

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DOSIS TINGGI  
TERHADAP KUANTITAS MIKROORGANISME PENDERITA  
DIABETES MELITUS DENGAN ULKUS DIABETIK DENGAN  
THERAPI INSULIN, PERAWATAN LUKA dan ANTIBIOTIK  
DI BLU RSU PROF. dr. R. D. KANDOU MANADO**

*THE INFLUENCE of HIGH DOSAGE VITAMIN C TO THE  
QUANTITY OF MICROORGANISM OF DIABETIC PATIENTS  
WITH DIABETIC ULCER WITH THE THERAPY INSULIN and  
WOUND CARE IN BLU RSU PROF. dr R. D KANDOU  
MANADO*

**RINA MARGARETHA KUNDRE**



**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDIN**

**MAKASSAR**

**2013**

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DOSIS TINGGI  
TERHADAP KUANTITAS MIKROORGANISME PENDERITA  
DIABETES MELITUS DENGAN ULKUS DIABETIK DENGAN  
THERAPI INSULIN, PERAWATAN LUKA dan ANTIBIOTIK  
DI BLU RSUD PROF. dr. R. D. KANDOU MANADO**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**RINA MARGARETHA KUNDRE**

Kepada

**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDIN  
MAKASSAR**

**2013**

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN C DOSIS TINGGI  
TERHADAP KUANTITAS MIKROORGANISME PENDERITA  
DIABETES MELITUS DENGAN ULKUS DIABETIK DENGAN  
THERAPI INSULIN, PERAWATAN LUKA dan ANTIBIOTIK  
DI BLU RSU PROF. dr. R. D. KANDOU MANADO**

**Disusun dan diajukan oleh**

**RINA M. KUNDRE**

**Nomor Pokok P1502211018**

**telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 8 Juli 2013**

**dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

**Menyetujui,**

**Komisi Penasihat**

**Prof. dr. M. Nasrum Massi, Ph.D**

**KETUA**

**Prof. Dr. dr. Karel Pandelaki, Sp.PD, KEMD**

**ANGGOTA**

**KETUA PROGRAM STUDI**

**DIREKTUR PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASSANUDIN**

**Prof. dr. Rosdiana Natsir, Ph.D**

**Prof. Dr. Ir. Mursalim**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Rina M. Kundre

Nomor Mahasiswa : P1502211018

Program Studi : Ilmu Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa proposal tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar,

Yang menyatakan

Rina M. Kundre

## **PRAKATA**

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena dengan rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Banyak kendala yang dihadapi oleh penulis dalam rangka penyusunan tesis ini, namun berkat bimbingan dan arahan, doa serta bantuan dari berbagai pihak maka tesis ini dapat diselesaikan. Sehubungan dengan itu maka penulis menyampaikan terima kasih yang tulus kepada Prof. dr. M. Nasrum Massi, Ph.D, selaku Ketua Komisi Penasihat dan Prof. Dr. dr. Karel Pandelaki, Sp.PD, (KEMD) selaku anggota komisi penasihat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan sampai pada penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Ilhamjaya Patelongi, M.Kes dan Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes yang telah banyak membantu dalam rangka penyusunan dan penyelesaian tesis ini dalam pengolahan data komputer, dan terima kasih juga kepada seluruh pihak yang telah banyak membantu sehingga penulisan tesis ini terselesaikan.

Manado, Juli 2013

Penulis

**Rina M. Kundre**

## ABSTRAK

**RINA MARGARETHA KUNDRE:** Pengaruh pemberian vitamin C dosis tinggi terhadap kuantitas mikroorganisme Pasien Diabetes Melitus dengan ulkus diabetikum dengan terapi insulin, Antibiotik, Perawatan luka (dibimbing oleh M. Nasrum Massi dan Karel Pandelaki)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran vitamin C dosis tinggi terhadap kuantitas mikroorganisme pada penderita diabetes mellitus dengan ulkus gangren yang diberikan terapi insulin, perawatan luka dan antibiotik.

Penelitian kuantitatif ini menggunakan desain quasi eksperimen dengan *pretest* dan *posttest with control group*. Sampel penelitian terdiri dari 31 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan layak untuk diteliti. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik purposive sampling.

Hasil penelitian berdasarkan analisis Uji *Wilcoxon Test* bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata kuantitas mikroorganisme kelompok perlakuan selama 4 minggu pada saat sebelum pemberian dan setelah pemberian vitamin C dengan nilai  $p \text{ value } 0,021 < 0,05$ , pada kelompok Kontrol menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p \text{ value } 0,712 > 0,05$ . Uji Mann-Whitney dilakukan untuk melihat perbedaan rerata sebelum dan sesudah serta nilai perubahan pada kedua kelompok, didapatkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna pada rerata sebelum pemberian vitamin c antara kelompok perlakuan dan control dengan nilai  $p \text{ value } 0,513 > 0,05$  untuk sebelum penambahan vitamin C pada kelompok perlakuan. Sedangkan hasil Uji untuk sesudah pemberian vitamin c antara kedua kelompok tersebut menunjukkan nilai  $p \text{ value } 0,015 < 0,05$ . Dengan demikian dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna secara signifikan antara kelompok perlakuan dan control pada saat sesudah penambahan vitamin c pada kelompok perlakuan.

Kata kunci : kuantitas mikroorganisme, vitamin c, Kultur Pus, ulkus diabetikum

## ABSTRACT

**RINA MARGARETHA KUNDRE.** *The Influence of High Dose of Vitamin C to Microorganism Quantity of Diabetes Mellitus Patients with Diabetic Ulcers with Insulin Therapy, Antibiotic, Wound Treatment,* (supervised by **M. Nasrum Massi** and **Karel Pandelaki**).

The research aims to determine the role of high-dosage vitamin C to the quantity of microorganisms in patients with diabetes mellitus (DM) with gangrenous ulcers were given insulin therapy wound care and antibiotics.

This quantitative study used quasi-experimental design with pretest and posttest with control group. The study samples consisted of 31 subjects who met the inclusion criteria and deserved to be investigated. Sampling was performed with purposive sampling technique.

Test results based on the analysis of the Wilcoxon test that there is a significant difference in the mean quantity of microorganisms group treated for 4 weeks at a time before and after the administration of vitamin C with  $p$  value  $0.021 < 0.05$ , the control group showed no significant difference to the value  $p$   $0.712 > 0.05$ . Mann-Whitney test was to see the difference before and after as well as the mean value of changes in both groups, showed no significant difference in the mean before giving vitamin C between the treatment and control groups with  $p$  value  $0.513 > 0.05$  for prior to the addition of vitamin C in the treatment group. While the results for the test after the administration of vitamin C between the two groups showed the value of  $p$   $0.015 < 0.05$ . It can be concluded that there is a statistically significant difference between treatment and control groups at the time after the addition of vitamin C in the treatment group.

Keywords: Quantity of microorganism, Vitamin C, Pus culture, Diabetic ulcers.

## DAFTAR ISI

PRAKATA	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
I    PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
II    TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Diabetes Melitus	6
B. Ulkus gangren	18
C. Vitamin C	33
D. Kerangka Teori	40
E. Kerangka Penelitian	41
III   METODOLOGI PENELITIAN	43
A. Desain Penelitian	43
B. Tempat dan Waktu Penelitian	43
C. Populasi dan Sampel	44
D. Instrumen Pengumpulan Data	45

E. Prosedur Pengambilan Data	47
F. Pengolahan dan Analisis Data	49
G. Etika Penelitian	50
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	51
B. Pembahasan	63
V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	69
B. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN-LAMPIRAN	

## DAFTAR TABEL

No		Halaman
1	Klasifikasi etiologis DM	7
2	Kebutuhan Per hari Vitamin C	36
3	Perbandingan antara kelompok perlakuan dan kelompok control berdasarkan karakteristik responden	52
4	Perbedaan karakteristik klinis antara kelompok perlakuan dan kontrol	54
5	Gambaran pola kuman pada gangren diabetik pada Kelompok Perlakuan sebelum dan sesudah pemberian vitamin C	55
6	Gambaran pola kuman pada gangren diabetik pada Kelompok control	56
7	Perbaikan klinis kuantitas mikroorganisme pada kelompok perlakuan dan control	59
8	Perbaikan klinis Kuantitas Mikroorganisme berdasarkan nilai perubahan jumlah kuman	59
9	Perubahan kadar gula darah pada kelompok perlakuan dan kontrol	60
10	Hasil analisis bivariat variable kategori perubahan kadar gula darah dengan perubahan kuman	61
11	Ringkasan uji regresi logistic antara seluruh variable terhadap perubahan kuantitas mikroorganisme	61
12	Ringkasan uji regresi logistic antara seluruh variable terhadap perbaikan atau penurunan GDP	62

## DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Jalur Polyol	14
2.	Patogenesis Ulkus Diabetik	22
3.	Kerangka Teori	40
4.	Kerangka Konsep	41

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Permohonan Izin Penelitian Kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Unhas
2. Permohonan Izin Penelitian Kepada BLU RSU Prof. Dr. R. D Kandou Manado
3. Rekomendasi Persetujuan Penelitian dari Komisi Etik Unhas
4. Surat Keterangan Selesai Penelitian dari BLU RSU Prof. Dr. R. D Kandou Manado
5. Informed Consent
6. Pernyataan Bersedia Menjadi Responden
7. Lembar Kuesioner Data Demografi
8. Pedoman Pengambilan Sampel Kultur PUS
9. Master Tabel
10. Output SPSS

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi diabetes melitus tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Jumlah penderita Diabetes mellitus di dunia dari tahun ke tahun mengalami peningkatan, hal ini berkaitan dengan jumlah populasi yang meningkat, *life expectancy* bertambah, urbanisasi yang merubah pola hidup tradisional ke pola hidup modern, prevalensi obesitas meningkat dan kegiatan fisik kurang. Perubahan gaya hidup dan urbanisasi nampaknya merupakan penyebab penting terjadinya masalah epidemi diabetes melitus tipe 2 di Indonesia (**PB PERKENI, 2011**)

Menurut survei yang dilakukan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), jumlah penderita Diabetes mellitus di dunia pada Agustus tahun 2011 terdapat 346 juta orang. WHO memprediksi kenaikan jumlah penderita diabetes melitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Sedangkan International Diabetes Federation (IDF), memprediksi kenaikan jumlah penderita diabetes melitus dari 7 juta pada tahun 2009 menjadi 12 juta pada tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes melitus sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030 (**PB PERKENI, 2011**)

Perolehan data dari RISKESDAS 2007 menunjukkan bahwa Sulawesi Utara menempati peringkat ke 5 yang memiliki penduduk dengan diagnosa DM dengan Prevalensi 8,1%. Data pada BLU RSUD Prof. Dr. R. D Kandou Manado bahwa dari bulan Januari 2011 sampai dengan bulan Desember 2011 penderita diabetes mellitus dengan komplikasi yang di rawat di RS adalah sebanyak 105 pasien dengan lamanya perawatan 20-28 hari (Data Sekunder). Dari data yang didapatkan menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes melitus sangat besar dan sulit ditangani sendiri oleh dokter spesialis, subspesialis, perawat atau bahkan tenaga kesehatan yang ada. Mengingat bahwa diabetes melitus ini akan memberikan dampak terhadap kualitas sumber daya manusia dan peningkatan biaya kesehatan yang cukup besar maka sudah seharusnya semua pihak diikut sertakan dalam penanggulangan diabetes melitus, khususnya dalam upaya pencegahan.

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin dan ataupun kedua-duanya (***American Diabetes Association, 2010***). *Hiperglikemia* yang terus menerus dapat mengakibatkan sirkulasi darah menurun pada daerah ekstremitas bagian bawah terutama kaki. Komplikasi yang sering terjadi adalah neuropati perifer, berupa hilangnya sensasi distal dan beresiko tinggi untuk terjadinya ulkus. Gejala yang sering dirasakan adalah kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, terasa lebih sakit pada malam hari (***PB PERKENI, 2011***)

Kulit pada daerah ekstremitas bawah merupakan tempat yang sering mengalami infeksi. Ulkus kaki yang terinfeksi biasanya melibatkan banyak mikroorganisme, seperti stafilokokus, streptokokus, batang gram negatif dan kuman anaerob (**PB PERKENI, 2011**). Gold Stain(1996), melaporkan bahwa penelitian terhadap 25 penderita ulkus diabetik didapatkan kuman stafilokokus aureus 76%, streptokokus 10%, sisanya terdiri dari kuman enterobacter dan kuman anaerob.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *oxidative stress* juga berkontribusi pada perkembangan diabetes melitus dan komplikasinya. Tubuh memiliki sistem perlawanan terhadap *oxidative stress* dengan menghasilkan enzim-enzim antioksidan. Vitamin C merupakan salah satu antioksidan yang tinggi dan dapat mempertahankan daya tahan tubuh terhadap infeksi. Vitamin C berperan untuk mensintesis kolagen dimana kolagen merupakan protein yang berpengaruh terhadap integritas struktur sel seperti pada kulit, terutama pada proses penyembuhan luka.

Namun, menurut penelitian yang dilakukan oleh Medina *et al.* tahun 2007 di Brazil, penderita diabetes justru memiliki kadar antioksidan yang lebih rendah dibandingkan orang normal dengan hasil 3.3-fold pada penderita diabetis dan 5.8-fold pada orang normal. Kondisi ini tentu saja meningkatkan risiko komplikasi. Oleh karena itu, penderita diabetes sangat dianjurkan untuk mengkonsumsi antioksidan dalam jumlah yang cukup untuk mencegah komplikasi. (Medina, 2007)

Sehubungan dengan hal-hal tersebut diatas, maka diperlukan suatu kajian klinik mengenai pengaruh pemberian vitamin C dosis tinggi

terhadap kuantitas mikroorganisme pada penderita diabetes mellitus dengan ulkus gangren yang diberikan terapi insulin, perawatan luka dan antibiotik.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

- 1) Apakah kuantitas mikroorganisme ulkus gangren pada penderita ulkus gangren diabetik yang diberikan terapi insulin, antibiotika, dan perawatan luka selama 4 minggu mengalami penurunan.
- 2) Apakah pemberian vitamin C dosis tinggi pada pengelolaan penderita ulkus gangren diabetika dengan terapi insulin, antibiotik, dan perawatan luka, dapat mempercepat penurunan kuantitas mikroorganisme ulkus gangren.

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

Diketahuinya peran vitamin C dosis tinggi terhadap kuantitas mikroorganisme pada penderita diabetes mellitus dengan ulkus gangren yang diberikan terapi insulin, perawatan luka dan antibiotik.

## **D. MANFAAT PENELITIAN**

- 1) Manfaat Pengembangan Ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan pengetahuan dan teknologi peneliti serta memberikan kontribusi pada ilmu

keperawatan tentang pengaruh pemberian vitamin C dosis tinggi terhadap kuantitas mikroorganisme pada penderita diabetes mellitus dengan ulkus gangren yang diberikan terapi insulin, perawatan luka dan antibiotik.

## 2) Manfaat Aplikasi

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai masukan untuk penelitian selanjutnya, untuk penelitian mengenai pengaruh pemberian vitamin C dosis tinggi terhadap kuantitas mikroorganisme pada penderita diabetes mellitus dengan ulkus gangren yang diberikan terapi insulin, perawatan luka dan antibiotik

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. DIABETES MELITUS

##### 1. Definisi

Menurut *American Diabetes Association (ADA)* tahun 2010, Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolic dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni, 2011). Diabetes melitus merupakan sekelompok kelainan heterogen yang ditandai oleh kenaikan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia. (Bruner & Suddarth, 2001). Secara klinis DM dapat ditemukan dengan keluhan klasik DM, berupa : poliuria, polidipsi, polifagia dan penurunan berat badan. Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara, antara lain : 1) Adanya keluhan klasik dan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $>200$  mg/dl. 2) Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl dengan adanya keluhan klasik. 3) Tes toleransi glukosa oral (TTOG) dilakukan dengan standart WHO, menggunakan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air, dengan kadar gula plasma 2 jam  $\geq 200$  mg/dl. (PERKENI, 2011). Diabetes melitus memiliki dua varian utama, berdasarkan kemampuan pankreas mengeluarkan insulin: Diabetes tipe I dan Diabetes tipe 2. (Sherwood, 2011)

Diabetes melitus tipe 2, merupakan DM yang paling banyak diderita 90 – 95 % dari seluruh penyandang DM. (Brunner & Suddarth, 2001) (Sherwood, 2011). Diabetes melitus tipe 2, yaitu diabetes yang tidak tergantung insulin dapat terjadi akibat penurunan sensitivitas terhadap insulin (resistensi insulin) atau akibat penurunan jumlah produksi insulin (Brunner & Suddarth, 2001). Berbagai faktor genetik dan gaya hidup bisa menyebabkan diabetes tipe 2, obesitas merupakan faktor resiko terbesar; 90% pengidap diabetes tipe 2 mengalami obesitas. (Sherwood, 2011).

## 2. Klasifikasi

Tabel 1. Klasifikasi etiologis DM

<b>Tipe 1</b>	Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut: ✓ autoimun, ✓ idiopatik.
<b>Tipe 2</b>	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
<b>Tipe lain</b>	Defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus
<b>Diabetes melitus gestasional</b>	

## 3. Diagnosis

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak bisa ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer.

Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penderita diabetes melitus. Kecurigaan adanya diabetes melitus perlu dipertimbangkan apabila terdapat keluhan klasik diabetes melitus, seperti:

- a. Keluhan klasik : poliuria, polidipsi, polifagia, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.
- b. Keluhan lain berupa: badan terasa lemah, kesemutan, gatal, mata terasa kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan melalui tiga cara:

- a. Jika keluhan klasik ditemukan dan pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $>200$  mg/dL
- b. Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL dengan keluhan klasik
- c. Tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 g glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa (pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri). TTGO sulit dilakukan berulang-ulang dan

dalam praktek sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus

- d. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal atau DM, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok TGT atau GDTP tergantung dari hasil yang diperoleh.
- e. TGT : glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L)
- f. GDPT : glukosa darah puasa antara 100 – 125 mg/dl(5,6-6,9 mmol/L) (PERKENI 2011)

#### **4. Komplikasi**

Diabetes sering menimbulkan berbagai komplikasi. Komplikasi dapat terjadi pada setiap individu dengan diabetes tipe 1 dan 2 (Brunner & Suddarth, 2001)

##### **a. Komplikasi akut**

##### **1) Ketoasidosis Diabetika**

Merupakan komplikasi akut diabetes yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi (300-600 mg/dl) disertai dengan adanya tanda dan gejala asidosis dan plasma keton kuat.

##### **2) Status Hiperglikemi Hiperosmolar (SHH)**

Peningkatan glukosa darah sangat tinggi (600-1200 mg/dl), tanpa tanda dan gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat (330-380 mOs/mL), plasma keton (+/-)

##### **3) Hipoglikemia**

Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar glukosa darah < 60 mg/dL.

b. Komplikasi kronik

1) Makroangiopati :

- Pembuluh darah Jantung
- Pembuluh darah tepi
- Pembuluh darah otak

2) Mikroangiopati

- Retinopati
- Nefropati diabetik

3) Neuropati

- Komplikasi yang tersering dan yang paling penting adalah neuropati perifer, berupa hilangnya sensasi distal beresiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki dan amputasi.
- Gejala yang sering dirasakan kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri dan lebih terasa sakit dimalam hari
- Setelah diagnosis DM ditegakkan, pada setiap pasien perlu dilakukan skrinning untuk mendeteksi adanya polineuropati distal dengan pemeriksaan neurologi distal sederhana, dengan monofilamen 10 gr sedikitnya setiap tahun
- Apabila ditemukan adanya polineuropati distal, perawatan kaki yang menandai akan menurunkan resiko amputasi.
- Semua penyandang diabetes yang disertai neuropati perifer harus diberikan edukasi perawatan kaki untuk mengurangi

resiko ulkus kaki. Untuk penatalaksanaan penyulit ini sering kali diperlukan kerja sama dengan bidang/ disiplin ilmu lain. (PERKENI, 2011)

## 5. Patogenesis

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang disebabkan oleh adanya kekurangan insulin secara relatif maupun absolut. Defisiensi insulin dapat terjadi melalui 3 jalan, yaitu :

- a. Rusaknya sel-sel  $\beta$  pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia tertentu, dll).
- b. Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas.
- c. Desensitas/kerusakan reseptor insulin (*down regulation*) di jaringan perifer.

Apabila di dalam tubuh terjadi kekurangan insulin, maka dapat mengakibatkan:

- a. Menurunnya transport glukosa melalui membran sel, keadaan ini mengakibatkan sel-sel kekurangan makanan sehingga meningkatkan metabolisme lemak dalam tubuh. Manifestasi yang muncul adalah penderita Diabetes mellitus selalu merasa lapar atau nafsu makan meningkat "poliphagia".
- b. Menurunnya glikogenesis, dimana pembentukan glikogen dalam hati dan otot terganggu.

c. Meningkatnya pembentukan glikolisis dan glukoneogenesis, karena proses ini disertai nafsu makan meningkat atau poliphagia sehingga dapat mengakibatkan terjadinya hiperglikemi. Kadar gula darah tinggi mengakibatkan ginjal tidak mampu lagi mengabsorpsi dan glukosa keluar bersama urin, keadaan ini yang disebut glukosuria. Manifestasi yang muncul yaitu penderita sering berkemih atau poliuria dan selalu merasa haus atau polidipsia

Beberapa teori yang diterima adalah :

**a. Teori vaskular (iskemia-hipoksia)**

Pada pasien neuropati diabetika dapat terjadi penurunan aliran darah ke endoneurium yang disebabkan oleh adanya resistensi pembuluh darah akibat hiperglikemia. Biopsi nervus suralis pada pasien neuropati diabetika ditemukan adanya penebalan pembuluh darah, agregasi platelet, hiperplasi sel endotelial dan pembuluh darah, yang kesemuanya dapat menyebabkan iskemia. Iskemia juga dapat menyebabkan terganggunya transport aksonal, aktifitas  $Na^+/K^+$  ATPase yang akhirnya menimbulkan degenerasi akson. (Prasetyo A M, 2010)

**b. Teori Metabolik**

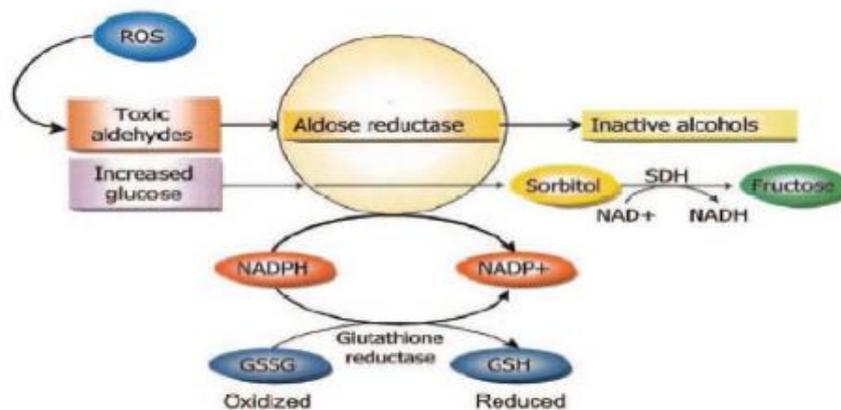
**1) Jalur Polyol**

Teori jalur polyol berperan dalam beberapa perubahan dengan metabolisme ini. Pada status yang normoglikemik, kebanyakan glukosa intraseluler di fosforilasi ke *glukosa -6- phosphate* oleh *hexokinase*, hanya sebagian kecil dari glukosa masuk jalur *polyol* . Pada kondisi-kondisi

hiperglikemia , *hexokinase* yang disaturasi, maka akan terjadi *influks* glukosa ke dalam jalur *polyol*. *Aldose reduktase* yang secara normal mempunyai fungsi mengurangi aldehyd beracun di dalam sel ke dalam alcohol non aktif , tetapi ketika konsentrasi glukosa di dalam sel menjadi terlalu tinggi, *aldose reduktase* juga mengurangi glukosa ke dalam jalur sorbitol , yang mana kemudian dioksidasi menjadi fruktosa. Dalam proses mengurangi glukosa intraseluler tinggi ke sorbitol, *aldose reduktase* mengkonsumsi co-faktor NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphat hydrolase*). NADPH adalah co-faktor yang penting untuk memperbaharui *intracellular critical anti oxidant*, dan pegurangan *glutathione*. Dengan mengurangi jumlah *glutathione*, jalur polyol meningkatkan kepekaan stress oksidatif intraseluler. Stres oksidatif berperan utama di dalam patogenesis neuropati diabetika perifer. Ada bukti peningkatan oksigen radikal bebas dan peningkatan beberapa penanda stres oksidatif seperti *malondialdehyde* dan *lipid hidroksiperoksida* pada penderita neuropati diabetika. Indikator kuat untuk membuktikan bagaimana peran stres oksidatif dalam neuropati diabetika, dibuktikan oleh beberapa penelitian mengenai penggunaan antioksidan baik pada binatang percobaan maupun pada pasien.

Sorbitol sesudah dioksidasi *sorbitol dehydrogenase* menjadi fruktosa, mengalami degradasi secara perlahan dan tidak cukup menebus ke membran sel. Akumulasi sorbitol intraseluler mengakibatkan perubahan osmotik yang berpotensi ke arah kerusakan sel. Adanya peningkatan osmolalitas intraseluler, dalam kaitan aliran glukosa kedalam jalur polyol

dan akumulasi sorbitol, sebagai akibatnya akan terjadi kompensasi pengurangan endoneural osmolit taurine dan mioinositol untuk memelihara keseimbangan osmotik. Metabolit intraseluler, seperti mioinositol menjadi berkurang dan mendorong ke arah kerusakan sel saraf. Pada percobaan binatang penurunan mioinositol berkaitan dengan penurunan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP ase dan memperlambat velositas konduksi saraf. (Prasetyo A M, 2010)



Gambar 1. Jalur Polyol

## 2) Teori *Advanced Glycation End Product* (AGEs)

Peningkatan glukosa intraseluler menyebabkan pembentukan *advanced glycosilation products* (AGEs) melalui glikosilasi nonenzimatik pada protein seluler. Glikosilasi dan protein jaringan menyebabkan pembentukan AGEs. Glikosilasi non enzimatik ini merupakan hasil interaksi glukosa dengan kelompok amino pada protein. Pada hiperglikemia kronis beberapa kelebihan glukosa berkombinasi dengan asam amino pada sirkulasi atau protein jaringan. Proses ini pada awalnya membentuk produk glikosilasi awal yang reversibel dan selanjutnya membentuk AGEs yang ireversibel. Konsentrasi AGEs meningkat pada penderita DM. Pada endotel mikrovaskular manusia, AGEs menghambat

produksi prostasiklin dan menginduksi PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor-1*) dan akibatnya terjadi agregasi trombosit dan stabilisasi fibrin, memudahkan trombosis. Mikrotrombus yang dirangsang oleh AGEs berakibat hipoksia lokal dan meningkatkan angiogenesis dan akhirnya mikroangiopati. (Prasetyo A M, 2010)

### **3) Jalur Aktivasi Protein Kinase C**

Aktivasi Protein Kinase C (PKC) juga berperan dalam patogenesis neuropati perifer diabetika. Hiperglikemia didalam sel meningkatkan sintesis atau pembentukan *diacylglycerol* (DAG) dan selanjutnya peningkatan Protein kinase C. Protein kinase juga diaktifkan oleh stres oksidatif dan *advanced glycosilation products* (AGEs).

Aktivasi protein kinase C menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, gangguan sintesis *nitric oxyde* (NOS) dan perubahan aliran darah. Ketika PKC diaktifkan oleh hiperglikemia intraseluler, mempunyai efek pada beberapa ekspresi genetik. Vasodilator yang memproduksi *endothelial nitric oxyde synthase* (eNOS) berkurang, sedangkan vasokonstriktor endothelin-1 (ET-1) akan meningkat. Transformasi Growth Factor  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) *plasminogen inhibitor -1* (PAI-1) juga meningkat. Dalam endothelial sel, PKC juga mengaktifkan *nuclear factor kB* (NFkB), suatu faktor transkripsi yang dirinya sendiri mengaktifkan banyak gen proinflamasi di dalam pembuluh darah.

### **4) Teori Autoimun**

Neuropati Outoimun adalah mekanisme hasil pengembangan dari neuropati diabetik telah menarik minat untuk dipelajari . Neuropati

autoimun dapat muncul dari perubahan imunologik sel endothelial kapiler. Teori ini juga mulai dapat dianggap benar atas dasar sukses yang telah dilaporkan menggunakan immunoglobulin kedalam pembuluh darah (IVIg) untuk pengobatan ND. (Prasetyo A M, 2010)

#### **5) Pembentukan reactive oxygen species (ROS) atau stress oksidatif**

Stres oksidatif timbul bila pembentukan reactive oxygen species (ROS) melebihi kemampuan sel dalam mengatasi radikal bebas, yang melibatkan sejumlah enzim dan vitamin yang bersifat antioksidan. Stres oksidatif pada diabetes mellitus disebabkan karena ketidak seimbangan reaksi redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid, sehingga terjadi penurunan kapasitas antioksidan. Stres oksidatif dapat meningkat jika terjadi glikasi yang labil, autooksidasi glukosa, aktivitas intrasel jalur poliol. Metabolisme karbohidrat pada hiperglikemi akan menghasilkan energi yang ekuivalen untuk mendorong sintesa ATP di mitokondria yang akan menghasilkan radikal bebas dan superoksida karena pengaruh kadar glukosa yang tinggi. Autooksidasi glukosa juga akan menaikkan radikal bebas menjadi stress oksidatif yang akan menurunkan kadar NO, merusak protein sel, meningkatkan adhesi sel leukosit pada endotel sedang fungsinya sebagai pertahanan terhambat.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menurunkan kadar gula darah dengan menggunakan metode Uji Toleransi Glukosa Oral dan metode diabetes imbasan aloksan hasil penelitian tersebut adalah ekstrak etanol 70% buah mengkudu mampu menurunkan kadar gula darah.

Keterkaitan antara gula darah/hiperglikemi, dengan pembentukan reactive oxygen species (ROS), aktivasi NF- $\kappa$ B terhadap sel target (endotel, mesangial dan makrofag) dan pembentukan TGF- $\beta$ -membran basal.

## **6. Diabetes dengan infeksi**

Adanya infeksi pada penderita diabetes melitus, sangat berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah. Infeksi dapat memperburuk kendali glukosa darah, dan kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan kemudahan atau memperburuk infeksi. Infeksi yang banya terjadi antara lain: Infeksi saluran kemih, Infeksi saluran napas: terutama pneumonia, TB Paru, Infeksi kulit: furunkel, abses: Kulit pada daerah ekstremitas bawah merupakan tempat yang sering mengalami infeksi. Ulkus kaki yang terinfeksi biasanya melibatkan banyak mikroorganisme dan yang sering ditemukan adalah stafilokokus, streptokokus, batang gram negatif, kuman anaerob.

## **B. ULKUS GANGREN**

### **1. Ulkus Diabetik**

Ulkus diabetika adalah salah satu bentuk komplikasi kronik Diabetes mellitus berupa luka terbuka pada permukaan kulit yang dapat disertai adanya kematian jaringan setempat. Gejala kaki DM dimulai dengan adanya perubahan kalus (pengerasan pada telapak kaki akibat perubahan titik simpan berat badan). Perubahan ini penting dilihat untuk mengetahui apakah penebalan kalus disertai infeksi pada jaringan di bawahnya.

Karena, kalau telah terjadi neuropati penderita tidak akan merasa nyeri.  
(Misnadiarly, 2006)

## **2. Etiologi Ulkus**

Ada beberapa komplikasi diabetes yang turut meningkatkan resiko terjadinya infeksi kaki, beberapa komplikasi tersebut adalah : (Brunner & Suddarth, 2001)

- **Neuropati** : neuropati sensori menyebabkan hilangnya perasaan nyeri dan sensibilitas tekanan, sedangkan neuropati otonom menimbulkan peningkatan kekeringan dan pembentuk visura pada kulit (yang terjadi akibat penurunan perspirasi).
- **Penyakit vaskuler Perifer** : sirkulasi ekstremitas bawah yang buruk turut menyebabkan lamanya kesembuhan luka dan terjadinya gangren. Hal ini menyebabkan aliran darah kekaki menjadi berkurang yang juga akan diikuti dengan berkurangnya suplai oksigen dan makanan serta berkurangnya kemampuan sistim imunologis tubuh pada tempat tersebut. Terbentuknya makroangiopati terutama disebabkan oleh arterosklerosis dan arterosklerosis ini sendiri dipengaruhi oleh banyak faktor seperti tekanan darah, dislipidemi, umur dan lain lain . Mikroangiopati merupakan hal yang kompleks yang didasari oleh perubahan perubahan sehubungan dengan buruknya kontrol diabetes secara umum.
- **Penurunan Daya immunitas** : Hiperglikemia akan mengganggu kemampuan leukosit khusus yang berfungsi untuk

menghancurkan bakteri. Dengan demikian, pada pasien diabetes yang tidak terkontrol akan terjadi penurunan resistensi terhadap infeksi tertentu.

- **Faktor infeksi**

Kurang atau hilangnya perasaan nyeri menyebabkan pasien tidak menyadari kalau ada luka dan dengan luka terbuka tanpa perawatan akan mengundang infeksi, baru akan disadari kalau infeksi cukup berat seperti selulitis yang luas bahkan kadang sampai terjadi osteomielitis. Pada penderita diabetes luka sedikit saja dikaki harus mendapat perhatian besar bahkan dikatakan ini merupakan suatu hal yang darurat. Hal ini sering tidak diperhatikan bahkan kadang pemeriksaan kaki penderita diabetes tidak dilakukan kalau tidak dikeluhkan oleh penderita. Sementara penderita tidak akan mengeluh kalau luka tersebut tidak cukup serius. Kerentanan infeksi pada penderita diabetes lebih tinggi kalau dibandingkan dengan penderita non diabetes sehingga penderita diabetes sering terkena infeksi, bahkan kuman oportunistik juga dapat menjadi masalah pada penderita diabetes seperti misalnya kandidiasis. Pada kaki penderita diabetes lebih rentan terhadap infeksi yang disebabkan oleh beberapa hal:

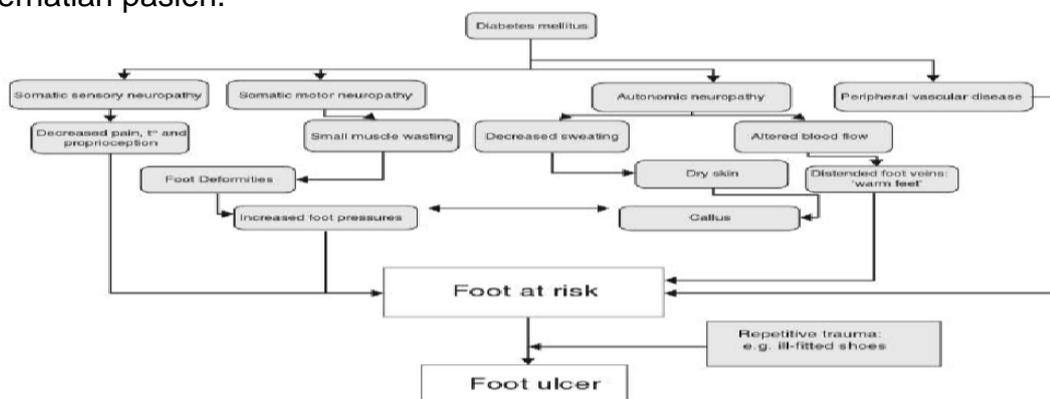
- a. Makro dan mikroangiopati yang terjadi sehingga suplai oksigen dan bahan makanan lainnya ke kaki menjadi berkurang termasuk mobilisasi fagosit ke tempat lesi

- b. Menurunnya kekuatan sistim immunitas humoral
- c. Menurunnya keasaman yang terjadi pada kulit penderita diabetes

### 3. Patogenesis Ulkus

Rangkaian kejadian kasus dalam proses timbulnya ulkus diabetik pada kaki dimulai cedera pada jaringan lunak kaki, pembentukan visura antara jari-jari kaki atau di daerah kulit yang kering, atau pembentukan sebuah kalus, cedera tidak dirasakan oleh pasien yang kepekaan kakinya sudah menghilang dan bisa berupa cedera termal (misalnya, menggunakan bantal pemanas, berjalan dengan kaki telanjang di jalan yang panas, atau memeriksa air panas untuk mandi dengan menggunakan kaki), cedera kimia (misalnya, membuat kaki terbakar pada saat menggunakan preparat kaustik untuk menghilangkan kalus, veruka atau bunion), atau cedera traumatik (misalnya, melukai kulit ketika menggunting kuku, menginjak benda asing dalam sepatu tanpa disadari, atau mengenakan sepatu dan kaos kaki yang tidak pas).

Jika pasien tidak mempunyai kebiasaan untuk memeriksa kakinya tiap hari, cedera atau visura tersebut dapat berlangsung tanpa diketahui sampai terjadi infeksi yang tidak serius. Pengeluaran nanah, pembengkakan, kemerah-merahan (akibat selulitis atau gangren pada tungkai, biasanya merupakan tanda pertama masalah kaki yang menjadi perhatian pasien.



Penyebab **Gambar 4. Patogenesis Ulkus Diabetik** (Wiley J, 2006) merupakan

multifaktorial yang sulit dipisahkan satu dengan lainnya , dapat dibagi dalam beberapa faktor antara lain :

a. Faktor metabolik

Tingginya kadar gula darah dalam jangka pendek pada luka kaki akan sangat menyulitkan penyembuhan, sementara luka yang disertai dengan infeksi juga akan meningkatkan gula darah . dalam jangka panjang tingginya kadar gula darah merupakan hal yang paling mendasari terjadinya berbagai kelainan pada jaringan tubuh penderita diabetes secara umum seperti arterosklerosis, gangguan lemak darah, kekentalan plasma darah, kelenturan eritrosit, berkurangnya daya fagosit dari pada leukosit. Sorbitol yang dihasilkan pada jalur metabolik alternatif seperti polyol pathway merupakan racun yang dapat merusak jaringan saraf , endotel, kornea,dan sebagainya Glikolisasi non enzimatik juga sangat berperan dalam patofisiologi terjadinya komplikasi diabetes secara umum. Dengan glikolisasi non enzimatik protein protein terutama protein yang turn overnya panjang yang terendam dalam glukosa yang relatif tinggi akan berubah menjadi protein yang terglykosilasi yang bersifat irreversibel yang disebut

dengan Advance Glycosilation Endproduct (AGE). AGE ini akan mempunyai sifat kimia dan fisis yang berbeda dengan protein asalnya yang belum terglykosilasi. Glykosilasi globin pada hemoglobin menyebabkan kelenturan eritrosit yang mengandung glykosilated globin tersebut menjadi kurang lentur sehingga akan memperlambat gerakannya pada tingkat kapiler. Pada eritrosit disamping kelenturannya yang menurun juga ada kecenderungan agregasi, secara keseluruhan akan memperlambat aliran darah yang juga diperberat dengan plasma kental. Glykosilasi jaringan elastin dan kollagen pada dinding pembuluh darah menyebabkan pembuluh darah tersebut menjadi kurang elastis sehingga kelenturannya berkurang dan hal ini akan dapat menyebabkan tekanan darah meningkat. Glykosilasi protein plasma menyebabkan plasma menjadi lebih kental dan hal ini juga akan mengganggu kelancaran sirkulasi.

b. Faktor kelainan vaskularisasi

Hal ini menyebabkan aliran darah ke kaki menjadi berkurang yang juga akan diikuti dengan berkurangnya suplai oksigen dan makanan disamping berkurangnya kemampuan sistem imunologis tubuh pada tempat tersebut. Terbentuknya makroangiopati terutama disebabkan oleh arterosklerosis dan arterosklerosis ini sendiri dipengaruhi oleh banyak faktor seperti tekanan darah, dislipidemi, umur dan lain lain .

Mikroangiopati merupakan hal yang kompleks yang didasari oleh perubahan-perubahan sehubungan dengan buruknya kontrol diabetes secara umum

c. Faktor neuropathy

Neuropati yang terjadi merupakan kombinasi otonomik dengan sensorik yang berat. Hal ini menyebabkan berkurangnya sensasi nyeri yang sangat penting dalam reflek menghindar terhadap trauma. Neuropati otonomik pada kaki menyebabkan fungsi kelenjar keringat berkurang sehingga kulit kering, elastisitas menurun, dan sering menimbulkan retak dengan infeksi. Selain itu neuropati otonomik juga dapat menyebabkan edema dan bertambahnya shunting arterovenosus sehingga memudahkan timbulnya lesi. Neuropati motoris yang sering mengenai bagian ujung pada kaki menyebabkan atrofi otot dan hal ini selanjutnya akan menyebabkan deformitas telapak kaki sehingga juga berperan dalam timbulnya lesi pada kaki.

d. Faktor infeksi

Kurangnya perasaan sakit menyebabkan pasien tidak menyadari kalau ada luka dan dengan luka terbuka tanpa perawatan akan mengundang infeksi, baru akan disadari kalau infeksi cukup berat seperti selulitis yang luas bahkan kadang sampai terjadi osteomyelitis. Pada penderita diabetes luka sedikit saja dikaki harus mendapat perhatian besar bahkan dikatakan ini merupakan suatu hal yang darurat. Sering hal ini

tidak diperhatikan bahkan dokterpun sering tidak memeriksa kaki penderita diabetes kalau tidak dikeluhkan oleh penderita. Sementara penderita tidak akan mengeluh kalau luka tersebut tidak cukup serius. Kerentanan infeksi pada penderita diabetes lebih tinggi kalau dibandingkan dengan penderita non diabetes sehingga penderita diabetes sering terkena infeksi, bahkan kuman oportunistik juga dapat menjadi masalah pada penderita diabetes seperti misalnya kandidiasis . Juga pada kaki penderita diabetes lebih rentan terhadap infeksi yang disebabkan oleh beberapa hal :

- 1) Makro dan mikroangiopati yang terjadi sehingga suplai oksigen dan bahan makanan lainnya ke kaki menjadi berkurang termasuk mobilisasi fagosit ke tempat lesi
- 2) Menurunnya kekuatan sistem imun humoral
- 3) Menurunnya keasaman yang terjadi pada kulit penderita diabetes (Tambunan M, 2004)

Terjadinya masalah gangren adalah karena adanya hiperglikemia pada penyandang diabetes yang menyebabkan kelainan neuropati dan kelainan pada pembuluh darah. Neuropati baik sensorik maupun otonomik akan mengakibatkan berbagai perubahan pada kulit dan otot yang kemudian menyebabkan terjadinya perubahan distribusi tekanan pada telapak kaki dan selanjutnya akan mempermudah terjadinya ulkus. Adanya kerentanan terhadap infeksi menyebabkan infeksi akan mudah merebak menjadi

infeksi yang luas. Faktor aliran darah yang kurang akan lebih lanjut menambah rumitnya pengelolaan gangren diabetes.

Penderita diabetes mellitus yang kadar gulanya tidak terkontrol akan lebih mudah untuk tumbuh dan berkembangnya bakteri bakteri dari pada penderita yang kadar gula darahnya terkontrol dan pada orang yang non diabetes. Penderita dari diabetes ini harus lebih hati hati dan perlu pencegahan infeksi yang lebih ketat. Terjadinya gangren dikaki baik yang mengenai jari kaki maupun yang sudah meluas sampai telapak dan punggung kaki pada umumnya dapat disebabkan oleh karena suatu proses dari iskemik, neuropati, dan infeksi. Ketiga penyebab ini dapat terjadi secara bersamaan ataupun sendiri. Infeksi pada kaki diabetik dapat terjadi pada kulit, otot dan tulang yang pada umumnya disebabkan oleh karena kerusakan dari pembuluh saraf dan aliran darah kedaerah luka . Infeksi dan ulkus pada kaki diabetes akan bermacam macam manifestasinya.

Hiperglikemia yang lama akan menyebabkan perubahan patologi pada pembuluh darah. Ini dapat menyebabkan terjadinya penebalan pada tunika intima hyperplasia membrana basalis arteria, oklusi (penyumbatan) arteri dan abnormalitas trombosit sehingga menghantarkan perlekatan (adhesi) dan pembekuan. Selain itu hiperglikemia juga dapat menyebabkan leukosit menjadi tidak normal sehingga bila ada infeksi mikroorganisma (bakteri) akan sulit untuk dimusnahkan oleh sistem fagositosis bakterisit intra sel. Hal tersebut akan diperoleh lagi oleh tidak saja kekakuan dari arteri namun juga diperberat oleh rheologi darah yang

tidak normal. Menurut kepustakaan adanya peningkatan dari kadar fibrinogen dan bertambahnya reaktifitas trombosit akan menyebabkan tingginya agregasi dari sel darah merah sehingga sirkulasi darah menjadi lambat dan akan mempermudah terbentuknya trombosit pada dinding pembuluh arteria yang sudah kaku sehingga akhirnya akan terjadi gangguan sirkulasi.

Manifestasi angiopati pada pembuluh darah penderita diabetes mellitus antara lain berupa penyempitan dan penyumbatan daerah perifer (yang utama), sering terjadi pada tungkai bawah (terutama kaki) akibatnya perfusi jaringan dari bagian distal dan tungkai akan menjadi kurang baik dan akan timbul ulkus yang kemudian akan berkembang menjadi nekrosis/gangren yang sangat sulit untuk diatasi dan hal ini tidak jarang memerlukan suatu tindakan amputasi. Gangguan mikrosirkulasi akan menyebabkan berkurangnya aliran darah dan hantaran oksigen pada serabut saraf yang kemudian akan menyebabkan degenerasi dari serabut saraf. Keadaan ini akan mengakibatkan suatu neuropati. Disamping itu dari kasus ulkus/gangren diabetik, kaki diabetik 50% akan mengalami infeksi akibat munculnya lingkungan darah yang subur untuk berkembangnya bakteri yang patogen karena berkurangnya suplai oksigen, bakteri bakteri yang akan tumbuh subur.

#### **4. Penilaian Ulkus**

Menurut Wagner, kaki DM dibagi atas 6 (enam) bagian, yaitu:

1. Kulit utuh tapi ada kelainan benda kaki akibat neuropati.
2. Draft I : terdapat ulkus superfisial, terbatas pada kulit.
3. Draft II : ulkus dalam, menembus tendon/tulang.
4. Draft III : ulkus dengan atau tanpa osteomilitus.
5. Draft IV : Gangren jan kaki atau bagian distal kaki, dengan tanpa selulitis (infeksi jaringan).
6. Draft V: Gangren seluruh kaki atau sebagian tungkai bawah.  
(Misdiarly, 2006)

## **5. Penatalaksanaan Ulkus**

Terapi ulkus kaki meliputi tirah baring, pemberian antibiotik dan debridemen disamping itu, pengendalian glukosa darah cenderung ketat ketika terjadi infeksi. Untuk mencegah lamanya kesembuhan luka pada pasien penyakit vaskuler perifer, kesembuhan ulkus mungkin tidak terjadi dan hal ini disebabkan oleh penurunan kemampuan oksigen, nutrien serta antibiotik untuk menjangkau jaringan yang cedera. Amputasi mungkin menjangkau jaringan yang cedera untuk mencegah penyebaran infeksi lebih lanjut. Pemeriksaan kaki dan pelajaran tentang perawatan kaki yang merupakan bahan yang paling penting untuk dibicarakan ketika menghadapi pasien yang beresiko tinggi mengalami infeksi kaki. (Brunner & Suddarth, 2001)

Prinsip-prinsip perawatan ulkus kaki diabetes, antara lain :

1. Metabolik kontrol : Pengendalian keadaan metabolik sebaik mungkin seperti pengendalian kadar glukosa darah, lipid dan sebagainya
2. Vaskuler kontrol : perbaikan suplai vaskular (dengan operasi atau angioplasty), biasanya dibutuhkan pada keadaan ulkus iskemik
3. Kontrol Infeksi : pengobatan infeksi secara agresif, jika terlihat tanda klinis infeksi ( indikasi adanya kolonisasi dari pertumbuhan organisme pada hasil usap bukan merupakan infeksi, jika tidak terdapat tanda klinis)
4. Wound control : pembuangan jaringan terinfeksi nekrotis secara teratur
5. Pressure Control : mengurangi tekanan. Tekanan yang berulang dapat menyebabkan ulkus sehingga harus dihindari. Hal itu sangat penting pada ulkus neuropatik, dan diperlukan pembuangan kalus dan memakaikan sepatu yang pas berfungsi untuk mengurangi tekanan.
6. Education control : penyuluhan yang baik. (PERKENI, 2011)

Edukasi perawatan kaki harus diberikan secara rinci pada semua orang dengan ulkus maupun neuropati perifer atau peripheral arterial disease

- Tidak boleh berjalan tanpa alas kaki, termasuk dipasir dan diair
- Periksa kaki setiap hari, dan dilaporkan apabila kulit terkelupas, kemerahan, atau luka

- Periksa alas kaki dari benda asing sebelum memakainya
- Selalu menjaga kaki dalam keadaan bersih, tidak basah, dan mengoleskan krim pelembab ke kulit yang kering
- Potong kuku secara teratur
- Keringkan kaki, sela-sela jari kaki teratur setelah dari kamar mandi
- Gunakan kaos kaki dari bahan katun yang tidak menyebabkan lipatan pada ujung-ujung jari kaki
- Kalau ada kalus atau mata ikan, tipiskan secara teratur
- Jika sudah ada kelainan bentuk kaki, gunakan alas kaki yang dibuat khusus
- Sepatu tidak boleh terlalu sempit atau longgar, jangan gunakan hak tinggi
- Jangan gunakan bantal atau botol berisi air panas/batu  
(PERKENI, 2011)

Literatur melaporkan bahwa hiperglikemia yang lama akan menyebabkan perubahan patologi pada pembuluh darah. Ini dapat menyebabkan terjadinya penebalan pada tunika intima hyperplasia membrana basalis arteria, oklusi (penyumbatan) arteri dan abnormalitas trombosit sehingga menghantarkan perlekatan (adhesi) dan pembekuan. Selain itu hiperglikemia juga dapat menyebabkan leukosit menjadi tidak normal sehingga bila ada infeksi mikroorganisma (bakteri) akan sulit untuk dimusnahkan oleh sistem fagositosis bakterisit intra sel.

Hal tersebut akan diperoleh lagi oleh tidak saja kekakuan dari arteri namun juga diperberat oleh rheologi darah yang tidak normal. Menurut kepustakaan adanya peningkatan dari kadar fibrinogen dan bertambahnya reaktifitas trombosit akan menyebabkan tingginya agregasi dari sel darah merah sehingga sirkulasi darah menjadi lambat dan akan mempermudah terbentuknya trombosit pada dinding pembuluh arteria yang sudah kaku sehingga akhirnya akan terjadi gangguan sirkulasi.

Manifestasi angiopati pada pembuluh darah penderita diabetes mellitus antara lain berupa penyempitan dan penyumbatan daerah perifer (yang utama), sering terjadi pada tungkai bawah (terutama kaki) akibatnya perfusi jaringan dari bagian distal dan tungkai akan menjadi kurang baik dan akan timbul ulkus yang kemudian akan berkembang menjadi nekrosis/gangren yang sangat sulit untuk diatasi dan hal ini tidak jarang memerlukan suatu tindakan amputasi.

Gangguan mikrosirkulasi akan menyebabkan berkurangnya aliran darah dan hantaran oksige pada serabut saraf yang kemudian akan menyebabkan degenerasi dari serabut saraf. Keadaan ini akan mengakibatkan suatu neuropati. Disamping itu dari kasus ulkus/gangrene diabetik, kaki diabetik 50% akan mengalami infeksi akibat munculnya lingkungan darah yang subur untuk berkembangnya bakteri yang patogen karena berkurangnya suplai oksigen, bakteri bakteri yang akan tumbuh subur.

Sebelum diberikan suatu pengobatan terhadap gangren dapat dilakukan pemeriksaan terhadap pus pada jaringan ulkus/gangren

tersebut. Terdapatnya pus pada bagian tubuh menunjukkan adanya infeksi akibat dari invasi mikroorganisma kedalam rongga, jaringan ataupun organ tubuh. pemeriksaan ini akan banyak membantu memastikan diagnosa bakteriologik penyakit infeksi yang menimbulkan pembentukan dari pus Tujuan dari pemeriksaan ini adalah untuk mendapatkan specimen pus yang memenuhi persyaratan untuk pemeriksaan bakteriologik., pengambilan dari pada pemeriksaan ini dapat diambil setiap saat tetapi sebaiknya sebelum pemberian dari antibiotik

Prosedur dari pengambilan sampel ini dapat dilakukan dalam 2 cara yaitu

a. Luka/ulkus

- 1) Bersihkan luka dengan kain kasa yang telah dibasahi dengan NaCl fisiologis sebanyak 3 kali untuk menghilangkan kotoran dan lapisan eksudat atau pus yang mengering.
- 2) Tanpa menyentuh bagian kapas usapkan bagian kapas pada daerah ulkus tanpa menyentuh bagian tepi ulkus.
- 3) Kemudian kapas lidi dapat terus dilakukan inokulasi pada agar untuk dilakukan pemeriksaan mikrobiologi.

b. Abses

- 1) Dilakukan pemeriksaan disinfeksi dengan povidone iodine 10% diatas abses atau bagian yang akan ditusuk/insisi. Bersihkan sisa povidone iodine dengan kapas alkohol 70%
- 2) Tusukkan jarum dan hisap dengan spuit steril cairan pus
- 3) Cabut jarum dan kemudian tutup dengan kapas lidi

- 4) Teteskan cairan aspirasi pus pada lidi kapas steril. Kapas lidi dapat langsung diinokulas pada agar atau dapat juga kedalam media transport. Sisa pus pada spuit dapat dimasukkan kedalam wadah steril dan dikirim ke laboratorium

## **C. VITAMIN C**

### **1. Definisi**

Vitamin C atau L-asam askorbat merupakan antioksidan yang larut dalam air (*aqueous antioksidant*). Senyawa ini merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh terhadap senyawa oksigen reaktif dalam plasma dan sel. Dalam keadaan murni, vitamin C berbentuk kristal putih dengan berat molekul 176,13 dan rumus molekul  $C_6H_8O_6$ . Vitamin C juga mudah teroksidasi secara reversibel membentuk asam dehidro L-askorbat dan kehilangan 2 (dua) atom hidrogen. Antioksidan vitamin C mampu bereaksi dengan radikal bebas, kemudian mengubahnya menjadi radikal askorbil. Senyawa radikal terakhir ini akan segera berubah menjadi askorbat dan dehidroaskorbat. Asam askorbat dapat bereaksi dengan oksigen teraktivasi. (Winarsi H, 2007)

### **1. Fungsi Vitamin C**

Vitamin C mempunyai fungsi, antara lain :

- Antioksidan larut air : perlindungan lipid (→peroksidasi lipid), protein, asam nukleat (DNA dan RNA) dan membran sel oleh radikal oksigen bebas dan jenis oksigen reaktif.
- Efek hemat vitamin E : regenerasi alfa-tokoferol tereduksi yang aktif secara antioksidatif (vitamin E) dari radikal tokoferil (radikal vitamin E)
- Rantai redoks dari vitamin C, vitamin E, koenzim Q<sub>10</sub> dan asam lipoat dan/ atau glitasion (GSH) : regenerasi GSH dari GSSG.
- Immunokompetensi : stimulasi sistem imun seluler dan humoral, perlindungan membran fagosit dari destruksi-diri oksidatif (perpanjangan waktu hidup aktif sel imun), aktivasi sistem komplemen dan aktivasi kemotaksis
- Sifat anti kanker : penghambatan pembentukan nitrosamin karsinogenik dari nitrit dan amin sekunder, perlindungan DNA dari kerusakan oksidatif.
- Perlindungan sel endotelial : peningkatan ketersediaan hayati NO (efek anti trombotik dan anti hipertensi).
- Biosintesis neurotransmitter : konversi triptofan menjadi 5 hidroksitriptofan (=prekursor serotonin), hidroksilasi dopamin menjadi norepinefrin, biosintesis dopa.
- Biosintesis kolagen : hidroksilasi lisin dan prolin stimulasi ekspresi gen dalam fibroblas, perkembangan dan pematangan kartilago.
- Biosintesis glukokortikoid dalam adrenal (steroidogenesis, respon stres), sintesis hormon vitamin D (kalsitriol).

- Aktivasi asam folat menjadi asam tetrahidrofolat
- Sintesis karnitin (dengan besi, vitamin B<sub>6</sub>, lisin, metionin)
- Degradasi histamin, stabilisasi sel mast.
- Penghambatan glikosilasi protein dan pembentukan AGE (misalnya HbA<sub>1C</sub>)
- Metabolisme besi : peningkatan absorpsi besi transfer besi dari transferin (protein transport) menjadi feritin (protein penyimpan)
- Reaksi detoksifikasi : detoksifikasi timbel dan xenobiotik (sintesis/ perlindungan anti oksidatif CYP450)
- Amidasi hormon neuroendokrin : gastrin, CRH (Hormon pelepas-kortikotropin, kortikotropin-*releasing hormone*), TRH (hormon pelepas-tirotropin, *thyrotrophine-releasing hormone*). (Grober U, 2012)

## 2. Angka kecukupan gizi harian (RDA)

RDA untuk vitamin C terutama berdasarkan pada pencegahan defisiensi dari pada pencegahan penyakit kronis dan peningkatan kesehatan yang optimum. Individu yang merokok memerlukan tambahan sebesar 35 mg/hari vitamin C yang melebihi kebutuhan yang bukan merokok.

Tabel 2. Kebutuhan Per hari Vitamin C

	Wanita (mg/hari)	Pria (mg/hari)
19 tahun dan lebih	75	90
Kehamilan	85	-

Menyusui	120	-
Diabetes dan sindrom metabolic	1.000-3.000 mg (dibagi selama sehari)	

### 3. Peranan vitamin C pada penderita DM

Vitamin C berperan untuk mensintesis kolagen, dimana kolagen merupakan protein yang berpengaruh terhadap integritas struktur sel. Seperti pada tulang rawan, kulit, urat, dan jaringan lain di tubuh manusia. Struktur kolagen yang baik dapat menyembuhkan patah tulang, memar, pendarahan kecil, dan luka, sehingga dengan demikian vitamin C berperan pada penyembuhan luka. Vitamin C dapat mengabsorpsi kalsium dimana kalsium sangat diperlukan tubuh sebagai kofaktor untuk aktivitas enzim dan pertumbuhan tulang. (Hickey et al, 2004). Vitamin C juga berperan sebagai antioksidan yang dapat mempertahankan daya tahan tubuh terhadap infeksi dan sebagai mekanisme pertahanan antibakteri. Sehingga vitamin C dapat mencegah senyawa – senyawa karsinogenik, dan dapat berperan untuk pencegahan penyakit jantung koroner dan juga dapat menurunkan kadar glukosa darah bagi penderita diabetes melitus (Almatsier, 2001 ;Ceinhaska, 2001 ).

Vitamin C juga berperan penting dalam membantu penyerapan zat besi dan mempertajam kesadaran. Sebagai antioksidan, vitamin C mampu menetralkan radikal bebas di seluruh tubuh. Melalui pengaruh pencahar, vitamin ini juga dapat meningkatkan pembuangan feses atau kotoran. Vitamin C juga mampu menangkalkan nitrit penyebab kanker. Penelitian di Institut Teknologi Massachusetts menemukan, pembentukan

nitrosamin (hasil akhir pencernaan bahan makanan yang mengandung nitrit) dalam tubuh sejumlah mahasiswa yang diberi vitamin C berkurang sampai 81%.

Hipoaskorbemia (defisiensi asam askorbat) bisa berakibat sariawan, baik di mulut maupun perut, kulit kasar, gusi tidak sehat sehingga gigi mudah goyah dan lepas, perdarahan di bawah kulit (sekitar mata dan gusi), cepat lelah, otot lemah dan depresi. Di samping itu, asam askorbat juga berkorelasi dengan masalah kesehatan lain, seperti kolesterol tinggi, sakit jantung, artritis (radang sendi), dan pilek.

#### **4. Pentingnya vitamin c terhadap Kadar Gula Darah**

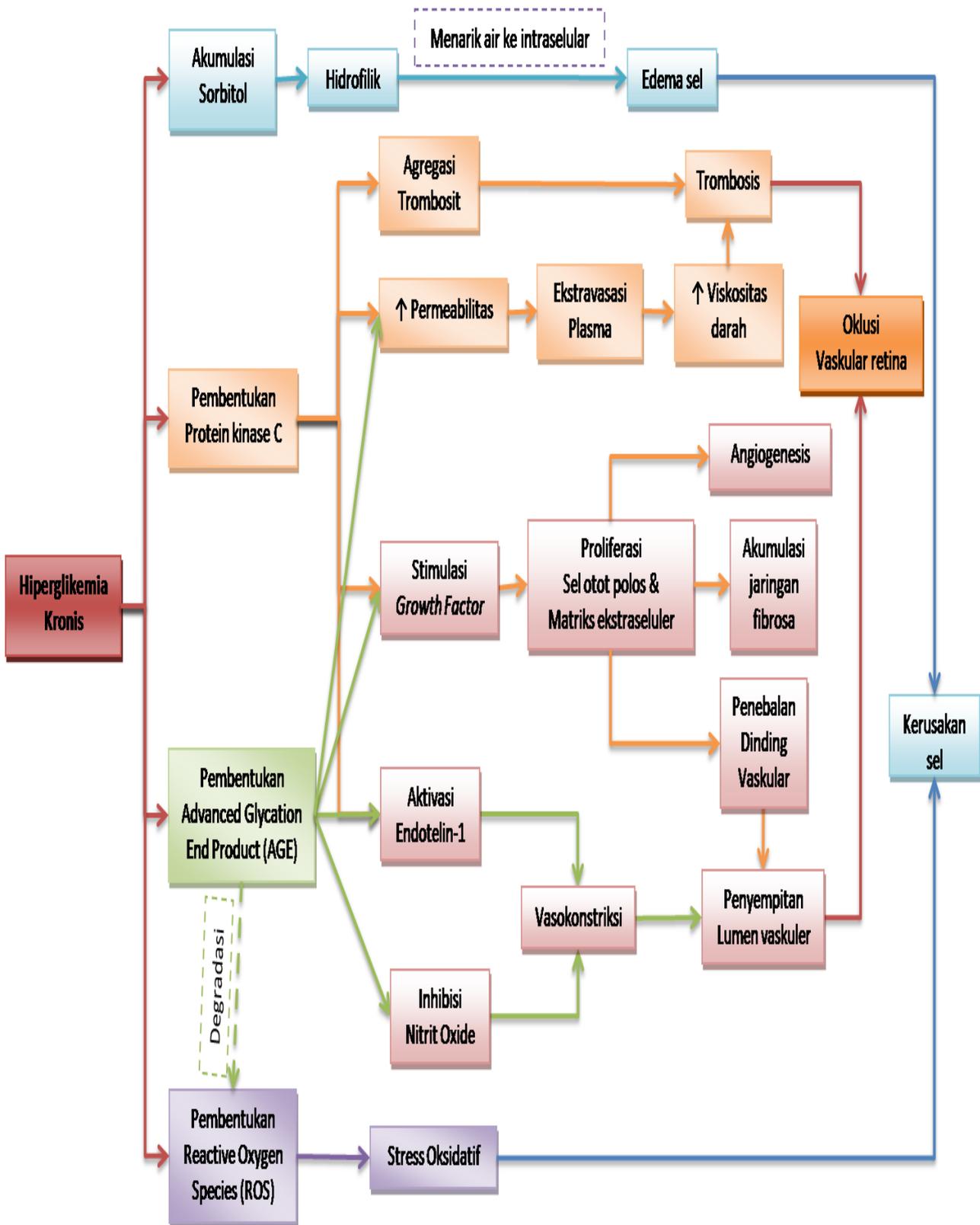
Pemberian antioksidan berupa vitamin dapat mengurangi stres oksidatif bagi penderita DM-1 baik kronis maupun akut. Sebagian besar antioksidan dalam plasma dapat berkurang pada pasien DM-2 dikarenakan komplikasi diabetes yang menyebabkan berbagai komplikasi antara lain aterosklerosis dan penyakit jantung koroner.

Antioksidan vitamin bermanfaat dapat mengurangi kerusakan oksidatif pada penderita diabetes. Hasil penelitian di Turki menunjukkan pada tiga puluh penderita DM-2 ditemukan adanya ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan dalam plasma penderita diabetes dibanding kontrol. Demikian juga berdasarkan hasil penelitian *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) kadar vitamin A, vitamin E lebih rendah, tidak untuk konsentrasi vitamin C pada penderita diabetes dibanding kontrol. Pemberian vitamin C dosis tinggi 2g/ hari dapat memperbaiki kesehatan penderita diabetes.

Vitamin C membantu mencegah komplikasi DM-2 dengan penghambatan produksi sorbitol. Sorbitol adalah hasil sampingan dari metabolisme gula yang akan diakumulasikan di dalam sel dan berperan terhadap perkembangan *neuropati* dan katarak. Pemberian vitamin C 1000 - 3000 mg/hari pada penderita diabetes dapat mengurangi produksi sorbitol. Dianjurkan bagi penderita diabetes untuk banyak mengonsumsi makanan mengandung kandungan vitamin C cukup tinggi diantaranya adalah jeruk, jambu biji, cabe hijau, kecambah dan brokoli, karena konsumsi vitamin C dosis tinggi dapat mencegah berbagai komplikasi diabetes.

Dibandingkan dengan orang sehat, penderita diabetes tampaknya kurang mengonsumsi vitamin. Kebanyakan studi telah menemukan bahwa penderita diabetes memiliki minimal 30% lebih rendah tingkat sirkulasi asam askorbat dari normal

## D. KERANGKA TEORI

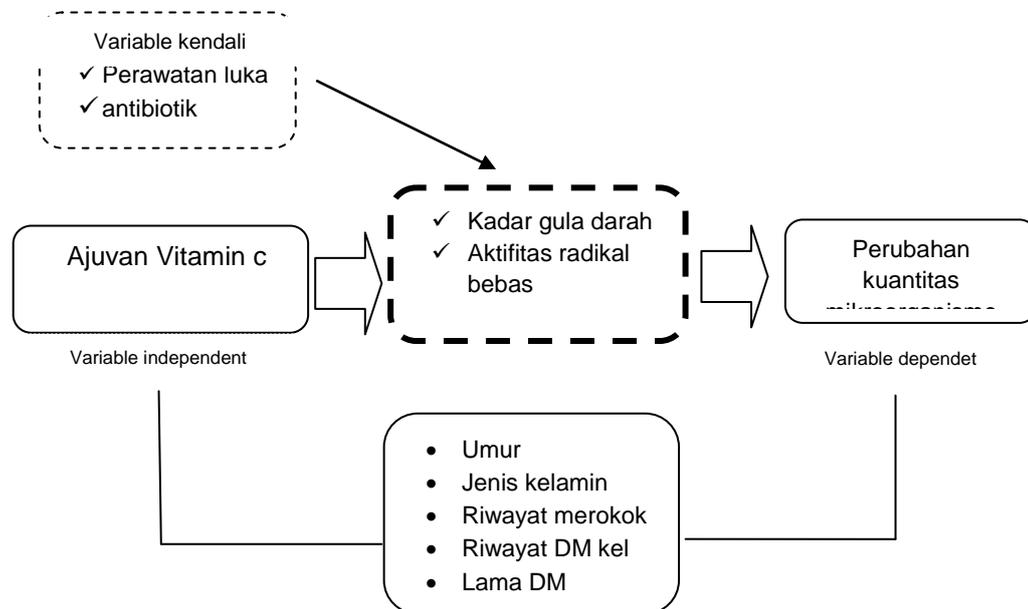


## E. KERANGKA PENELITIAN

### 1. Kerangka Konseptual

Pada penelitian ini variabel terikat/dependen adalah vitamin C dan variabel bebas/independent adalah kuantitas mikroorganismenya.

#### Kerangka Konsep



### 2. Definisi Operasional

- a. Kuantitas mikroorganismenya adalah Sejumlah kuman, bakteri yang terdapat pada ulkus diabetik yang sudah terinfeksi. Kuantitas mikroorganismenya ini akan diukur dengan melakukan kultur pus
- b. Vitamin C adalah : Vitamin C 1600 mg yang larut dalam lemak dan air yang memiliki sifat sebagai Antioksidan dan enterocoted

- c. Tes kultur pus: Tes kultur pus ini akan membantu memastikan diagnosa bakteriologik penyakit infeksi yang menimbulkan pembentukan pus. Sebelum dilakukan kultur luka dibersihkan dahulu baru kemudian melakukan pengambilan sampel kultur pus pada jaringan luka bagian dalam dan bukan dibagian superficial luka. Kemudian sampel dipindahkan ke media yang steril dan di bawa ke bagian laboratorium untuk dilakukan pemeriksaan. Setelah dilakukan pemeriksaan dan diketahui jenis bakteri serta golongannya maka selanjutnya akan dilakukan penghitungan jumlah bakteri.

### **3. Hipotesis**

- a. Terjadi penurunan kuantitas mikroorganisme ulkus gangren pada penderita ulkus gangren diabetik setelah pemberian terapi insulin, antibiotik dan perawatan luka
- b. Penambahan vitamin C dosis tinggi pada pasien ulkus gangren diabetik dengan terapi insulin, antibiotik, perawatan luka mempercepat penurunan kuantitas mikroorganisme ulkus gangren diabetik.