Hipoglikemia merupakan efek samping yang paling sering terjadi akibat penggunaan insulin dan obat golongan sulfonilurea dalam pengobatan diabetes melitus. Hal ini berkaitan dengan mekanisme kerja obat-obatan tersebut yang lebih berfokus pada pencegahan peningkatan kadar glukosa darah daripada penurunan kadar glukosa secara langsung. Hipoglikemia juga menjadi salah satu hambatan utama dalam mencapai kontrol glikemik jangka panjang yang optimal, serta dianggap sebagai komplikasi serius yang paling dihindari dalam terapi diabetes melitus (Graveling et al., 2022).

b. Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah kondisi di mana kadar glukosa darah meningkat melebihi batas normal karena asupan kalori yang melebihi kemampuan insulin yang tersedia atau penggunaan glukosa oleh tubuh yang terganggu. Penyebab utama hiperglikemia sering kali adalah konsumsi makanan yang lebih banyak dari rencana diet yang dianjurkan, serta stres fisik atau emosional. Stres memicu pelepasan

hormon-hormon seperti epinefrin, kortisol, hormon pertumbuhan, dan glukagon, yang semuanya berperan meningkatkan kadar glukosa darah dengan cara meningkatkan produksi glukosa oleh hati dan menghambat penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh (Papatheodorou et al., 2018).

c. Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS)

Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) merupakan istilah yang kini digunakan sebagai pengganti KHH (Koma Hiperosmolar Hiperglikemik) dan HHNK (Hiperglikemik Hiperosmolar Non-Ketotik), yang merupakan komplikasi akut pada penderita diabetes melitus (Linggabudi et al., 2022). Status hiperglikemik hiperosmolar (SHH) merupakan salah satu bentuk komplikasi diabetes melitus yang paling parah, ditandai oleh kadar glukosa darah yang sangat tinggi, peningkatan osmolaritas serum, serta dehidrasi yang berlangsung lama tanpa adanya ketoasidosis diabetik. Dalam kondisi ini, penanganan segera sangat diperlukan untuk mengembalikan kestabilan hemodinamik pada pasien diabetes (Tersinanda et al., 2020).

d. Ketoasidosis Diabetik (DKA)

Menurut (Wardhani et al., 2016), ketoasidosis diabetik (DKA) pada penderita diabetes melitus terjadi akibat peningkatan kadar glukosa darah, adanya keton dalam urine (ketonuria), dan hasil analisis gas darah (AGD) yang menunjukkan kondisi asidosis metabolik. DKA ditandai dengan hiperglikemia, asidosis metabolik, serta peningkatan konsentrasi badan keton dalam darah maupun urine.

Kondisi ini dapat muncul karena tubuh tidak mampu memproduksi insulin. Kekurangan insulin menyebabkan lemak dipecah menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Asam lemak bebas kemudian diproses di hati menjadi badan keton. Karena badan keton bersifat asam, penumpukannya dalam aliran darah dapat menyebabkan terjadinya ketoasidosis diabetik (Rinawati et al., 2020)

2. Komplikasi Kronis

a. Penyakit Kardiovaskuler

Penderita diabetes melitus cenderung mengalami percepatan proses aterosklerosis, yang meningkatkan risiko terkena penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung koroner. Kondisi ini sering diperburuk oleh adanya penyakit penyerta lain yang turut memperbesar risiko kardiovaskular, seperti hipertensi, gangguan ginjal kronis, dan dislipidemia (Debbyousha et al., 2019). Semakin rendah kadar glukosa darah acak pada penderita diabetes melitus, maka semakin kecil pula kemungkinan mereka mengalami penyakit kardiovaskular (Putri, 2020).

b. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi yang umum terjadi pada pasien diabetes melitus. Kondisi ini didefinisikan sebagai suatu sindrom klinis yang ditandai dengan adanya albuminuria persisten, yaitu lebih dari 300 mg per 24 jam, yang terdeteksi minimal dua kali dalam periode 3 hingga 6 bulan (Putri et al., 2015). Diagnosis

nefropati diabetik dapat didasarkan pada perubahan struktural dan fungsional khas yang terjadi pada ginjal akibat dampak diabetes melitus, baik pada tipe 1 maupun tipe 2. Perubahan tersebut menimbulkan gejala klinis seperti tekanan darah tinggi, adanya protein dalam urine (proteinuria), serta penurunan fungsi ginjal secara bertahap (Syurma et al., 2021).

c. Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik adalah komplikasi serius dari diabetes melitus yang memengaruhi mata. Ini merupakan penyebab utama kebutaan permanen pada penderita diabetes. Kondisi ini cenderung berkembang seiring dengan durasi penderitaan diabetes; semakin lama seseorang mengidap diabetes, semakin tinggi pula risiko terjadinya retinopati. Retinopati diabetik ditandai oleh gangguan pada pembuluh darah di retina. Gangguan ini bisa berupa kebocoran atau sumbatan. Pada tahapan selanjutnya, dapat terbentuk pembuluh darah abnormal yang sangat rapuh, yang kemudian bisa menyebabkan perdarahan dan berbagai komplikasi merugikan lainnya bagi penderita diabetes melitus (Saiyar et al., 2017).

Hiperglikemia dalam darah dapat menyebabkan kerusakan pada sel endotel. Selain itu, hilangnya perisit dan penebalan membran basal pembuluh darah dapat memicu penyumbatan kapiler serta iskemia pembuluh darah. Kondisi ini berkontribusi terhadap gangguan fungsi endotel sebagai penghalang antara darah dan retina, yang pada akhirnya

dapat menyebabkan pembengkakan (edema) pada retina (Yusran et al., 2017).

d. Neuropati Diabetik

Menurut (Rachmantoko et al., 2021), neuropati diabetik merupakan kondisi yang kompleks dan beragam, mencakup gangguan fungsi saraf sensorimotor perifer serta sistem saraf otonom. Kerusakan pada mielin atau akson akan mengganggu proses penghantaran impuls pada saraf tepi (Mardastuti et al., 2016). Neuropati diabetik adalah bentuk nyeri neuropatik yang umum dialami oleh penderita diabetes melitus akibat gangguan pada sistem saraf pusat maupun perifer. Semakin lama seseorang menderita diabetes, semakin besar risiko terkena neuropati ini. Hiperglikemia yang berlangsung terus-menerus dapat memicu komplikasi berupa makroangiopati dan mikroangiopati, di mana mikroangiopati menjadi faktor awal yang memicu timbulnya neuropati diabetik (Balgis et al., 2022).

e. Ulkus dan Gangren

Kaki diabetik adalah kondisi di mana jaringan tubuh penderita diabetes melitus mengalami infeksi akibat masuknya mikroorganisme yang kemudian memicu respon peradangan. Beberapa faktor yang dapat memicu terjadinya kaki diabetik meliputi gangguan pada pembuluh darah (vaskulopati), kerusakan saraf (neuropati), gangguan sistem imun (immunopati), serta kelainan biomekanik pada kaki. Kondisi ini berkaitan dengan meningkatnya risiko luka pada penderita

diabetes akibat berkurangnya sensasi (sensibilitas) dan menurunnya aliran darah ke tungkai (Dinata et al., 2021).

Ulkus diabetikum adalah luka terbuka yang terjadi akibat gangguan sirkulasi darah dan infeksi pada jaringan tubuh, terutama di kaki. Gangren merupakan kondisi lanjutan di mana sebagian jaringan tubuh mengalami kematian karena pasokan darah yang tidak memadai. Pada penderita diabetes, gangren sering terjadi akibat kombinasi neuropati yang menyebabkan hilangnya sensasi nyeri dan gangguan sirkulasi darah yang memperlambat penyembuhan luka. Jika tidak ditangani dengan tepat, gangren dapat menyebabkan amputasi dan komplikasi serius lainnya (Purwanti et al., 2016)

2.2 Ulkus Diabetikum

2.2.1 Definisi

Menurut *International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)* mendefinisikan ulkus diabetikum sebagai serangkaian gejala sekunder akibat diabetes melitus, seperti kulit yang pecah-pecah, ulserasi, infeksi, neuropati, atau penyakit arteri perifer yang menyebabkan kerusakan jaringan pada kaki dan akhirnya membentuk lesi pada sebagian atau seluruh bagian kaki (Van Netten et al., 2024). Ulkus diabetikum merupakan luka terbuka pada permukaan kulit yang timbul akibat komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati, sehingga terjadi insufisiensi vaskular dan neuropati. Pada kondisi yang lebih lanjut, luka dapat terjadi tanpa disadari oleh pasien karena hilangnya sensasi, sehingga luka tersebut mudah terinfeksi oleh bakteri aerob

maupun anaerob (Marissa et al., 2017)

2.2.2 Epidemiologi Ulkus Diabetikum

International Diabetes Federation (IDF) memproyeksikan bahwa jumlah penderita diabetes melitus (DM) di Indonesia akan meningkat dari 9,1 juta orang pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta orang pada tahun 2035. Persentase penderita DM di Indonesia pada kelompok usia ≥ 15 tahun mencapai 6,9%, dengan estimasi jumlah absolut sekitar 12 juta jiwa. Diperkirakan hampir 50% penderita diabetes mengalami ulkus kaki diabetik, dengan angka kematian berkisar antara 8% hingga 35%, dan sekitar 15% hingga 30% di antaranya menjalani amputasi (Riskesdas, 2018).

2.2.3 Mekanisme Patogenesis Ulkus Diabetikum

Ulkus diabetikum disebabkan oleh tiga faktor utama yang dikenal sebagai tiga trias kritis ulkus diabetikum, yaitu iskemia, neuropati, dan infeksi. Penderita diabetes melitus sering mengalami kelainan vaskular berupa iskemia. Iskemia muncul karena proses makroangiopati dan penurunan sirkulasi jaringan yang mengakibatkan berkurangnya atau hilangnya denyut nadi arteri *dorsalis pedis*, *arteri tibialis*, dan *arteri poplitea*. Akibatnya, kaki menjadi atrofi, dingin, dan kuku menebal. Penebalan arteri di kaki mengurangi suplai darah, menimbulkan kesemutan dan rasa tidak nyaman. Jika berlangsung lama, hal ini dapat menyebabkan kematian jaringan yang menjadi penyebab timbulnya ulkus diabetikum (Kartika, 2017)

Hiperglikemia menyebabkan produksi enzim aldosa reduktase yang

selanjutnya merangsang sel untuk memproduksi sorbitol. Akumulasi sorbitol dalam jaringan saraf dapat menimbulkan komplikasi kronis berupa neuropati perifer yang meliputi neuropati sensorik, motorik, dan. Neuropati motorik menimbulkan gangguan fungsi tubuh dalam mengoordinasikan gerakan, yang dalam jangka panjang dapat menyebabkan deformitas kaki, seperti kaki Charcot, jari kaki martil, dan jari kaki cakar. Kondisi ini selanjutnya dapat mengakibatkan atrofi otot pada kaki serta tekanan berulang yang berpotensi menyebabkan ulkus diabetikum bahkan osteomielitis. Neuropati sensorik menyebabkan kerusakan saraf sensorik di ekstremitas sehingga menurunkan sensasi nyeri. Neuropati otonom ditandai dengan kulit kering, tidak mengeluarkan keringat, serta peningkatan pengisian kapiler sekunder akibat pintasan arteriovenosus kulit, sehingga kaki menjadi rentan terhadap trauma (Noor et al., 2015)

Gangguan sistem imun pada penderita DM menyebabkan infeksi lebih mudah terjadi. Kondisi hiperglikemia mengakibatkan penurunan fungsi pertahanan tubuh, termasuk kerusakan fungsi leukosit dan perubahan morfologi makrofag. Selain itu, bakteri lebih mudah tumbuh dan berkembang pada kadar gula darah yang tinggi. Penurunan proses penyembuhan luka normal terjadi akibat keadaan peradangan kronis yang disebabkan oleh menurunnya kemotaksis faktor pertumbuhan, sitokin, serta kelebihan *metalloproteinase* (Pitocco et al., 2019)

2.2.4 Klasifikasi dan Stadium Ulkus Diabetikum

1. Klasifikasi Megit-wagner

Pada pasien diabetes, sekitar 25% berisiko mengalami ulkus diabetikum, yang dalam kondisi parah dapat berujung pada amputasi. Klasifikasi ulkus diabetikum penting untuk menentukan kondisi luka dan terapi yang tepat. Salah satu sistem klasifikasi yang umum digunakan adalah kriteria Meggitt-Wagner, yang mengklasifikasikan ulkus dalam grade 0 hingga 5. Sistem ini efektif sebagai pedoman penatalaksanaan, karena mempertimbangkan kedalaman ulkus dan memprediksi risiko osteomyelitis (Nisak, 2021)



Gambar 2. 1 Klasifikasi Luka menurut Megit-wagner

Tabel 2. 2 Klasifikasi Megit-Wagner

Derajat	Karakteristik
0	Hanya nyeri pada kaki
1	Ulkus di permukaan kulit
2	Ulkus lebih dalam, ketebalan penuh
3	Ulkus sudah melibatkan tulang atau osteomyelitis
4	Ganggren pada Sebagian kaki
5	Ganggren pada semua kaki atau terjadi perluasan

Sumber : PERKENI 2021

2. Derajat Infeksi Pada Kaki Diabetes

Tabel 2. 3 Derajat Infeksi Pada Kaki Diabetes

Nilai	Indeks pergelangan kaki brakialis
1	Tidak ada gejala atau tanda infeksi
2	Terdapat infeksi, setidaknya ada 2 gejala berikut : - Teraba hangat disekitar luka - Eritema > 0,5 sampai < 2 cm di sekitar ulkus - Nyeri tekan atau nyeri lokal - Indursi/bengkak lokal - Secret purelen
3	Eritema >2cm serta satu dari temuan: : - Infeksi yang menyerang jaringan dibawah kulit atau jaringan subkutan - o Dasar luka sudah menembus lapisan lemak subkutan, otot, atau tendon. - o Warna merah gelap, keunguan, atau kebiruan. Kadang disertai kulit mengilap atau keabu-abuan (tanda nekrosis jaringan subkutan) - o Tampak undermining (rongga di bawah kulit) -Tidak ada respon inflamasi sistemik
4	Jika terdapat tanda-tanda <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> yang dimanifestasikan oleh dua atau lebih hal berikut: - Suhu >39°C atau <36°C - Detak jantung > 90 kali/menit - Frekuensi Napas>20 kali/menit - PaCO₂ <32mm Hg, - Leukosit >12.000 atau < 4000 cu/mm. - Limfosit imatur >10%

Sumber : PERKENI 2021

2.2.5 Dampak Ulkus Diabetikum terhadap Kualitas Hidup

Ulkus diabetikum merupakan salah satu komplikasi kronis yang sering dialami oleh penderita diabetes mellitus dan memiliki dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Luka kronik ini biasanya terjadi di bawah

pergelangan kaki dan menyebabkan keterbatasan aktivitas fisik akibat nyeri dan disabilitas yang menyertainya. Kondisi ini tidak hanya mempengaruhi aspek fisik, tetapi juga berimbas pada kondisi psikologis, sosial, dan ekonomi pasien (Andari et al., 2020). Penurunan kualitas hidup pada penderita ulkus diabetikum berkaitan erat dengan keterbatasan dalam melakukan aktivitas sehari-hari, nyeri yang terus-menerus, serta gangguan mobilitas yang menghambat produktivitas dan interaksi sosial. Selain itu, durasi ulkus yang lama dan proses penyembuhan yang berkepanjangan menyebabkan pasien mengalami rasa jenuh, stres, dan kecemasan yang memperburuk kondisi psikologis mereka. Faktor psikologis seperti kecemasan dan ketakutan akan amputasi juga sering muncul, menimbulkan rasa malu, rendah diri, dan depresi yang semakin menurunkan kualitas hidup (Sari, 2023).

Penelitian yang dilakukan oleh Setiawan et al., (2020) di Rumah Sakit Daerah A. Dadi Tjokrodipo pada November 2019 menunjukkan bahwa penderita ulkus diabetikum mengalami berbagai masalah psikologis seperti kekhawatiran terhadap luka yang lama tidak sembuh, biaya pengobatan yang tinggi, dan ketakutan akan amputasi. Selain itu, pasien juga mengalami nyeri yang mengganggu aktivitas berjalan dan rasa malu terhadap kondisi lukanya, yang secara keseluruhan menurunkan kualitas hidup mereka. neuropati sensorik mengakibatkan hilangnya sensasi sehingga pasien tidak merasakan trauma yang terus-menerus terjadi pada kaki. Selain itu, neuropati otonom menyebabkan pengeringan kulit yang juga memperburuk kondisi kulit dan meningkatkan risiko luka. Trauma pada kalus yang terus berulang dapat

menyebabkan perdarahan subkutan, yang akhirnya terkikis dan membentuk ulkus diabetikum (Cahyaningtyas et al., 2022)

Pada pasien diabetes mellitus, selain neuropati, terjadi juga aterosklerosis parah pada pembuluh darah kecil di tungkai dan kaki. Kondisi ini menyebabkan gangguan vaskular atau penyakit arteri perifer (PAD), sehingga aliran darah ke area luka menjadi sangat terbatas. Kekurangan suplai darah ini menghambat proses penyembuhan luka, menyebabkan nekrosis jaringan dan gangren. Kondisi iskemia ini memperparah infeksi pada ulkus diabetikum (Cahyaningtyas et al., 2022).

Patogenesis infeksi pada ulkus diabetikum dimulai dari luka terbuka yang menjadi pintu masuk bagi mikroorganisme. Karena ulkus terjadi pada area dengan suplai darah yang buruk dan gangguan imun akibat diabetes, infeksi mudah berkembang dan menyebar ke jaringan lunak di sekitarnya. Infeksi dapat menyebar melalui berbagai kompartemen jaringan kaki dan bahkan menembus ke tulang, menyebabkan osteomielitis. Infeksi yang tidak tertangani dengan baik akan memperburuk kerusakan jaringan, memperlambat penyembuhan, dan meningkatkan risiko gangren yang akhirnya dapat memicu amputasi (Tarwoto et al., 2015).

Neuropati yang menyebabkan hilangnya sensasi nyeri membuat tidak menyadari luka atau infeksi yang berkembang. Kombinasi neuropati, iskemia, dan infeksi ini membentuk siklus patogenetik yang memperparah kondisi ulkus diabetikum dan meningkatkan kemungkinan amputasi sebagai tindakan terakhir untuk mencegah penyebaran infeksi ke bagian tubuh yang

lebih luas (Tarwoto et al., 2015)

2.2.6 Patogen yang Sering Ditemukan pada Infeksi Ulkus Diabetikum

Dalam penelitiannya, Fitria et al., (2017) melakukan kultur bakteri pada ulkus diabetikum menggunakan metode cawan gores dan berhasil mengidentifikasi enam jenis bakteri yang umum ditemukan pada luka tersebut. Jenis bakteri Infeksi ulkus diabetikum umumnya disebabkan oleh kombinasi bakteri gram-positif dan gram-negatif, dengan dominasi *Staphylococcus sp.*, *Klebsiella sp.*, dan *Proteus sp.* Bakteri-bakteri ini berasal dari flora normal tubuh yang menjadi patogen ketika luka terbuka dan sistem imun terganggu akibat diabetes. Variasi bakteri dan resistensi antibiotik menuntut penanganan yang tepat berdasarkan hasil kultur dan uji sensitivitas.

Jenis Bakteri Penyebab Infeksi Ulkus Diabetikum Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh (Fitria et al., 2017) antara lain :

1. Bakteri Gram-positif:

a) *Staphylococcus sp.*

Merupakan bakteri yang paling sering ditemukan pada ulkus diabetikum. Dalam penelitian Abidah Nur (2016), *Staphylococcus sp.* ditemukan pada 92,9% kasus. Jenis yang sering ditemukan meliputi *Staphylococcus aureus* dan *Staphylococcus epidermidis*. Bakteri ini umumnya flora normal kulit yang dapat menyebabkan infeksi saat kulit terluka.

b) *Streptococcus sp.*

Juga sering ditemukan pada ulkus diabetikum, terutama pada infeksi

superfisial.

2. Bakteri Gram-negatif:

a) *Klebsiella sp.*

Ditemukan pada 75,4% kasus ulkus diabetikum dalam penelitian Abidah Nur (2016). *Klebsiella* termasuk bakteri yang sering menunjukkan resistensi terhadap beberapa antibiotik.

b) *Proteus sp.*

Ditemukan pada 73,7% kasus. *Proteus mirabilis* adalah salah satu spesies yang umum ditemukan dan merupakan flora normal saluran cerna yang dapat menjadi patogen pada luka.

c) *Shigella sp.*

Ditemukan pada 68,4% kasus, juga berasal dari flora usus yang dapat menginfeksi luka.

d) *Escherichia coli (E. coli) sp.*

Ditemukan pada 42,1% kasus. *E. coli* merupakan flora normal usus, namun kelebihan koloninya dapat menyebabkan infeksi.

e) *Pseudomonas sp.*

Ditemukan pada 10,5% kasus. *Pseudomonas aeruginosa* sering ditemukan pada luka superfisial dan dikenal sebagai bakteri oportunistik yang sulit diatasi karena resistensi antibiotik.

2.2.7 Manifestasi Klinis Ulkus Diabetikum

Pasien dengan ulkus diabetikum sering menunjukkan kelainan pada kaki, terutama di daerah telapak kaki (*plantar*). Kelainan ini dapat berupa

perubahan bentuk kaki atau deformitas. Selain itu, pasien biasanya mengalami gangguan keseimbangan saat berjalan. Kulit kaki sering kali kering dan terdapat *fisura* (retakan) pada permukaannya. Pada area yang mendapat tekanan, sering ditemukan *kalus* (penebalan kulit). Meskipun tekanan pada nadi kaki mungkin masih normal, luka yang muncul biasanya dalam dan berlubang (Zubir et al., 2024)

Di sekitar luka, kulit dapat mengalami peradangan seperti selulitis. Sensasi nyeri pada kaki sering berkurang atau bahkan hilang, yang disebabkan oleh kerusakan saraf (*neuropati*). Kondisi ini juga dapat disertai dengan *serosis* (penebalan jaringan parut), *hiperkeratosis* (penebalan kulit di sekitar luka), dan *anhidrosis* (berkurangnya produksi keringat). Luka biasanya mengeluarkan *eksudat* (cairan luka) dan tampak berwarna merah akibat peradangan (Zubir et al., 2024).

2.2.8 Dampak Infeksi Luka terhadap Pasien Ulkus Diabetikum

Menurut penelitian (Hariftyani et al., 2021), ulkus kaki diabetikum (DFU) yang mengalami infeksi menjadi titik awal munculnya komplikasi sistemik yang serius. Infeksi ini dapat memicu sejumlah dampak klinis yang berat, di antaranya:

1. Risiko Sepsis

Menurut *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* dan *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, sepsis didefinisikan sebagai kondisi yang timbul akibat respons tubuh yang tidak terkontrol terhadap infeksi, sehingga menyebabkan disfungsi organ yang mengancam jiwa.

Sepsis merupakan kondisi serius di mana bakteri menyebar ke seluruh tubuh melalui aliran darah, menyebabkan infeksi berat yang dapat mengakibatkan kegagalan fungsi organ dan berpotensi berujung pada kematian (Singer et al., 2016).

2. Debridemen

Debridemen adalah penghapusan jaringan mati (nekrotik), terkontaminasi atau terinfeksi atau benda asing dari lesi atau jaringan di sekitar lesi (Kursad et al, 2018). Pada pasien dengan ulkus diabetikum, jaringan nekrotik yang tidak segera diangkat dapat menjadi tempat berkembang biaknya mikroorganisme patogen, sehingga meningkatkan infeksi sistemik seperti sepsis. Selain itu, keberadaan jaringan mati dapat menghambat pertumbuhan jaringan granulasi yang sehat dan memperlambat epitelisasi luka. Debridemen dapat dilakukan melalui berbagai metode, antara lain secara bedah (*surgical*), mekanik, enzimatik, atau autolitik, tergantung pada kondisi luka dan pertimbangan klinis (Hariftyani et al., 2021).

3. Amputasi

Amputasi adalah tindakan medis berupa pemotongan sebagian atau seluruh anggota tubuh, seperti jari, tangan, lengan, kaki, atau tungkai, yang dilakukan secara bedah dengan tujuan mengangkat jaringan yang sudah tidak dapat dipertahankan karena trauma, infeksi berat, gangren, atau penyakit kronis seperti diabetes mellitus (Syaifuddin, 2023). Menurut penelitian Hariftyani et al., (2021) amputasi ekstremitas bawah merupakan salah satu intervensi

bedah yang paling sering dilakukan pada pasien ulkus kaki diabetikum dengan tingkat keparahan tinggi. Jenis amputasi yang sering dilakukan meliputi amputasi mayor (di atas atau di bawah lutut) dan amputasi minor (pada jari kaki), dengan mayoritas kasus terjadi pada pasien yang juga mengalami anemia dan infeksi berat seperti sepsis.

2.3 Kadar Glukosa Darah

2.3.1 Definisi

Glukosa darah adalah jenis gula yang terdapat dalam darah, yang berasal dari karbohidrat yang dikonsumsi melalui makanan dan disimpan dalam bentuk glikogen di hati serta otot rangka. Glukosa ini berperan sebagai sumber energi utama bagi tubuh dan berbagai jaringan yang ada di dalamnya. Glukosa darah merupakan parameter penting untuk mendiagnosis diabetes mellitus. Kadar glukosa darah dalam kondisi normal berada pada rentang 70-110 mg/dL. Untuk serum dan plasma, nilai normal kadar glukosa adalah antara 75-115 mg/dL. Sedangkan kadar gula darah dua jam setelah makan (*postprandial*) sebaiknya di bawah 140 mg/dL, dan kadar gula darah sewaktu juga idealnya kurang dari 140 mg/dL. (Subiyono et al., 2016).

Kadar glukosa darah terbagi menjadi dua kondisi utama, yaitu hiperglikemia dan hipoglikemia. Hiperglikemia terjadi akibat konsumsi karbohidrat dan glukosa yang berlebihan. Gejala yang muncul pada hiperglikemia meliputi rasa haus yang meningkat, sakit kepala, kesulitan berkonsentrasi, penglihatan kabur, sering buang air kecil, kelelahan,

kelemahan, serta penurunan berat badan. Sebaliknya, hipoglikemia disebabkan oleh asupan karbohidrat dan glukosa yang kurang. Tanda-tanda hipoglikemia antara lain gangguan kesadaran, gangguan penglihatan, gangguan daya ingat, keringat berlebih, tremor, detak jantung cepat (*palpitasi dan takikardia*), kegelisahan, kulit pucat, rasa dingin, gugup, dan rasa lapar.

2.3.2 Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) tahun 2020, pemeriksaan kadar glukosa darah dibedakan menjadi tiga jenis, yaitu:

1. Kadar Glukosa Darah Antepreandial

Pemeriksaan kadar glukosa darah antepreandial dilakukan setelah pasien berpuasa minimal selama 8-10 jam tanpa mengonsumsi makanan. Pemeriksaan ini dianggap lebih efektif karena pengambilan darah dilakukan saat pasien tidak mengonsumsi makanan yang dapat memengaruhi metabolisme tubuh, sehingga hasil kadar glukosa darah yang diperoleh lebih akurat (Fahmiah et al., 2016).

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2019, batas normal kadar glukosa darah antepreandial adalah tidak melebihi atau kurang dari 126 mg/dL. Apabila kadar glukosa darah melebihi batas tersebut, maka seseorang dapat didiagnosis mengalami diabetes melitus. Selain itu, menurut Perhimpunan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) tahun 2019, kadar glukosa darah antepreandial diklasifikasikan menjadi tiga kategori, yaitu:

- a. Normal: 80-109 mg/dL
- b. Sedang: 110-125 mg/dL

c. Buruk: ≥ 126 mg/dL

2. Kadar Glukosa Darah Postprandial

Pemeriksaan glukosa darah 2 jam postprandial (GD2PP) dilakukan dua jam setelah pasien menyelesaikan makan. Pasien diminta untuk makan seperti biasa, kemudian kadar glukosa darah diperiksa setelah dua jam. Menurut WHO (2019), batas normal kadar glukosa darah 2 jam postprandial adalah tidak melebihi 200 mg/dL. PERKENI (2019) membagi kadar glukosa darah 2 jam postprandial menjadi tiga kategori, yaitu:

a. Normal: 80-139 mg/dL

b. Sedang: 140-199 mg/dL

c. Buruk: ≥ 200 mg/dL

3. Kadar Glukosa Darah Acak

Pemeriksaan kadar glukosa darah acak atau kasual dapat dilakukan kapan saja tanpa harus berpuasa atau mengatur waktu makan, berbeda dengan pemeriksaan glukosa darah puasa atau 2 jam postprandial. Pemeriksaan ini dapat dilakukan melalui plasma vena atau darah kapiler. Batas normal kadar glukosa darah acak menurut WHO (2019) adalah tidak melebihi 200 mg/dL. PERKENI (2019) mengelompokkan status kadar glukosa darah acak menjadi tiga kategori, yaitu:

a. Normal: 80-139 mg/dL

b. Sedang: 140-199 mg/dL

c. Buruk: ≥ 200 mg/dL

2.3.3 Efek Hiperglikemia terhadap Sistem Imun

Sistem imun memiliki peran penting dalam perkembangan diabetes mellitus tipe 2. Berbagai penelitian menyoroti dampak abnormalitas produksi dan diferensiasi sistem imun terhadap penyakit ini. Pada individu dengan obesitas dan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), terjadi perubahan pada proliferasi sel T dan makrofag, serta penurunan fungsi sel NK dan sel B, yang mencerminkan adanya gangguan pada imunitas bawaan (innate) dan adaptif. Perubahan fungsi kedua jenis imunitas ini berkontribusi terhadap progresivitas diabetes mellitus (Zhou et al., 2018).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa sistem imun memiliki peran dalam perkembangan resistensi insulin, terutama pada pasien yang mengalami trauma. Interaksi antara imunitas bawaan dan trauma yang menimbulkan kondisi hipermetabolik mengindikasikan adanya hubungan antara imunitas bawaan dan hiperglikemia. Kondisi traumatik yang menyebabkan hipermetabolisme dapat mengganggu metabolisme glukosa dan memicu terjadinya hiperglikemia. Perubahan dalam regulasi glukosa dan insulin ini berdampak pada fungsi imunitas seluler, khususnya imunitas bawaan (Xiu et al., 2014) . Secara umum, hiperglikemia memberikan pengaruh terhadap sistem imun, antara lain pada sel monosit dengan meningkatkan produksi sitokin serta memengaruhi regulasi adhesi, migrasi, dan transmigrasi. Pada sel makrofag, hiperglikemia memicu peningkatan proliferasi, produksi sitokin, dan fagositosis dalam respon in vitro terhadap

LPS, meskipun juga dapat menghambat sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF α dan IL-6 secara *ex vivo*. Selain itu, pada sel neutrofil, hiperglikemia menghambat fungsi seperti degranulasi dan menurunkan regulasi produksi myeloperoksidase (MPO). Sementara itu, pada sel T, hiperglikemia menekan proliferasi sel T di kulit dan menghambat infiltrasi neutrofil ke jaringan (Nuryani, 2022).

Respons inflamasi yang muncul akibat tingginya kadar glukosa darah, serta mediator inflamasi yang dihasilkan oleh jaringan lemak dan makrofag, berkontribusi pada inflamasi kronis. Kondisi ini merusak sel beta pankreas, menyebabkan insufisiensi produksi insulin, dan memicu hiperglikemia. Hiperglikemia pada pasien diabetes menyebabkan disfungsi respons sistem imun, sehingga tubuh gagal mengendalikan penyebaran patogen. Akibatnya, pasien diabetes menjadi sangat rentan terhadap infeksi (Berbudi et al., 2020)

2.3.4 Hubungan Kadar Glukosa Darah dan Infeksi Luka Pada Pasien Ulkus Diabetikum

Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol, terutama yang mencapai ≥ 200 mg/dl, menciptakan lingkungan yang subur untuk perkembangan bakteri patogen anaerob karena plasma darah penderita diabetes memiliki viskositas tinggi, yang memperlambat aliran darah dan mengurangi suplai oksigen ke jaringan. Kondisi ini sangat mendukung terjadinya ulkus kaki diabetik pada penderita dengan kadar glukosa darah tinggi. Sebaliknya, pasien dengan kadar glukosa darah < 200 mg/dl cenderung memiliki risiko rendah mengalami ulkus kaki diabetik, dengan hanya ditemukan ulserasi

superfisial (derajat 1). Temuan ini menegaskan bahwa semakin tinggi kadar glukosa darah, semakin tinggi pula derajat ulkus kaki diabetik yang dialami, mengindikasikan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan komplikasi luka (Veranita et al., 2016).

2.4 Limfosit

2.4.1 Definisi Limfosit

Limfosit adalah salah satu jenis sel darah putih (*leukosit*) yang paling banyak ditemukan dalam sirkulasi darah setelah neutrofil. Sel ini memiliki ukuran yang relatif kecil, dengan diameter berkisar antara 7 hingga 20 mikrometer. Sitoplasma limfosit tampak tipis dan berwarna biru muda pucat, sementara pada beberapa limfosit, ditemukan butiran azurofilik berwarna merah muda hingga ungu. Pada orang sehat, limfosit menyusun sekitar 20-25% dari total leukosit dalam darah (Sa'Adah, 2018).

Limfosit memiliki inti sel (*nukleus*) yang berbentuk bulat atau oval, kadang-kadang terdapat celah di bagian nukleus. Pada limfosit kecil, sitoplasma sangat sedikit, namun jumlahnya akan bertambah seiring dengan bertambahnya ukuran limfosit (Mescher, 2017). Selain itu, beberapa limfosit memperlihatkan zona terang di sekitar inti (zona perinuklear atau halo), serta kadang terlihat area bening kecil di satu sisi nukleus. Dengan mikroskop elektron, tampak poliribosom yang menonjol, yang berperan penting dalam sintesis protein. Poliribosom ini memungkinkan limfosit memproduksi berbagai sitokin dan imunoglobulin, yang sangat penting dalam respon imun

tubuh (Orakpoghenor et al., 2019).

Limfosit terbentuk dari sel induk limfoid yang berada di sumsum tulang dan organ seperti limpa (*spleen*). Setelah terbentuk, limfosit akan beredar dalam darah, kemudian bermigrasi ke jaringan limfoid seperti kelenjar getah bening, limpa, tonsil, serta jaringan limfoid yang berasosiasi dengan selaput lendir (*mucosa-associated lymphoid tissue/MALT*). Di jaringan ini, limfosit menjalankan fungsi utamanya dalam sistem imun, yaitu mengenali dan melawan pathogen (Sa'Adah, 2018). Beberapa sel limfosit memiliki zona perinuklear yang jelas berbentuk seperti cincin terang (halo) di sekitar inti sel, serta kadang terlihat area bening kecil di salah satu sisi inti. Ciri khas limfosit lainnya adalah adanya poliribosom, yang dapat diamati dengan mikroskop elektron. Ribosom ini berperan penting dalam proses sintesis protein, yang memungkinkan limfosit memproduksi berbagai jenis sitokin dan imunoglobulin dalam jumlah besar (Orakpoghenor et al, 2019).

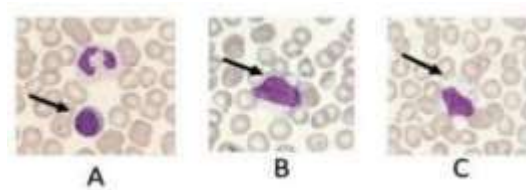
Limfosit menjalankan fungsinya di berbagai jaringan tubuh seperti kelenjar getah bening, limpa, tonsil, serta jaringan limfoid yang terletak di sekitar selaput lendir. Sel-sel limfosit ini beredar melalui aliran darah, lalu bermigrasi ke jaringan limfoid dan selanjutnya masuk ke saluran limfatik, di mana terbentuk cairan bening yang disebut getah bening. Getah bening ini kemudian dialirkan ke saluran toraks dan akhirnya kembali ke sirkulasi darah. Proses perpindahan limfosit secara terus-menerus antara jaringan limfatik dan aliran darah dikenal sebagai resirkulasi limfosit (Antari, 2017).

2.4.2 Fungsi Limfosit dalam Sistem Imun

Secara fungsional, limfosit merupakan bagian penting dari sistem imun adaptif, yang bertugas mengenali dan melawan molekul asing secara spesifik serta mengingat molekul tersebut untuk menghadapi serangan di masa depan. Limfosit berasal dari sel progenitor limfoid dan berperan dalam memediasi reaksi imun yang spesifik terhadap antigen. Sistem imun adaptif bekerja bersama dengan sistem imun bawaan untuk melindungi tubuh dari organisme asing. Ketika antigen masuk ke dalam tubuh, antigen tersebut akan diambil dan dicerna oleh sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cell/APC*). Sel APC kemudian menampilkan fragmen antigen pada permukaannya dengan molekul *Major Histocompatibility Complex* kelas II (MHC II). Limfosit kemudian mengenali antigen yang dipresentasikan ini dan diaktifkan menjadi sel imun fungsional (Prakoeswa, 2020).

Komponen imun adaptif seperti limfosit akan berinteraksi dengan antigen yang telah dilekatkan dengan MHC II dan menjadi sel imun fungsional. Sistem imun adaptif terdiri dari dua jenis utama sel, yaitu sel B dan sel T. Sel B berperan dalam imun humoral dengan menghasilkan antibodi, sedangkan sel T berfungsi dalam imun seluler, termasuk dalam proses penolakan transplantasi (*graft rejection*) dan pengendalian infeksi virus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sel T, yang berasal dari timus, tidak menghasilkan antibodi. Saat sel T helper berinteraksi dengan antigen, sel ini akan mengeluarkan sitokin yang kemudian memicu respons imun baik secara humoral maupun seluler (Prakoeswa, 2020).

Gambar 2. 2 Limfosit Kecil(A), Limfosit besar(B), Limfosit Besar Bergranula (C)



Sumber : Firani, N. K (2018)

Menurut Firani., et al (2018) limfosit diklasifikasikan ke dalam tiga bentuk morfologis berdasarkan ukuran sel, keberadaan granula dalam sitoplasma, dan jumlah sitoplasma, yaitu limfosit kecil, limfosit besar, dan limfosit besar bergranula. Di antara ketiganya, limfosit kecil merupakan jenis yang paling banyak ditemukan dalam sirkulasi darah. Inti sel limfosit, khususnya pada limfosit kecil, memiliki kromatin yang padat dan tampak seragam, sedangkan pada limfosit besar, kromatin tampak lebih ringan dan sedikit bervariasi. Struktur inti sel limfosit umumnya tampak normal dan memiliki tampilan ringan pada nukleus. Sementara itu, limfosit atipikal berukuran besar, memiliki bentuk yang tidak teratur, dan mengandung sitoplasma dalam jumlah banyak. Limfosit jenis ini umumnya muncul pada infeksi virus, terutama infeksi mononucleosis.

2.4.3 Jenis-Jenis Limfosit dan Fungsinya

Limfosit terdiri dari dua jenis utama menurut (Wiradharma et al., 2017),

yaitu sel B, sel T.

1. Sel B (Limfosit B)

Sel B merupakan jenis limfosit yang berperan penting dalam respon imun humoral, yang berfungsi sebagai pelengkap terhadap imunitas seluler yang dikendalikan oleh sel T (Rahman et al., 2022). Ketika terpapar antigen, sel B akan mengalami proliferasi, diferensiasi, dan berubah menjadi sel plasma yang bertugas menghasilkan antibodi. Tugas utama sel B adalah memproduksi antibodi yang dapat mengenali dan menempel pada patogen, sehingga membantu menghancurkannya. Antibodi yang dihasilkan ini dilepaskan ke dalam serum. Selain itu, sel B juga memiliki kemampuan untuk menyimpan memori imunologis, memungkinkan tubuh merespons lebih cepat saat terpapar antigen yang sama di masa depan. Limfosit B terbentuk dan mengalami pematangan di sumsum tulang. Dibandingkan dengan sel T, sel B mampu menghasilkan jutaan jenis antibodi dengan spesifisitas yang sangat beragam.

2. Sel T (Limfosit T)

Limfosit T bertanggung jawab untuk imunitas seluler (cell-mediated immunity). Reseptor antigen sebagian besar limfosit T hanya mengenali fragmen-fragmen peptida dari antigen protein yang terikat pada peptida khusus yang menyajikan molekul, disebut molekul major histocompatibility complex (MHC), pada permukaan sel khusus yang disebut sel penyaji antigen (antigen-presenting cells [APC]). Di antara subpopulasi limfosit T, terdapat sel T CD4⁺ yang berperan sebagai sel T helper, karena membantu

aktivasi sel limfosit B dalam memproduksi antibodi serta mendukung fungsi fagosit dalam menghancurkan mikroorganisme yang telah difagositosis. Selain itu, terdapat pula limfosit T CD8+ yang dikenal sebagai sel T sitotoksik (cytotoxic T lymphocytes [CTLs]), yang berfungsi untuk membunuh sel-sel yang terinfeksi mikroba intraseluler. Beberapa sel T CD4+ lainnya tergolong sebagai limfosit T regulator, yang memiliki peran dalam mengontrol dan membatasi respons imun agar tidak berlebihan (Wiradharma et al 2017).

2.4.4 Hubungan Antara Jumlah Limfosit dengan Infeksi

Leukosit atau sel darah putih berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh untuk melawan benda asing dan infeksi. Jenis leukosit yang umum ditemukan antara lain neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil. Neutrofil dan limfosit menyumbang sekitar 75-90% dari total leukosit (Kursad et al, 2018). Pada infeksi kronis yang menyebabkan peradangan berulang, peningkatan jumlah neutrofil menjadi ciri khas, sering kali diikuti oleh penurunan jumlah limfosit. Hal ini disebabkan oleh ketidak sempurnaan jalur sistem kekebalan tubuh (Raharjo et al., 2020).

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) merupakan indikator independen yang dapat menunjukkan tingkat peradangan, termasuk peradangan kronis dan infeksi (Naess et al., 2017). Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dihitung dengan cara membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit (Forget et al., 2017). Misalnya, apabila hasil laboratorium menunjukkan neutrofil 70% dan limfosit 20%, maka $RNL = 70 \div 20 = 3,5$. Nilai ini kemudian

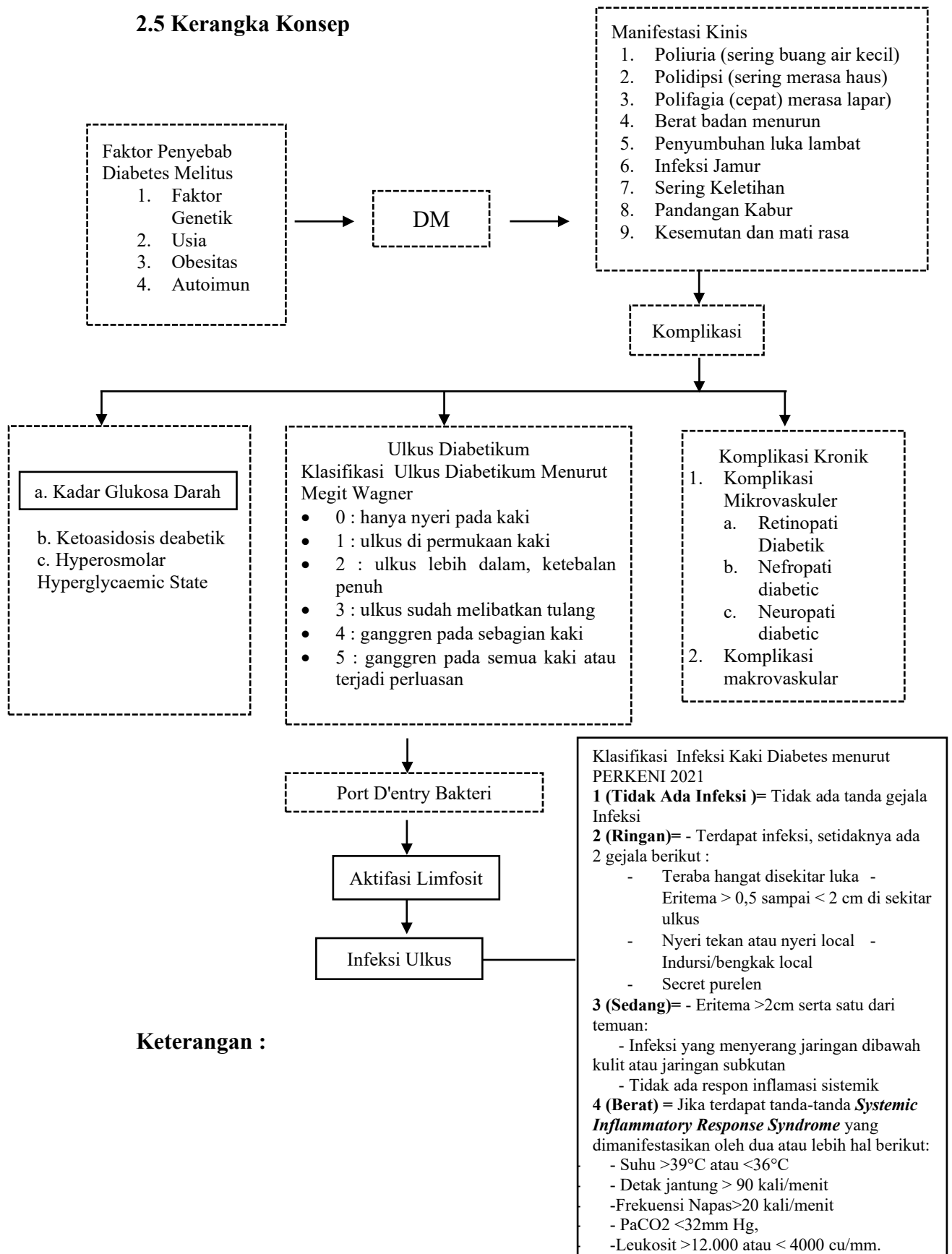
diinterpretasikan sesuai dengan kategori normal atau tinggi. Nilai normal RNL umumnya berada pada kisaran 1–3, yang mencerminkan keseimbangan antara respon imun bawaan melalui neutrofil dan respon imun adaptif melalui limfosit. Ketika terjadi infeksi atau inflamasi sedang, jumlah neutrofil meningkat sementara jumlah limfosit menurun, sehingga RNL dapat naik ke kisaran 3–5. Kondisi ini menunjukkan adanya proses inflamasi aktif yang masih dapat dikendalikan. Namun, pada infeksi berat atau sepsis, RNL biasanya mencapai ≥ 5 bahkan dapat melebihi 10 (Forget et al. 2017). Semakin berat tingkat keparahan suatu infeksi, maka semakin tinggi pula rasio neutrofil terhadap limfosit. Pada kondisi peradangan kronik, rasio ini juga dapat meningkat seiring lamanya penderita mengalami inflamasi. Peningkatan rasio neutrofil-limfosit pada inflamasi kronis mencerminkan aktivitas peradangan yang berlangsung terus-menerus. Selain itu, rasio ini juga dapat digunakan sebagai indikator untuk memprediksi kemungkinan munculnya komplikasi lain, seperti sepsis dan gangrene (Xu T et al., 2017).

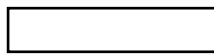
Pada Penelitian yang dilakukan oleh Raharjo et al., (2020) mengklaim, selain hubungan *Rasio neutrofil-limfosit* (RNL) dengan infeksi, penderita diabetes melitus yang mengalami peradangan kronis juga menunjukkan peningkatan rasio ini. Peradangan berkepanjangan menyebabkan peningkatan jumlah total neutrofil yang beredar dalam darah dan penurunan jumlah limfosit.

Penurunan jumlah limfosit sebagai respons terhadap inflamasi dapat dijelaskan oleh redistribusi dan marginasi limfosit dalam sistem limfatik,

serta peningkatan tingkat apoptosis sel limfosit. Kedua proses ini menyebabkan penurunan efektivitas sistem kekebalan tubuh. Rasio neutrofil-limfosit juga berperan sebagai marker potensial untuk menilai tingkat peradangan pada diabetes melitus (Naess et al., 2017). Nilai *Rasio neutrofil-limfosit* (RNL) yang tinggi pada pasien dengan ulkus diabetikum menunjukkan adanya peradangan lokal dan sistemik. Oleh karena itu, *Rasio neutrofil-limfosit* (RNL) dapat digunakan sebagai marker peradangan yang ekonomis dan mudah diakses untuk memantau perkembangan ulkus diabetikum (Bhutta H et al., 2021)

2.5 Kerangka Konsep





: Diteliti



: Tidak Diteliti

2.6 Hipotesis Penelitian

1. H_{a1} : Ada Hubungan Kadar Glukosa Darah Dengan Derajat Infeksi Luka
Pada Pasien Ulkus Diabetikum
2. H_{a2} : Ada Hubungan Jumlah Limfosit Dengan Derajat Infeksi Luka Pada
Pasien Ulkus Diabetikum