

**SKRIPSI**

**2019**

**PROFIL HEMATOLOGI PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2  
DENGAN ULKUS DIABETIKUM DAN TANPA ULKUS DIABETIKUM DI  
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2018**



OLEH:

**MAGFIRAH ALFITRI**

**C11116066**

PEMBIMBING:

**dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)**

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN**

**STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2019**



## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“PROFIL HEMATOLOGI PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2  
DENGAN ULKUS DIABETIKUM DAN TANPA ULKUS DIABETIKUM DI  
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE  
JANUARI-DESEMBER 2018”**

Hari/Tanggal : Senin, 30 Desember 2019

Waktu : 08.00 WITA - selesai

Tempat : Ruang Pertemuan Departemen Ilmu Patologi Klinik  
RSPTN Universitas Hasanuddin (Lt.4)

Makassar, 30 Desember 2019

Pembimbing,



dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)



## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Magfirah Alfitri

NIM : C111 16 066

Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Profil Hematologi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Ulkus Diabetikum dan Tanpa Ulkus Diabetikum di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2018


Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

### DEWAN PENGUJI

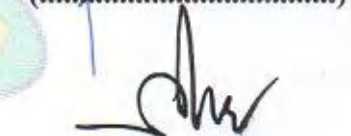
Pembimbing : dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

Penguji 1 : dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

Penguji 2 : Dr. dr. Tenri Esa, Msi, Sp.PK

  
(.....)

  
(.....)

  
(.....)



an di : Makassar

: 30 Desember 2019

DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2019

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“PROFIL HEMATOLOGI PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2  
DENGAN ULKUS DIABETIKUM DAN TANPA ULKUS DIABETIKUM DI  
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE  
JANUARI-DESEMBER 2018”**

Makassar, 30 Desember 2019

Pembimbing,



dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)



## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarism adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 30 Desember 2019

Penulis



Magfirah Alfitri

C111 16 066



## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT, karena atas karunia dan izinNya sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**Profil Hematologi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Ulkus Diabetikum dan Tanpa Ulkus Diabetikum di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2018**”.

Shalawat serta salam kepada Rasulullah Muhammad SAW, Nabi terakhir, suri tauladan dalam bersikap dan berperilaku dalam kehidupan sehari-hari. Akhlakunya begitu mulia sehingga membuka pintu cahaya hidayah bagi banyak orang.

Dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini, peneliti telah banyak menerima bimbingan, bantuan, serta saran-saran yang berharga dari berbagai pihak sehingga skripsi ini dapat selesai. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini peneliti tidak lupa mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) selaku pembimbing dalam proses penyusunan proposal hingga penyusunan skripsi ini, yang telah memberikan motivasi dan bantuan moril dan materil untuk kelancaran penelitian ini.
2. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK, Ph.D dan Dr. dr. Tenri Esa, Msi, Sp.PK departemen Ilmu Patologi Klinik yang telah menjadi penguji dalam seminar proposal dan seminar akhir, yang memberikan masukan dan saran yang membangun untuk penyusunan skripsi ini.



as di bagian Rekam Medik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo atas waktu bantuannya dalam pengambilan data penelitian ini.

4. Kedua orang tua penulis yang selalu menjadi teladan dan penyemangat dalam menempuh pendidikan kedokteran ini. Juga kepada saudara dan keluarga besar yang juga menjadi sumber semangat dan selalu memberi dukungan kepada penulis.
5. Teman-teman angkatan 2016 FKUH (1MMUNO6LOBULIN) yang telah mengisi hari penulis selama di pre klinik dan yang menjadi motivasi untuk jadi lebih baik, serta adik-adik angkatan 2017, 2018 dan 2019 yang juga telah mengisi beberapa tahun terakhir di pre klinik.
6. Serta semua pihak yang mungkin tidak sempat penulis sebutkan satu per satu, terima kasih untuk semua bantuan, baik moril maupun materil, semoga menjadi pemberat amal kebaikan kelak.

Penulis juga memohon maaf bila masih terdapat kesalahan dalam pembuatan skripsi ini, karena penulis hanya manusia biasa yang tak luput dari kesalahan.

Saran dan masukan yang membangun diharapkan demi menunjang proses belajar utnuk jadi lebih baik.

*Alhamdulillahirobbil aalamiin*

Makassar, 27 Desember 2019



Peneliti



**SKRIPSI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**DESEMBER 2019**

**Magfirah Alfitri**

**dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)**

**Profil Hematologi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Ulkus Diabetikum dan Tanpa Ulkus Diabetikum di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari- Desember 2018**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Penderita diabetes melitus (DM) terus mengalami peningkatan pada beberapa dekade terakhir. Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF), jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2015 sebesar 10 juta. Angka ini akan diperkerikan mengalami peningkatan menjadi 16,2 juta penderita DM pada tahun 2040. Peningkatan ini akan diikuti dengan peningkatan kejadian komplikasi DM, diantaranya adalah ulkus diabetikum. Terjadinya masalah ulkus diabetikum diawali adanya hiperglikemia pada penyandang DM yang menyebabkan kelainan neuropati dan pembuluh darah disertai dengan kelainan pada profil hematologinya.

**Tujuan:** Mengkaji perbedaan profil hematologi pasien DM tipe dengan ulkus diabetikum dan tanpa ulkus diabetikum.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian adalah pasien DM dengan ulkus dan tanpa ulkus diabetikum yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Besar sampel sebanyak 38 subjek yang terdiri dari 24 sampel DM dengan ulkus dan 14 sampel DM tanpa ulkus. Data yang diperoleh merupakan data sekunder yakni rekam medik. Data yang telah diperoleh dianalisis dengan uji statistik Mann Whitney dan Independent-t test.

**Hasil:** Terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada kadar WBC ( $p = 0,000$ ), RBC ( $p = 0,029$ ), Hb ( $p = 0,005$ ), Ht ( $p = 0,023$ ), MCH ( $p = 0,005$ ), MCHC ( $p = 0,003$ ), RDW ( $p = 0,002$ ) dan PLT ( $p = 0,000$ ).

**Kesimpulan:** Ada perbedaan profil hematologi pasien DM tipe 2 dengan ulkus dan tanpa ulkus diabetikum yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Rerata kadar RBC, Hb, Ht, MCH, dan MCHC lebih rendah pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus diabetikum, sedangkan WBC, RDW, dan PLT lebih tinggi pada pasien DM tipe 2 dengan ulkus diabetikum.

**Kata Kunci:** *Profil Hematologi, Diabetes Melitus, Ulkus Diabetikum.*





UNDERGRADUATE THESIS

MEDICAL FACULTY

HASANUDDIN UNIVERSITY

DECEMBER 2019

Magfirah Alfitri

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

**Hematological Profile of Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Diabetic Ulcer at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar January-December 2018 Period**

### ABSTRACT

**Background:** The number of people with diabetes mellitus (DM) has continued to increase over the past few decades. Based on the International Diabetes Federation (IDF), there were 10 million Indonesian people with diabetes in 2015. It is estimated that 16,2 million people will live with diabetes by 2040. This increase will be followed by increasing incidence of diabetic complications, including diabetic ulcer. The occurrence of diabetic ulcer begins with the presence of hyperglycemia in patients with diabetes that lead to neuropathy and blood vessel abnormalities accompanied by abnormalities in the hematological profile.

**Aims:** To assess differences in hematology profile of diabetes mellitus with and without diabetic ulcer at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar.

**Methods:** An analytic observational design with cross sectional approach was used in this study. Diabetic patients with and without diabetic ulcer, that met the inclusion and the exclusion criteria, were included in this study. In total, 38 subjects were obtained, which were divided into 24 subjects for diabetic patient with diabetic ulcer and 14 subjects for diabetic patient without diabetic ulcer. Data were collected from medical records and collected data were analyzed with Mann Whitney and t Independent test.

**Results:** There are significant differences ( $p < 0,05$ ) in WBC ( $p = 0,000$ ), RBC ( $p = 0,029$ ), Hb ( $p = 0,005$ ), Ht ( $p = 0,023$ ), MCH ( $p = 0,005$ ), MCHC ( $p = 0,003$ ), RDW ( $p = 0,002$ ) and PLT ( $p = 0,000$ ).

**Conclusions:** There are differences in hematology profile between diabetic patients with and without diabetic ulcer ( $p < 0,05$ ). The levels of RBC, Hb, Ht, MCH, and MCHC are lower in diabetic ulcer patients. On contrary WBC, RDW, and PLT are higher in diabetic patients.

**Keywords:** *Hamtological profile, Diabetes Mellitus, Diabetic Ulcer.*



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME.....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
ABSTRAK .....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 DIABETES MELITUS .....	5
2.2 ULKUS DIABETIKUM .....	10
2.3 ULKUS DIABETIKUM DAN KELAINAN HEMATOLOGI .....	20
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL.....	23



Kerangka Teori.....	23
Kerangka Konsep .....	24

3.3	Definisi Operasional.....	24
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		26
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian .....	26
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	26
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	26
4.4	Kriteria Seleksi .....	26
4.5	Metode Pengumpulan Data .....	27
4.6	Metode Analisis dan Penyajian Data.....	27
4.7	Etika Penelitian.....	27
BAB 5 HASIL PENELITIAN .....		29
BAB 6 PEMBAHASAN.....		34
6.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	34
6.2	Perbandingan Profil Hematologi DM dengan Ulkus Diabetikum dan Tanpa Ulkus Diabetikum .....	36
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....		39
7.1	Kesimpulan.....	39
7.2	Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA .....		40



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 2.1</b> Kriteria diagnosis DM .....	9
<b>Tabel 2.2</b> Klasifikasi Wagner .....	16
<b>Tabel 5.1</b> Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin .....	29
<b>Tabel 5.2</b> Distribusi sampel berdasarkan usia .....	29
<b>Tabel 5.3</b> Distribusi sampel berdasarkan pekerjaan .....	30
<b>Tabel 5.4</b> Distribusi pasien DM tipe 2 dengan Ulkus dan tanpa Ulkus Diabetikum .....	30
<b>Tabel 5.5</b> Rata- rata waktu lamanya pasien menderita DM tipe 2 .....	31
<b>Tabel 5.6</b> Distribusi pasien DM tipe 2 dengan Ulkus Diabetikum berdasarkan lama terjadinya ulkus .....	31
<b>Tabel 5.7</b> Distribusi pasien DM tipe 2 dengan Ulkus Diabetikum berdasarkan derajat ulkus .....	32
<b>Tabel 5.8</b> Profil hematologi pasien DM tipe 2 dengan Ulkus Diabetikum dan tanpa Ulkus Diabetikum .....	32



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1. Kerangka Teori.....	23
Gambar 3.2. Kerangka Konsep .....	24



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah penyakit kronik serius yang terjadi ketika pankreas tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup, atau ketika tubuh tidak bisa menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif (*World Health Organization, 2016*). Di antara penyakit degeneratif, diabetes merupakan salah satu penyakit tidak menular yang akan meningkat jumlahnya di masa datang (Suyono, 2009).

Prevalensi diabetes di dunia (dengan usia yang distandarisasi) telah meningkat hampir dua kali lipat sejak tahun 1980, meningkat dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi orang dewasa. Secara global, diperkirakan 422 juta orang dewasa hidup dengan diabetes pada tahun 2014, dibandingkan dengan 108 juta pada tahun 1980. Jumlah terbesar orang dengan diabetes diperkirakan berasal dari Asia Tenggara dan Pasifik Barat, terhitung sekitar setengah kasus diabetes di dunia. Penderita DM terus mengalami peningkatan diakibatkan karena pertumbuhan populasi, peningkatan usia rata-rata dari populasi, dan peningkatan prevalensi DM pada setiap usia (*World Health Organization, 2016*). *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan pada tahun 2040 penderita DM akan meningkat menjadi 642 juta orang, atau satu dari 10 orang dewasa akan menderita DM. Peningkatan terbesar akan terjadi di wilayah dengan perubahan ekonomi dari tingkat pendapatan rendah menjadi tingkat pendapatan menengah (*International Diabetes Federation, 2015*).

Berdasarkan IDF, Indonesia menempati urutan ketujuh penderita DM di dunia. Jumlah penderita DM di Indonesia pada tahun 2015 sebesar 10



juta orang, dan diperkirakan akan mengalami peningkatan menjadi 16,2 juta penderita DM pada tahun 2040 (*International Diabetes Federation, 2015*). Hasil dari Riskesdas melaporkan prevalensi DM tertinggi di Indonesia pada tahun 2013 terdapat di Sulawesi Tengah yaitu sebesar 3,7%, sedangkan di Sumatera Utara prevalensi DM pada tahun 2013 sebesar 2,3% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013).

Penderita DM yang terus mengalami peningkatan akan diikuti dengan peningkatan kejadian komplikasi DM. Komplikasi DM merupakan penyebab utama kecacatan, penurunan kualitas hidup, dan kematian dini. Hiperglikemia akibat DM yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi berupa gangguan pada mata, penyakit jantung, penyakit ginjal, kerusakan saraf, komplikasi pada kehamilan, dan ulkus diabetikum (*International Diabetes Federation, 2015*). Ulkus diabetikum adalah salah satu komplikasi serius dari DM. Di Indonesia prevalensi ulkus diabetikum adalah 15% dari seluruh penderita DM (Fahmi, 2015). Terjadinya masalah ulkus kaki diabetik diawali adanya hiperglikemia pada penyandang DM yang menyebabkan kelainan neuropati dan pembuluh darah disertai dengan kelainan pada profil hematologinya.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimanakah gambaran hematologi pasien DM dengan ulkus diabetikum dan tanpa ulkus diabetikum di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan

rumusan penelitian sebagai berikut:



Bagaimanakah gambaran hematologi pasien DM dengan Ulkus Diabetikum dan tanpa Ulkus Diabetikum di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui profil hematologi pasien DM dengan ulkus diabetikum dan tanpa ulkus diabetikum di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui perbedaan profil hematologi berupa *white blood cell* (WBC), *red blood cell* (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC), *red blood cell distribution width* (RDW), dan platelet (PLT) pada pasien DM dengan ulkus diabetikum di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2018.
- Mengetahui perbedaan profil hematologi berupa *white blood cell* (WBC), *red blood cell* (RBC), hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht), *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC), *red blood cell distribution width* (RDW), dan platelet (PLT) pada pasien DM tanpa ulkus diabetikum di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2018.





#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam rangka memperkaya keilmuan mengenai profil hematologi penderita ulkus diabetikum dan juga dapat menjadi masukan bagi peneliti selanjutnya.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat dipakai sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai profil hematologi pada penderita ulkus diabetikum.
3. Bagi peneliti sendiri, dapat dijadikan bahan masukan dan pembelajaran yang bermanfaat untuk perkembangan keilmuan peneliti.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 DIABETES MELITUS

##### 2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah penyakit kronik serius yang terjadi ketika pankreas tidak mampu menghasilkan insulin yang cukup, atau ketika tubuh tidak bisa menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif (*World Health Organization*, 2016). Hormon insulin yang diproduksi di pankreas, diperlukan untuk mentranspor glukosa dari sirkulasi darah ke dalam sel tubuh sehingga glukosa dapat digunakan sebagai energi. Kekurangan atau ketidakefektifan insulin pada penderita DM mengakibatkan glukosa tetap berada di dalam sirkulasi darah. Peningkatan kadar glukosa di dalam darah yang disebut dengan hiperglikemia, dapat menimbulkan kerusakan pada berbagai jaringan tubuh (*International Diabetes Federation*, 2015).

##### 2.1.2 Klasifikasi

Berdasarkan patogenesis terjadinya hiperglikemia, DM dapat diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, tipe 2, gestasional, dan tipe spesifik karena penyebab lainnya (Powers, 2012).

1. DM tipe 1, disebabkan oleh destruksi sel  $\beta$  yang mengakibatkan defisiensi insulin absolut.
2. DM tipe 2, disebabkan oleh resistensi insulin yang dapat mengakibatkan penurunan sekresi insulin secara progresif.
3. DM gestasional, yaitu diabetes yang didiagnosa pada trimester kedua atau

etiga pada kehamilan.



4. DM tipe spesifik, dapat disebabkan oleh sindrom diabetes monogenik (DM neonatal dan *maturity onset diabetes of the young*), penyakit eksokrin pankreas, dan obat-obatan atau bahan kimia (penggunaan glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ) (*American Diabetes Association*, 2016).

### 2.1.3 Patofisiologi

Terdapat dua masalah utama pada diabetes mellitus tipe 2 yang berhubungan dengan insulin, yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Normalnya, insulin akan terikat dengan reseptor tersebut, terjadi suatu rangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa dalam sel.

Resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2 disertai dengan penurunan reaksi intrasel, dengan demikian insulin menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan. Peningkatan jumlah insulin yang disekresikan dibutuhkan untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah. Pada penderita toleransi glukosa terganggu, keadaan ini terjadi akibat sekresi insulin yang berlebihan dan kadar glukosa akan dipertahankan pada tingkat yang normal atau sedikit meningkat. Namun demikian, jika sel-sel beta tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin, maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi diabetes mellitus tipe 2 (ADA, 2010).

DM merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya defisiensi (kekurangan) insulin secara absolut maupun relatif. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu (Fatimah, 2015):

usaknya sel-sel beta pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia, dan lain-lain)



2. Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas
3. Desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer.

Pada patofisiologi DM tipe 2 terdapat beberapa keadaan yang berperan yaitu: 1) Resistensi insulin, 2) Disfungsi sel beta pankreas.

Diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin melainkan disebabkan oleh sel-sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal. Keadaan ini lazim disebut sebagai resistensi insulin (Teixeria, 2011).

Resistensi insulin terjadi akibat faktor genetik dan lingkungan seperti obesitas, diet tinggi lemak, rendah serat, dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan. Pada penderita DM tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi kerusakan sel-sel beta langerhans secara autoimun. Defisiensi fungsi insulin pada penderita DM tipe 2 hanya bersifat relatif dan tidak absolut (Fatimah, 2015).

Pada awal perkembangan DM tipe 2, sel beta menunjukkan gangguan pada sekresi insulin fase pertama, artinya sekresi insulin gagal mengkompensasi resistensi insulin. Apabila tidak ditangani dengan baik, pada perkembangan selanjutnya akan terjadi kerusakan sel-sel beta pankreas. Kerusakan sel-sel beta pankreas akan terjadi secara progresif seringkali akan menyebabkan defisiensi insulin sehingga penderita memerlukan insulin eksogen. Pada penderita DM tipe 2 umumnya ditemukan kedua faktor tersebut yakni resistensi insulin dan defisiensi insulin (Sherwood, 2011).

etika kadar glukosa dalam darah meningkat, pankreas mengeluarkan yang disebut insulin yang memungkinkan sel tubuh menyerap glukosa untuk



digunakan sebagai sumber tenaga. Hiperglikemia, tanda utama diabetes melitus, terjadi akibat penurunan penyerapan glukosa oleh sel-sel disertai oleh peningkatan pengeluaran glukosa oleh hati. Pengeluaran glukosa oleh hati meningkat karena proses-proses yang menghasilkan glukosa yaitu glikogenolisis dan glukoneogenesis berlangsung tanpa hambatan karena insulin tidak ada. Sebagian besar sel tubuh tidak dapat menggunakan glukosa tanpa bantuan insulin sehingga pada keadaan kronis akan terjadi kelebihan glukosa ekstrasel sementara terjadi defisiensi glukosa intrasel (Sherwood, 2011).

#### 2.1.4 Diagnosis

Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti: (Perkeni, 2015)

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

Diabetes melitus dapat didiagnosis berdasarkan kadar glukosa plasma, yaitu kadar glukosa plasma puasa atau kadar glukosa plasma 2 jam setelah pemberian 75 g glukosa pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) (*American Diabetes Association*, 2016). DM juga dapat didiagnosis melalui pengukuran HbA1c, meskipun pasien tidak dalam keadaan puasa (*World Health Organization*, 2016). Kriteria diagnosis DM berdasarkan *American Diabetes Association* dapat dilihat pada tabel 2.1.



**Tabel 2.1** Kriteria diagnosis DM (*American Diabetes Association, 2016*)

Kadar glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dl (7.0 mmol/L). Puasa diartikan sebagai pasien yang tidak mendapatkan asupan kalori minimal 8 jam.
Atau
Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/L). TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air
Atau
Kadar HbA1c $\geq 6.5\%$ .
Atau
Kadar glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dl (11.1 mmol/L) yang disertai gejala klasik DM atau krisis hiperglikemia.

### 2.1.5 Komplikasi

Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik akan menimbulkan komplikasi akut dan kronis. Menurut PERKENI komplikasi DM dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu: (Fatimah RN, 2015)

#### 1. Komplikasi akut

- a) Hipoglikemia, adalah kadar glukosa darah seseorang di bawah nilai normal ( $< 50$  mg/dl). Hipoglikemia lebih sering terjadi pada penderita DM tipe 1 yang dapat dialami 1-2 kali per minggu. Kadar gula darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak berfungsi bahkan dapat mengalami kerusakan.



b) Hiperglikemia, adalah apabila kadar gula darah meningkat secara tiba-tiba, dapat berkembang menjadi keadaan metabolisme yang berbahaya, antara lain ketoasidosis diabetik, Koma Hiperosmoler Non Ketotik (KHNK) dan kemolakto asidosis.

## 2. Komplikasi Kronis

a) Komplikasi makrovaskuler, yang umum berkembang pada penderita DM adalah trombotik otak (pembekuan darah pada sebagian otak), mengalami penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung kongestif, dan stroke.

b) Komplikasi mikrovaskuler, terutama terjadi pada penderita DM tipe 1 seperti nefropati, diabetik retinopati (kebutaan), neuropati, dan amputasi.

Neuropati, abnormalitas biomekanik kaki, penyakit arteri perifer, dan penyembuhan luka yang buruk adalah faktor yang terlibat dalam terjadinya komplikasi pada ekstremitas bawah berupa ulkus, infeksi, dan amputasi (*International Diabetes Federation, 2015; Powers, 2012*).

## 2.2 ULKUS DIABETIKUM

### 2.2.1 Definisi Ulkus Diabetikum

Ulkus diabetikum adalah salah satu bentuk komplikasi kronik diabetes melitus berupa luka terbuka pada permukaan kulit yang dapat disertai adanya kematian jaringan setempat. Ulkus diabetikum merupakan suatu kondisi kerusakan jaringan kulit yang dimulai dari epidermis, dermis, jaringan subkutan dan dapat

terlebar ke jaringan yang lebih dalam, seperti tulang dan otot. Ulkus diabetikum

adalah luka terbuka pada permukaan kulit karena adanya komplikasi



makroangiopati sehingga terjadi vaskuler insusufisiensi dan neuropati, yang lebih lanjut terdapat luka pada penderita yang sering tidak dirasakan, dan dapat berkembang menjadi infeksi disebabkan oleh bakteri aerob maupun anaerob. Pasien diabetes sangat beresiko terhadap kejadian luka di kaki dan merupakan jenis luka kronis yang sangat sulit penyembuhannya. Tingkat keparahan kerusakan jaringan luka diabetes melitus sangat dipengaruhi oleh deteksi dini dan penatalaksanaan luka yang tepat sehingga bertujuan meminimalkan kerusakan jaringan yang lebih dalam (Price, 2006).

### 2.2.2 Patofisiologi

Terjadinya ulkus diabetikum diawali dengan hiperglikemia pada penderita DM yang menyebabkan neuropati, kelainan pembuluh darah dan sistem imun (Aumiller and Dollahite, 2015; Waspadji, 2014).

#### 1. Neuropati

Proses kejadian neuropati diabetik berawal dari hiperglikemia berkepanjangan yang mengakibatkan peningkatan aktivitas jalur poliol, sintesis *advance glycosilation end products* (AGEs), pembentukan radikal bebas dan aktivasi *protein kinase C* (PKC) (Subekti, 2014).

##### a. Aktivitas jalur poliol

Hiperglikemia mengakibatkan peningkatan ekstrem kadar glukosa intraseluler pada saraf, sehingga jalur glikolisis yang normal mengalami kejenuhan. Glukosa yang berlebihan akan berpindah ke jalur poliol dan mengalami konversi menjadi sorbitol dan fruktosa dengan bantuan enzim *aldose reductase* dan *sorbitol dehydrogenase* (Khan et al., 2015). Enzim *aldose reductase* akan mengubah glukosa





menjadi sorbitol dengan menggunakan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) sebagai koenzim. Sorbitol yang dihasilkan selanjutnya diubah menjadi fruktosa oleh sorbitol dehydrogenase dengan menggunakan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD<sup>+</sup>) sebagai koenzim (Kawano, 2014).

Akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam sel saraf dapat merusak sel saraf melalui mekanisme yang belum jelas. Salah satu kemungkinan mekanismenya adalah keadaan hipertonic intraseluler sehingga mengakibatkan edema saraf (Subekti, 2014). Akumulasi sorbitol yang impermeabel di dalam sitoplasma dapat mengakibatkan terjadinya ekspansi sel dan lisis sel (Yagihashi et al., 2011). Selain peningkatan tekanan osmotik, akumulasi sorbitol menurunkan mioinositol intraseluler. Penurunan mioinositol mengakibatkan penurunan aktivitas Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, yang penting dalam konduksi impuls (Zychowska et al., 2013).

Reaksi jalur poliol juga menyebabkan penurunan persediaan NADPH saraf yang merupakan kofaktor penting dalam metabolisme oksidatif (Subekti, 2014). NADPH yang dipakai oleh *aldose reductase* ketika reduksi glukosa menjadi sorbitol, diperlukan untuk regenerasi glutathione tereduksi (GSH) sehingga dapat mengurangi radikal bebas (Subekti, 2014; Khan et al., 2015). Selain itu, berkurangnya NADPH yang merupakan kofaktor bagi enzim *nitric oxide synthase*, mengakibatkan berkurangnya produksi *nitric oxide* (NO). Penurunan



NO mengakibatkan berkurangnya vasodilatasi sehingga aliran darah ke saraf terganggu (Khan et al., 2015).

b. AGEs

Hiperglikemia berkepanjangan menyebabkan terbentuknya AGEs (Subekti, 2014). AGEs dapat terbentuk karena reaksi non-enzimatis glukosa yang berlebihan terhadap protein, nukleotida, dan lipid (Khan et al., 2015). Produk ini sangat toksik dan merusak semua protein tubuh termasuk sel saraf (Subekti, 2014).

c. Pembentukan radikal bebas

Hiperglikemia dapat meningkatkan ekspresi NADPH oxidase dan eNOS *uncoupling reaction* pada sel endotel vaskular, yang mengakibatkan peningkatan produksi superoksida. NO penting dalam fungsi sel endotel. Superoxide berlebihan dapat menurunkan NO dengan berikatan pada NO. Reaksi ikatan ini mengakibatkan sintesis sekunder dari *reactive oxygen species* (ROS), seperti *peroxynitrite* dan *hydroxyl radicals*. ROS mempunyai sifat sitotoksitas yang kuat, dan peningkatan ROS dapat menginduksi neurosis (Kawano, 2014).

d. PKC

Hiperglikemia merangsang sintesis aktivator PKC endogen, yaitu *diacylglycerol* (DAG). Peningkatan aktivitas PKC pada vaskular terlibat dalam permeabilitas, kekuatan kontraksi, dan proliferasi serta diferensiasi sel. Aktivasi PKC berlebihan dapat menimbulkan iskemia di saraf perifer melalui peningkatan permeabilitas vaskular dan



penebalan membran basal, dan mengakibatkan neuropati (Kawano, 2014).

Aktivasi berbagai jalur tersebut berujung pada berkurangnya vasodilatasi, sehingga aliran darah ke saraf menurun dan bersama rendahnya mioinositol dalam sel terjadilah neuropati diabetik (Subekti, 2014). Neuropati dapat meningkatkan risiko ulkus pada kaki melalui pengaruhnya terhadap saraf sensorik, motorik, dan otonom. Pada saraf sensorik, neuropati perifer mengakibatkan hilangnya sensasi protektif sehingga lebih rentan terhadap trauma fisik, kimiawi, dan termal (*Wounds International*, 2013). Neuropati motorik dapat dijumpai pada atrofi otot kecil pada kaki yang mengakibatkan malposisi jari kaki (*claw toe*) (Volmer-Thole and Lobmann, 2016). Deformitas pada kaki, dapat menimbulkan tekanan yang abnormal pada bagian tulang yang menonjol (*Wounds International*, 2013). Kombinasi neuropati sensorik dan motorik menimbulkan beban kaki yang tidak seimbang serta cara berjalan yang tidak aman dan rentan terhadap cedera (Volmer-Thole and Lobmann, 2016).

Pada neuropati otonom terjadi disfungsi sekresi keringat akibat paresis sudomotor. Disfungsi sekresi keringat mengakibatkan berkurangnya kelembapan kulit dan mekanisme pendingin melalui penguapan sehingga kulit menjadi kering (Yagihashi et al., 2011). Kulit yang kering dapat menimbulkan fisura, retakan, dan kalus, sehingga fungsi protektif kulit berkurang dan meningkatkan resiko cedera (*Wounds International*, 2013;

Volmer-Thole and Lobmann, 2016).



## 2. Kelainan pembuluh darah

Perubahan vaskular yang mengakibatkan ulkus diabetikum berhubungan dengan perubahan akibat hiperglikemia pada arteri perifer pada kaki dan dimulai pada tingkat selular. Disfungsi sel endotel mengakibatkan penurunan vasodilator, serta kadar *thromboxane A2* dalam plasma meningkat. Ini mengakibatkan vasokonstriksi dan hiperkoagulasi plasma pada arteri perifer sehingga terjadi iskemia dan peningkatan resiko ulserasi (Aumiller and Dollahite, 2015).

## 3. Sistem Imun

Perubahan imun mengakibatkan berkurangnya respon penyembuhan pada ulkus diabetikum (Aumiller and Dollahite, 2015). Limfosit memberikan imunitas seluler dan mampu menghasilkan faktor pertumbuhan untuk penyembuhan luka. Stres oksidatif yang meningkat pada DM mengakibatkan peningkatan apoptosis limfosit (Arya et al., 2013). Peningkatan apoptosis limfosit T dapat menghambat penyembuhan luka pada pasien ulkus diabetikum (Aumiller and Dollahite, 2015).

Ulkus diabetikum merupakan akibat dari dua atau lebih faktor risiko yang terjadi bersamaan. Neuropati, penyakit arteri perifer, dan deformitas pada kaki, serta trauma eksternal dapat mengakibatkan terjadinya ulkus diabetikum (*Wounds International*, 2013).

### 2.2.3 Klasifikasi

Klasifikasi ulkus diabetikum sangat dibutuhkan untuk mendeskripsikan lesi memadai, mempelajari prognosis dari pasien, serta lebih memahami tentang ulkus diabetikum (Jain, 2012). Dalam praktiknya, penilaian ini dapat dilakukan



dengan berbagai macam cara, termasuk salah satunya melalui penggunaan teknik pengklasifikasian sebagai cara praktis dalam menentukan derajat keparahan infeksi itu sendiri. Klasifikasi Wagner merupakan klasifikasi yang pertama kali digunakan dan sampai sekarang masih banyak diaplikasikan dalam menentukan derajat keparahan ulkus diabetik. Klasifikasi yang diperkenalkan oleh Wagner-Meggitt memiliki sistem *grading* dari 0 sampai 5, dengan penentuan derajatnya dapat dilihat pada tabel di bawah ini (Benjamin AL, 2012).

**Tabel 2.2** Klasifikasi Wagner (Singh *et al.*, 2013)

Grade 0	Tidak terdapat ulkus pada kaki dengan risiko tinggi
Grade 1	Ulkus <i>superfisial</i> yang melibatkan seluruh lapisan kulit tanpa menyebar ke jaringan
Grade 2	Ulkus dalam, menyebar hingga mencapai ligamen dan otot, tapi tidak terdapat keterlibatan dengan tulang dan pembentukan abses
Grade 3	Ulkus dengan selulitis atau pembentukan abses, sering disertai osteomielitis
Grade 4	Gangren yang pada satu lokasi kaki
Grade 5	Gangren yang meluas hingga melibatkan seluruh kaki

#### 2.2.4 Diagnosis

Diagnosis ulkus diabetik menurut Tarwoto (2012: 205) meliputi:

Pemeriksaan Fisik: inspeksi kaki untuk mengamati terdapat luka atau ulkus pada kulit atau jaringan tubuh pada kaki, pemeriksaan sensasi vibrasi/rasa



berkurang atau hilang, palpasi denyut nadi arteri dorsalis pedis menurun atau hilang. Pemeriksaan Doppler ultrasound adalah penggunaan alat untuk memeriksa aliran darah arteri maupun vena. Pemeriksaan ini untuk mengidentifikasi tingkat gangguan pada pembuluh darah arteri maupun vena. Dengan pemeriksaan yang akurat dapat membantu proses perawatan yang tepat. Pemeriksaan ini sering disebut dengan *Ankle Brachial Pressure Index*. Pada kondisi normal, tekanan sistolik pada kaki sama dengan di tangan atau lebih tinggi sedikit. Pada kondisi terjadi gangguan di area kaki, vena ataupun arteri, akan menghasilkan tekanan sistolik yang berbeda. Hasil pemeriksaan yang akurat dapat membantu diagnostik ke arah gangguan vena atau arteri sehingga manajemen perawatan juga berbeda.

- b. Pemeriksaan Penunjang: X-ray, EMG dan pemeriksaan laboratorium untuk mengetahui apakah ulkus diabetik menjadi infeksi dan menentukan kuman penyebabnya.

### 2.2.5 Tatalaksana

Frykberg, et al (2006) menyatakan tujuan utama penatalaksanaan ulkus diabetikum adalah mencapai penutupan luka secepatnya. Mengatasi ulkus kaki diabetik dan menurunkan kejadian berulang dapat menurunkan kemungkinan amputasi pada ekstremitas bagian bawah pasien DM (Tarwoto, 2012: 230).

Asosiasi penyembuhan luka mendefinisikan luka kronik adalah luka yang mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan sesuai dengan yang seharusnya dalam mencapai integritas anatomi dan fungsinya, terjadi pemanjangan proses

dan kegagalan dalam reepitelisasi dan memungkinkan kerusakan lebih infeksi. Frykberg, et al. (2006) menyatakan area penting dalam manajemen



ulkus kaki diabetik meliputi manajemen komorbiditi, evaluasi status vaskuler dan tindakan yang tepat pengkajian gaya hidup/faktor psikologi, pengkajian dan evaluasi ulser, manajemen dasar luka dan menurunkan tekanan (Tarwoto, 2012: 230).

a. Manajemen komorbiditi

Diabetes melitus merupakan penyakit multi organ, semua komorbiditi yang mempengaruhi penyembuhan luka harus dikaji dan dimanajemen, multidisplin untuk mencapai tujuan yang optimal pada ulkus kaki diabetik. Beberapa komorbiditi yang mempengaruhi penyembuhan luka meliputi hiperglikemia dan penyakit vaskuler (Tarwoto, 2012: 228).

b. Evaluasi status vaskuler

Perfusi arteri memegang peranan penting dalam penyembuhan luka dan harus dikaji pada pasien dengan ulkus, selama sirkulasi terganggu luka akan mengalami kegagalan penyembuhan dan berisiko amputasi. Adanya insufisiensi vaskuler dapat berupa edema, karakteristik kulit yang terganggu (tidak ada rambut, penyakit kuku, penurunan kelembaban), penyembuhan lambat, ekstremitas dingin, penurunan pulsasi perifer (Tarwoto, 2012: 239).

Bryant dan Nix (2007) menyatakan bahwa pemeriksaan diagnostik studi penting sekali dilakukan pada pasien yang mengalami ulkus kaki. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui secara spesifik abnormalitas anatomik maupun fungsional dari vaskuler. Pemeriksaan khusus pada vaskular dapat mengidentifikasi komponen-komponen dalam sistem

vaskular proses penyakit, proses patologi spesifik, tingkatan lesi pada pembuluh darah dan sejauh mana keparahan kerusakan pembuluh darah.



Pemeriksaan diagnostik untuk mengetahui fungsi pembuluh darah meliputi pemeriksaan non invasif dan invasif. Pemeriksaan non invasif meliputi tes sederhana torniquet, plethysmography, ultrasonography atau imaging duplex, pemeriksaan dopler, analisis tekanan segmental, perhitungan TcPO<sub>2</sub> dan *magnetic resonance angiography* (MRA) (Firman, 2009: 6).

c. Pengkajian gaya hidup/faktor psikososial

Gaya hidup dan faktor psikologi dapat mempengaruhi penyembuhan luka. Contoh, merokok, alkohol, penyalahgunaan obat, kebiasaan makan, obesitas, malnutrisi dan tingkat mobilisasi dan aktivitas. Selain itu depresi dan penyakit mental juga dapat mempengaruhi pencapaian tujuan (Arisanti, 2013: 71).

d. Pengkajian dan evaluasi ulkus

Pentingnya evaluasi secara menyeluruh tidak dapat dikesampingkan. Penemuan hasil pengkajian yang spesifik akan mempengaruhi secara langsung tindakan yang akan dilakukan. Evaluasi awal dan deskripsi yang detail menjadi penekanan meliputi lokasi, ukuran, kedalaman, bentuk, inflamasi, edema, eksudat (kualitas dan kuantitas), tindakan terdahulu, durasi, kalus, maserasi, eritema dan kualitas dasar luka (Arisanti, 2013: 71).

e. Manajemen jaringan/tindakan dasar ulkus

Tujuan dari debridemen adalah membuang jaringan mati atau jaringan yang tidak penti. Debridemen jaringan nekrotik merupakan komponen integral dalam penatalaksanaan ulkus kronik agar ulkus mencapai penyembuhan.

Proses debridemen dapat dengan cara pembedahan, enzimatis, autolitik, mekanik, dan biological (larva). Kelembaban akan mempercepat proses





reepitelisasi pada ulkus. Keseimbangan kelembaban ulkus meningkatkan proses autolisis dan granulasi. Untuk itu diperlukan pemilihan balutan yang menjaga kelembaban luka. Dalam pemilihan jenis balutan, sangat penting bahwa tidak ada balutan yang paling tepat terhadap semua kaki diabetik (Delmas, 2006: 2).

### **2.3 ULKUS DIABETIKUM DAN KELAINAN HEMATOLOGI**

Diabetes melitus sering disertai infeksi dan tidak jarang dengan infeksi berat, sepsis atau ulkus. DM menginduksi defisiensi imun melalui beberapa mekanisme. Salah satunya yaitu peningkatan kadar gula darah akan mengganggu fungsi fagosit dalam kemotaksis dan imigrasi sel-sel inflamasi di tempat peradangan (Chodijah dkk, 2013). Peran sistem imun terus berkembang secara dinamis. Kemampuan tubuh secara imunologis yang berkurang pada DM merupakan sifat bawaan yang melekat bersamaan dengan kejadian DM itu sendiri. Penderita diabetes yang tidak terkontrol respon imunnya menurun. Akibatnya, penderita rentan terkena infeksi, seperti infeksi saluran kencing, infeksi paru-paru serta infeksi kaki (Hasdianah, 2012).

Penyakit DM yang tidak terkontrol menyebabkan komplikasi kronis, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. Ulkus diabetikum merupakan salah satu komplikasi kronik DM yang paling ditakuti dan sering berakhir dengan kecacatan dan kematian. Terjadinya masalah ulkus kaki diabetik diawali adanya hiperglikemia pada penyandang DM yang menyebabkan kelainan neuropati dan pembuluh darah. Neuropati akan mengakibatkan berbagai perubahan pada kulit dan

g kemudian menyebabkan terjadinya perubahan distribusi tekanan pada kaki dan selanjutnya mempermudah terjadinya ulkus.



Perubahan aliran darah menyebabkan kerusakan endotel sehingga menurunkan sintesis nitrit oxide (NO). NO berfungsi sebagai vasodilator pembuluh darah dan membatasi aktivasi trombosit. Hal ini menyebabkan meningkatnya aktivasi trombosit dan sistem pembekuan. Penurunan produksi NO juga menyebabkan dilatasi pembuluh darah terhambat. Peningkatan hematokrit dapat mengakibatkan kecepatan aliran darah terganggu. Hal ini berkaitan dengan viskositas darah yang meningkat menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah. Peningkatan viskositas dan hematokrit disebabkan oleh peningkatan osmolalitas yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler. Peningkatan diuresis juga menyebabkan menurunnya volume plasma dan meningkatnya hematokrit. Peningkatan viskositas darah, dapat berkembang menjadi trombosis dan emboli.

Keadaan hiperglikemia pada DM mengakibatkan inflamasi yang ditandai dengan peningkatan pelepasan sitokin proinflamasi seperti *interleukin 6* (IL-6), *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), dan *nuclear factor kappa B* (NF $\kappa$ B). Peningkatan sitokin proinflamasi, terutama IL-6 dapat menimbulkan efek antieritropoietin, karena sitokin tersebut dapat mengubah sensitivitas progenitor terhadap eritropoietin. Selain itu, IL-6 dapat meningkatkan apoptosis eritrosit yang imatur sehingga eritrosit dalam sirkulasi semakin berkurang dan kadar Hb juga akan berkurang (Barbieri *et al.*, 2015).

Proses inflamasi dan defisiensi eritropoietin tersebut dapat mengakibatkan penurunan kadar Hb, Ht, eritrosit, serta dapat dikaitkan dengan anemia

omik normositik yang merupakan karakteristik anemia penyakit kronis  
*et al.*, 2015). Selain itu, terdapat peningkatan RDW yang menunjukkan



variasi distribusi volume eritrosit yang cukup besar. Peningkatan RDW ini berkaitan dengan gangguan eritropoiesis, inflamasi kronik, dan peningkatan stres oksidatif (Biadgo *et al.*, 2016).

Pada penderita DM dijumpai leukosit yang meningkat. Peningkatan leukosit dapat terjadi karena aktivasi oleh AGE, stres oksidatif, angiotensin II yang dihasilkan akibat hiperglikemia, dan dapat menghasilkan TNF $\alpha$  dan *interleukin  $\beta$ 1* yang terlibat dalam patogenesis komplikasi kronik pada DM. Jumlah leukosit yang tinggi berkaitan dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada DM (Moradi *et al.*, 2012).

Pada penderita diabetes melitus tipe 2 terjadi trombosis arteri dimana terdapat kerusakan endotel yang akan diikuti dengan aktivasi trombosit dan sistem pembekuan. Trombosis arteri sering terjadi di daerah percabangan, karena terjadi perubahan aliran darah yang mengakibatkan terjadinya kerusakan endotel, yang menyebabkan sifat non trombogenik sehingga terjadi peningkatan aktivasi trombosit dan sistem pembekuan darah yang akhirnya menjadi thrombus (Setiabudy, 2009). Keadaan inilah yang terjadi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan kaki diabetik.

Pada penderita DM juga dijumpai platelet yang hiperaktif yang ditandai dengan peningkatan adhesi, aktivasi, dan agregasi. Terdapat beberapa mekanisme yang terlibat dalam peningkatan aktivitas platelet. *Glycation* protein pada permukaan platelet dapat mengurangi *membrane fluidity* dan meningkatkan adhesi platelet. Selain itu, peningkatan mobilisasi kalsium dari tempat penyimpanan

per mengakibatkan peningkatan kalsium intraseluler sehingga *membrane* berkurang (Kim *et al.*, 2013).

