

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi Diabetes Melitus**

##### 2.1.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah kondisi kronis serius yang terjadi ketika tubuh tidak mampu menghasilkan cukup insulin atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif yang mengakibatkan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein serta peningkatan kadar gula darah dalam urine. Kondisi ini ditandai oleh gangguan produksi dan fungsi hormon insulin yang mengatur metabolisme tubuh (Maria *et al.*, 2021).

Hormon insulin yang diproduksi oleh pankreas memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan glukosa dalam tubuh (Rachdaoui, 2020). Biasanya, pankreas mendeteksi keberadaan glukosa dan merespons dengan melepaskan insulin dari sel-sel  $\beta$  di pulau Langerhans, kemudian glukosa diubah menjadi energi yang digunakan oleh tubuh secara keseluruhan (Teodhora *et al.*, 2021). Kekurangan insulin atau ketidakmampuan sel untuk merespons insulin dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia), yang merupakan tanda klinis utama diabetes (IDF, 2021).

##### 2.1.2 Batasan Klinik

Untuk mendiagnosis diabetes melitus kriteria yang digunakan meliputi tanda-tanda umum seperti sering buang air kecil, rasa haus yang berlebihan, peningkatan rasa lapar, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan, serta memenuhi salah satu kondisi berikut:

1. Kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena)  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L). Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat (waktu tertentu) tanpa memperhatikan jangka waktu makan terakhir

2. Kadar glukosa darah puasa (plasma vena)  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/L). Puasa diartikan sebagai pasien tidak mengonsumsi kalori selama setidaknya 8 jam
3. Kadar glukosa darah (plasma vena) 2 jam  $\geq 200$  mg/dl 2 jam setelah mengonsumsi 75 g glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air, sesuai pedoman WHO.
4. HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Tes ini harus dilakukan di laboratorium dengan metode yang disertifikasi oleh Program Standarisasi Glikohemoglobin Nasional (NGSP) dan divalidasi oleh Uji Kontrol dan Komplikasi Diabetes (DCCT) (ADA, 2014).

### 2.1.3 Klasifikasi

*American Diabetes Association* (ADA) 2017 mengelompokkan diabetes melitus berdasarkan faktor-faktor penyebabnya (faktor etiologi). Tabel 2.1 menunjukkan klasifikasi DM berdasarkan etiologi tersebut.

Tabel 2. 1 Klasifikasi Diabetes Melitus

<b>Tipe DM</b>	<b>Etiologi</b>
<b>Tipe 1</b>	ditandai dengan ketidakmampuan pankreas memproduksi insulin dalam jumlah cukup atau insulin sama sekali. Kondisi ini diakibatkan oleh kerusakan sel pankreas penghasil insulin, yang mungkin disebabkan oleh faktor genetik atau respons autoimun
<b>Tipe 2</b>	juga dikenal sebagai diabetes yang tidak bergantung pada insulin, adalah bentuk diabetes yang paling umum, mewakili sekitar 80%-90% dari seluruh kasus diabetes, yang lebih umum terjadi dibandingkan diabetes tipe 1
<b>DM tipe spesifik lain</b>	Diabetes melitus lainnya, termasuk diabetes sekunder yang timbul dari penyakit lain yang mengganggu produksi atau fungsi insulin, sehingga memengaruhi kinerja sel beta
<b>DM gestasional</b>	terjadi ketika tubuh gagal memproduksi cukup insulin selama kehamilan. Diabetes tipe ini dapat meningkatkan risiko terkena diabetes tipe 2 dan mempengaruhi sekitar 2-5% kehamilan. Diabetes gestasional dapat membahayakan ibu dan bayinya, berpotensi menyebabkan masalah seperti makrosomia (bayi yang terlalu besar), kelainan janin, dan kelainan jantung bawaan. Gejala umum diabetes gestasional termasuk sering buang air kecil, rasa haus yang berlebihan, dan rasa lapar yang meningkat

(*American Diabetes Association*, 2017)

#### 2.1.4 Etiologi

Penyebab diabetes melitus yaitu (Rendy *et al.*, 2017) :

##### 1) Diabetes melitus tergantung insulin (DMTT)

###### a. Faktor genetik

Orang yang menderita diabetes tipe 1 tidak mewarisi diabetes melitus tipe 1 itu langsung tetapi mereka mewarisi kecenderungan genetik menuju terjadinya diabetes melitus tipe 1. Kecenderungan genetik ini terkait dengan tipe antigen HLA (*Human Leucocyte Antigen*) tertentu yang merupakan kumpulan gen yang memengaruhi antigen untuk transplantasi dan proses kekebalan tubuh lainnya

###### b. Faktor imunologi

Diabetes tipe 1 melibatkan bukti bahwa sistem kekebalan tubuh merespons secara autoimun. Ini adalah respons yang tidak normal di mana antibodi menyerang jaringan normal tubuh menganggapnya sebagai benda asing dan bereaksi terhadapnya

###### c. Faktor lingkungan

Penelitian menunjukkan bahwa lingkungan dapat memicu kerusakan sel-sel beta pankreas. Contohnya, virus atau toksin tertentu dapat memicu proses autoimun yang mengarah pada kerusakan sel-sel beta pankreas

##### 2) Diabetes melitus tak tergantung insulin (DMTTI)

Penyebab pasti diabetes melitus tipe 2 masih belum jelas, namun faktor genetik diduga berkontribusi terhadap resistensi insulin. Penderita diabetes tipe 2 mengalami gangguan pada pengikatan reseptor insulin akibat menurunnya jumlah reseptor insulin pada sistem transpor glukosa. Akibatnya, kadar glukosa mungkin tetap tinggi dalam waktu lama, yang memicu peningkatan produksi insulin. Namun, pada akhirnya, jumlah insulin yang diproduksi tidak cukup untuk mengatasi hiperglikemia

### 2.1.5 Target Terapi

Panduan manajemen diabetes yang disusun oleh *American Diabetes Association (ADA)*, *American College of Endocrinology (ACE)*, dan *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* dapat ditemukan dalam tabel 2.2 di bawah ini.

Tabel 2. 2 Rekomendasi Capaian Penurunan Glukosa Darah

Parameter	ADA	ACE/AACE
<b>Glukosa preprandial</b>	70-130 mg/dl (3.9-7.2 mmol/L)	<110 mg/dl
<b>Glukosa postprandial</b>	<180 mg/dl (<10 mmol/L)	<140 mg/dl
<b>HbA1c</b>	<7 %	<6,5 %

(Triplitt *et al.*, 2015)

### 2.1.6 Manifestasi Diabetes Melitus

Penderita diabetes mellitus biasanya mengalami gejala seperti peningkatan frekuensi buang air kecil (poliuria), rasa lapar yang berlebihan (polifagia), peningkatan rasa haus (polidipsia), mudah lelah, kehilangan energi dan perasaan tidak enak badan secara umum. Gejala-gejala tersebut merupakan manifestasi klinis umum yang sering diamati pada pasien diabetes melitus (Tarwoto *et al.*, 2011), antara lain:

- a) Poliuria atau peningkatan keluaran urin terjadi akibat glukosuria karena kadar glukosa darah melebihi ambang batas ginjal, yaitu 180 mg/dl pada ginjal yang berfungsi normal. Pada kadar glukosa darah 180 mg/dl, ginjal tidak dapat lagi menyerap glukosa dari filtrat glomerulus, sehingga menyebabkan glukosuria. Glukosa menarik air menyebabkan efek diuretik osmotik dan mengakibatkan peningkatan produksi urin
- b) Polidipsia, atau peningkatan rasa haus, timbul dari kehilangan urin dalam jumlah besar yang menyebabkan dehidrasi ekstraseluler. Dehidrasi intraseluler kemudian terjadi karena air di dalam sel berdifusi keluar menuju plasma hipertonic (sangat pekat). Dehidrasi intraseluler ini memicu sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan menimbulkan rasa haus

- c) Kelelahan dan kelemahan otot disebabkan oleh gangguan aliran darah, pemecahan protein pada otot dan ketidakmampuan tubuh memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi sehingga menimbulkan perasaan lelah
- d) Polifagia, peningkatan rasa lapar terjadi ketika sel-sel tubuh kekurangan bahan bakar (kelaparan seluler), yang menyebabkan pasien sering merasa lapar dan mengalami peningkatan nafsu makan
- e) Kerusakan saraf menyebabkan kesemutan atau mati rasa. Pada individu dengan diabetes melitus, pemulihan saraf terganggu akibat kekurangan unsur penting yang berasal dari protein yang mengakibatkan kerusakan pada banyak sel saraf, terutama saraf tepi
- f) Kelemahan tubuh secara umum terjadi karena penurunan pembentukan energi oleh sel sehingga proses pemecahan glukosa tidak berjalan dengan baik
- g) Luka atau bisul yang tidak kunjung sembuh memerlukan protein penting dan nutrisi lain untuk proses penyembuhannya. Pada pasien diabetes melitus, protein banyak digunakan untuk memenuhi kebutuhan energi sel, sehingga mengganggu tersedianya bahan yang dibutuhkan untuk menggantikan jaringan yang rusak. Selain itu, lambatnya penyembuhan luka juga mungkin disebabkan oleh pertumbuhan mikroba yang cepat pada penderita diabetes

#### 2.1.7 Patofisiologi

Pankreas, yang terletak di belakang lambung memproduksi insulin melalui sel beta yang berada di pulau Langerhans. Insulin sangat penting untuk mengatur kadar glukosa dalam darah. Diabetes melitus tipe 2 melibatkan dua proses patofisiologi utama yang dipengaruhi oleh faktor genetik resistensi insulin dan penurunan fungsi sel beta pankreas secara bertahap, yang akhirnya menyebabkan kerusakan total sel-sel ini (IDF, 2020).

Pada awalnya, toleransi glukosa mungkin tampak normal meskipun ada resistensi insulin karena sel beta tidak memproduksi insulin yang cukup untuk mengimbangi resistensi yang meningkat. Seiring waktu,

kadar glukosa darah meningkat dan menyebabkan hiperglikemia kronis, yang memperburuk resistensi insulin dan merusak sel beta lebih lanjut, sehingga memperburuk kondisi secara progresif (Decroli, 2019).

Ketika kadar glukosa meningkat, sel-sel mengalami dehidrasi, yang menghambat difusi glukosa melalui membran sel. Dehidrasi ini merangsang reseptor osmotik, meningkatkan volume ekstraseluler dan osmolalitas sel. Hal ini menyebabkan hipotalamus mengeluarkan hormon antidiuretik (ADH) dan merangsang rasa haus melalui sistem saraf pusat (polidipsi).

Penurunan volume cairan intraseluler memicu reseptor volume di hipotalamus untuk mengurangi sekresi ADH yang menyebabkan diuresis osmotik, mempercepat pengisian kandung kemih, dan meningkatkan dorongan untuk buang air kecil (poliuria) (Decroli, 2019).

#### 2.1.8 Komplikasi

Komplikasi diabetes mellitus dibagi menjadi dua jenis, yaitu akut dan kronik. Komplikasi akut timbul akibat fluktuasi drastis kadar glukosa darah, seperti hipoglikemia (kadar glukosa darah rendah yang abnormal) dan DKA (IDF, 2021). Sementara itu diabetes yang tidak terkontrol dengan baik atau kadar glukosa darah yang tinggi secara berkelanjutan merupakan pemicu utama komplikasi kronik. Komplikasi kronik yang umum terjadi pada pasien diabetes meliputi gangguan makrovaskular (seperti penyakit arteri koroner, arteri perifer dan stroke) serta mikrovaskular (seperti neuropati, nefropati dan retinopati) (Ratnasari *et al.*, 2019).

Ketidakmampuan mengendalikan kadar gula darah akibat diabetes melitus menyebabkan kerusakan serius pada berbagai sistem tubuh seiring berjalannya waktu ini termasuk peningkatan risiko penyakit jantung dan stroke, gagal ginjal, retinopati diabetik yang dapat menyebabkan kebutaan, neuropati diabetik pada kaki yang

meningkatkan risiko luka kronis dan akhirnya dapat mengakibatkan amputasi (WHO, 2022).

Berikut adalah komplikasi diabetes melitus menurut *Internasional Diabetes Federation (IDF) 2017* :

a. *Diabetic Eye Disease (DED)*

Diabetes adalah penyakit kronis yang disebabkan oleh tingginya kadar glukosa darah secara terus-menerus, sehingga dapat merusak kapiler retina. Kerusakan ini dapat menyebabkan kebocoran dan penyumbatan pada pembuluh kapiler sehingga berpotensi menyebabkan gangguan penglihatan atau kebutaan. Retinopati diabetik merupakan salah satu komplikasi yang dapat terjadi pada pasien diabetes

b. *Choric Kidney Desease (CKD)*

Diabetes adalah penyebab utama gagal ginjal, meskipun frekuensinya bervariasi antar populasi dan berhubungan dengan tingkat keparahan dan durasi penyakit ginjal kronis (CKD). Pada pasien diabetes, gagal ginjal dapat disebabkan oleh nefropati diabetik, polineuropati, disfungsi kandung kemih, peningkatan infeksi kandung kemih, atau angiopati makrovaskular. Komplikasi potensial termasuk angina, penyakit arteri koroner (CAD), serangan jantung, stroke, penyakit arteri perifer (PAD) dan gagal jantung

c. *Neuropati Diabetic*

Salah satu komplikasi diabetes mellitus yang paling umum adalah neuropati diabetik. Kondisi ini terutama berisiko karena tingkat dan durasi peningkatan gula darah. Neuropati diabetik dapat mengakibatkan hilangnya fungsi autonom, gerakan, dan perasa. Gejalanya meliputi sensasi tidak normal dan mati rasa yang berkembang secara bertahap pada kaki yang bisa menyebabkan luka akibat cedera atau tekanan dari dalam tulang. Selain itu, neuropati juga dapat menyebabkan disfungsi seksual, masalah pada

pencernaan dan kandung kemih, serta gangguan fungsi tidak sadar pada jantung

d. *Oral Health*

Jika kadar glukosa darah tidak terkontrol dengan baik, penderita diabetes memiliki risiko lebih tinggi mengalami radang gusi (*periodontitis*) atau pembengkakan gusi (*hiperplasia gingiva*). Kondisi mulut lainnya yang berhubungan dengan diabetes termasuk infeksi jamur, kerusakan gigi, sindrom mulut panas, dan gangguan kelenjar saliva

### 2.1.9 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan diabetes dapat dimulai dengan menerapkan gaya hidup sehat, termasuk terapi nutrisi medis dan aktivitas fisik, serta intervensi farmakologis dengan menggunakan obat antihiperglikemik oral dan/atau suntik. Obat antihiperglikemik oral dapat digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi. Dalam situasi darurat dengan dekompensasi metabolik yang parah, seperti ketoasidosis, stres berat, penurunan berat badan yang cepat atau ketonuria, pasien harus segera dirujuk ke layanan kesehatan sekunder atau tersier. Pasien juga perlu di didik tentang pemantauan mandiri terhadap tanda dan gejala hipoglikemia dan cara mengelolanya, idealnya setelah mengikuti pelatihan khusus (Soelistijo, 2015).

#### 1. Edukasi

Tim layanan kesehatan mendukung pasien dalam menerapkan perilaku sehat, yang memerlukan partisipasi aktif dari pasien dan keluarganya. Upaya pendidikan komprehensif dilakukan untuk meningkatkan motivasi pasien untuk mempraktikkan perilaku sehat. Tujuan pendidikan diabetes adalah untuk membantu pasien memahami perjalanan penyakit dan penatalaksanaannya, mengenali masalah kesehatan atau komplikasi yang mungkin timbul sejak dini atau masih dapat ditangani, mematuhi praktik pemantauan mandiri dan pengelolaan penyakit, serta mengubah kebiasaan kesehatan. Edukasi kepada pasien diabetes dapat

dilihat dari pemantauan glukosa mandiri, perawatan kaki, kepatuhan minum obat, berhenti merokok, meningkatkan aktivitas fisik dan mengurangi asupan kalori serta diet tinggi lemak (Ndraha, 2014)

## 2. Latihan jasmani

Dianjurkan untuk melakukan latihan fisik rutin 3 sampai 4 kali seminggu, setiap sesi berlangsung sekitar 30 menit. Kegiatan yang disarankan antara lain latihan aerobik seperti jalan cepat, jogging, bersepeda santai, dan berenang. Selain itu menjaga kebugaran, latihan fisik juga dapat membantu penurunan berat badan dan meningkatkan sensitivitas insulin (Ndraha, 2014)

## 3. Terapi farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersamaan dengan pengaturan pola makan dan latihan fisik sebagai bagian dari gaya hidup sehat. Terapi farmakologi meliputi pengobatan oral dan suntikan (Murtiwi & Askanda, 2015). Upaya farmakologis ditambahkan jika manajemen diet dan olahraga tidak mencapai target glukosa darah. Upaya ini melibatkan penggunaan agen hipoglikemik oral (OHO) dan suntikan insulin (Aini & Aridian, 2016)

### a. Obat Hipoglikemik Oral (OHO)

#### (1) Sulfonilurea

Obat-obatan di kelas ini terutama bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dari sel beta di pankreas dan merupakan pilihan lini pertama untuk pasien dengan berat badan normal atau rendah, meskipun obat ini masih dapat diresepkan untuk pasien dengan berat badan berlebih. Penggunaan sulfonilurea dalam jangka panjang tidak dianjurkan untuk orang lanjut usia, individu dengan gangguan fungsi ginjal atau hati, kekurangan nutrisi, atau masalah kardiovaskular, untuk mencegah hipoglikemia

#### (2) Glinid

Glinid adalah obat yang bekerja mirip dengan sulfonilurea, terutama dengan merangsang sekresi insulin selama fase pertama. Golongan ini mencakup dua jenis obat: Repaglinide (turunan asam benzoat) dan Nateglinide (turunan fenilalanin). Obat ini cepat diserap setelah pemberian oral dan diekskresikan dengan cepat melalui hati

b) Penambah sensitivitas terhadap insulin

Thiazolidinediones, seperti rosiglitazone dan pioglitazone, berikatan dengan *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPARG), sebuah reseptor nuklir di sel otot dan lemak. Obat-obatan ini mengurangi resistensi insulin dengan meningkatkan jumlah protein transpor glukosa, sehingga meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer. Tiazolidinedion tidak dianjurkan untuk pasien gagal jantung kelas I-IV, karena dapat memperburuk edema atau retensi cairan, serta gangguan fungsi hati. Pasien yang menggunakan thiazolidinediones memerlukan pemantauan fungsi hati secara teratur

c) Penghambat glukoneogenesis (Metformin)

Obat ini terutama berfungsi untuk mengurangi produksi glukosa hati (*glukoneogenesis*) dan juga meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer. Hal ini terutama digunakan pada pasien diabetes dengan obesitas. Metformin tidak dianjurkan untuk pasien dengan disfungsi ginjal (kreatinin serum > 1,5 mg/dl) dan masalah hati, serta bagi mereka yang berisiko mengalami hipoksemia (seperti penyakit serebrovaskular, sepsis, syok, dan gagal jantung). Kemungkinan efek samping termasuk mual, yang dapat dikurangi dengan meminum obat sebelum atau setelah makan

d) Penghambat glukosidase alfa (Acarbose)

Obat ini bekerja dengan cara mengurangi penyerapan glukosa di usus halus sehingga menurunkan risiko hipoglikemia. Efek samping yang paling umum adalah kembung dan gas berlebih

#### h). Insulin

Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel  $\beta$  pankreas sebagai respons terhadap glukosa. Insulin merupakan polipeptida yang terdiri dari 51 asam amino yang tersusun dalam dua rantai: rantai A dengan 21 asam amino dan rantai B dengan 30 asam amino. Insulin berperan penting dalam pengaturan metabolisme dengan membantu pengangkutan glukosa dari darah ke dalam sel (Murtiwi & Askanda, 2015).

Berbagai bentuk sediaan insulin tersedia:

##### (a). Insulin kerja singkat

Sediaan ini meliputi insulin biasa yang mulai bekerja sekitar setengah jam setelah disuntikkan secara subkutan, contohnya adalah Actrapid, Velosulin dan Human Regular

##### (b). Insulin kerja panjang (*long-acting*)

Jenis sediaan insulin ini bekerja dengan mengurangi kelarutannya dalam cairan jaringan dan memperlambat penyerapannya dari tempat suntikan ke dalam aliran darah. Metode yang digunakan melibatkan pencampuran insulin dengan protein atau seng, atau mengubah bentuk fisiknya. Contohnya Human Monotard

##### (c). Insulin kerja sedang (*medium-acting*)

Sediaan insulin ini memiliki durasi efek yang bervariasi dengan mencampurkan beberapa jenis insulin dengan waktu kerja berbeda, seperti Mixtard 30 HM. Secara keseluruhan, sekitar 20-25% pasien diabetes melitus tipe 2 memerlukan insulin untuk mengontrol kadar glukosa darahnya. Bagi pasien yang kadar glukosa darahnya tidak dapat dikontrol dengan kombinasi metformin dan

sulfonilurea, langkah selanjutnya yang mungkin diresepkan adalah insulin (Waspadji, 2009).

#### i) Obat Antidiabetik

Obat antidiabetik oral dirancang untuk mendukung penatalaksanaan pasien diabetes melitus tipe 2. Terapi farmakologi antidiabetik dapat diberikan dengan menggunakan satu jenis obat atau kombinasi dua jenis obat (Tanto, Liwang, & Hanifati, 2014).

## 2.2 Ulkus Diabetikum

### 2.2.1 Definisi

Menurut *Podiatric Medical Board of California (PMBC, 2022)* ulkus diabetikum adalah luka terbuka yang biasanya terjadi pada sekitar 15% pasien diabetes melitus, terutama di bagian bawah kaki. Ulkus kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi kronik yang sering ditemui pada penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Ulkus kaki diabetik ditandai dengan adanya neuropati sensorik, motorik, otonom, dan/atau gangguan pada pembuluh darah di tungkai.

Ulkus kaki diabetes (DFU) adalah ulserasi yang muncul pada kaki akibat neuropati dan/atau penyakit arteri perifer pada ekstremitas bawah pasien diabetes. Triad klasik DFU meliputi neuropati, iskemia, dan infeksi. Gangguan metabolisme dalam diabetes meningkatkan risiko infeksi dan memperlambat proses penyembuhan luka melalui berbagai mekanisme, termasuk penurunan respons sel dan faktor pertumbuhan, pengurangan aliran darah ke ekstremitas perifer, serta penurunan angiogenesis lokal. Akibatnya, kaki dapat mengalami kerusakan saraf perifer, gangguan pembuluh darah perifer, ulserasi, deformitas, dan gangren (Syafri, 2018). DFU dapat dikategorikan sebagai infeksi di bawah tulang pergelangan kaki yang melibatkan jaringan lunak atau tulang serta disertai proses inflamasi seperti pembentukan abses, selulitis, miositis, paronikia, fasitis nekrotik,

arthritis septik, tendonitis, dan osteomyelitis yang menyebar ke tulang setelah infeksi (Nikoloudi *et al.*, 2018)

### 2.2.2 Epidemiologi

Beberapa faktor yang mempengaruhi terjadinya angiopati diabetik antara lain faktor genetik, faktor metabolik dan faktor pendukung lainnya seperti kebiasaan merokok, hipertensi, dan keseimbangan insulin. Faktor genetik seperti tipe HLA tertentu pada pasien diabetes melitus, bahkan dengan kadar glukosa darah rendah, dapat menyebabkan mikroangiopati diabetik yang luas dan mendorong pembentukan mikrotrombi yang pada akhirnya menyumbat pembuluh darah. Faktor metabolik yang terlibat dalam regulasi diabetes melitus meliputi dislipidemia dan glikogenesis dari protein. Pada dislipidemia, peningkatan faktor aterogenik seperti kolesterol LDL berperan penting dalam patogenesis angiopati diabetik. Studi epidemiologi melaporkan lebih dari satu juta amputasi setiap tahunnya pada pasien diabetes.

### 2.2.3 Faktor Resiko

Mengidentifikasi faktor risiko sangat penting, terutama pada pasien diabetes lebih dari 10 tahun, laki-laki, dengan kontrol glukosa darah yang buruk, dan adanya komplikasi kardiovaskular, retinopati, dan nefropati. Faktor-faktor yang meningkatkan risiko termasuk neuropati perifer dengan hilangnya sensasi pelindung, perubahan biomekanik, peningkatan tekanan kaki, penyakit pembuluh darah perifer (berkurangnya denyut arteri dorsalis pedis), riwayat ulkus atau amputasi, dan kelainan kuku yang parah. Luka bisa muncul secara spontan atau akibat trauma seperti infiltrasi pasir, tusukan duri, atau lecet akibat sepatu ketat dan bahan keras. Luka terbuka dapat menimbulkan bau gangren gas dan mengakibatkan infeksi tulang (osteomyelitis).

#### 2.2.4 Etiologi

Penyebab ulkus kaki diabetik sangat kompleks dan melibatkan berbagai faktor risiko yang bekerja sama membentuk ulkus (*International Diabetes Federation, 2017*). Neuropati perifer yang sering terjadi pada sekitar 20% pasien pada saat diagnosis diabetes tipe 2 dan meningkat seiring berjalannya waktu hingga 8-12 tahun, merupakan faktor penting dalam perkembangan tukak (*International Diabetes Federation, 2017*).

Proses terbentuknya ulkus diabetik diawali dengan angiopati, neuropati, dan infeksi. Neuropati mengganggu fungsi sensorik, yang dapat menyebabkan hilangnya atau berkurangnya sensasi nyeri pada kaki, sehingga memungkinkan terjadinya ulkus tanpa disadari (Kartika, 2017). Faktor-faktor seperti hilangnya sensasi pada kaki, gangguan sirkulasi, kelainan bentuk kaki, iritasi (seperti gesekan atau tekanan), trauma, dan durasi diabetes berkontribusi terhadap berkembangnya tukak (PMBC, 2022).

#### 2.2.5 Klasifikasi

Parameter penting untuk menilai kemajuan pengobatan ulkus diabetik meliputi ukuran, lokasi, kedalaman, dan tampilan ulkus. Salah satu sistem klasifikasi yang umum digunakan adalah Klasifikasi Meggit-Wagner (1987), sebagai berikut:

1. Derajat 0

Tidak ada ulserasi pada kulit, tetapi ada satu atau lebih faktor risiko seperti neuropati sensorik, penyakit pembuluh darah perifer, kelainan bentuk kaki (seperti jari kaki), atau kalus

2. Derajat 1

Tanda derajat 0 dengan tambahan neuropati sensorik perifer dan setidaknya satu faktor risiko, seperti kelainan bentuk kaki dan keterbatasan mobilitas sendi, serta lesi kulit superfisial

3. Derajat 2

Tanda derajat 1 dengan lesi kulit membentuk ulkus yang meluas hingga tendon dan sendi namun tidak mengenai tulang atau abses pada dasar ulkus

4. Derajat 3

Tanda derajat 2 disertai abses atau selulitis, dengan atau tanpa drainase, sering berhubungan dengan osteomyelitis (keterlibatan tulang)

5. Derajat 4

Gangren pada satu atau lebih jari kaki atau bagian kaki depan karena insufisiensi arteri, menyebabkan perfusi dan oksigenasi tidak memadai, atau karena peradangan terus menerus yang menyebabkan oklusi pada arteri digital

6. Derajat 5

Lesi atau ulkus gangren yang meluas diseluruh atau bagian tungkai bawah



Gambar 2. 1 Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Maggit-Wegner Grade 0



Gambar 2. 2Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Maggit-Wegner Grade 1



Gambar 2. 3 Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Maggit-Wegner Grade 2



Gambar 2. 4 Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Maggit-Wegner Grade 3



Gambar 2. 5 Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Maggit-Wegner Grade 4



Gambar 2. 6 Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Maggit-Wegner Grade 5

Klasifikasi Meggit-Wagner direkomendasikan oleh *International Working Group on Diabetic Foot* (IWGDF) dan diterima secara luas untuk memudahkan perbandingan hasil penelitian. Dengan klasifikasi ini, kelainan dominan seperti masalah vaskular, infeksi, atau neuropatik dapat ditentukan menggunakan *indeks pergelangan kaki-brachial* (ABI), uji filamen, studi konduksi saraf, elektromiografi (EMG), dan pengujian otonom, sehingga meningkatkan penatalaksanaan.

#### 2.2.6 Patofisiologi

Pada pasien diabetes, hiperglikemia meningkatkan produksi enzim sorbitol dehidrogenase, yang mengubah glukosa menjadi sorbitol dan fruktosa. Proses ini meningkatkan pembentukan glukosa dan mengurangi sintesis mioinositol, yang pada akhirnya menurunkan efisiensi konduksi saraf dan respons terhadap sensasi perifer (Syafрил, 2018). Hiperglikemia juga menyebabkan disfungsi endotel yang mempengaruhi mikrosirkulasi akibat proliferasi sel yang menebalkan membran basal dan mengurangi sintesis oksida nitrat. Berkurangnya oksida nitrat yang berperan sebagai vasodilator menyebabkan terjadinya iskemia (Syafрил, 2018). Penurunan sirkulasi jaringan terlihat dari hilangnya denyut nadi pada arteri dorsalis pedis, tibialis, dan poplitea, yang menyebabkan atrofi kaki, rasa dingin, dan penebalan kuku. Nekrosis jaringan akibat ulkus biasanya dimulai pada jari kaki atau tungkai bawah (Kartika, 2017). Berkurangnya kepekaan terhadap sensasi perifer menyebabkan anggota badan menjadi mati rasa. Pergerakan kaki seperti fleksi dan ekstensi yang dipengaruhi oleh persarafan otot-otot kaki dapat menyebabkan perubahan anatomi yang selanjutnya menimbulkan pembentukan kalus dan ulkus. Berkurangnya sensitivitas perifer, kelainan bentuk kaki, dan terbatasnya mobilitas sendi menyebabkan beban biomekanik yang tidak normal pada kaki, meningkatkan tekanan pada area tertentu, sehingga mengakibatkan penebalan kulit dan pembentukan kalus (Syafрил, 2018). Kartika (2017) menyatakan bahwa ulkus kaki diabetik

(DFU) melibatkan tiga faktor utama: neuropati, iskemia, dan infeksi. Hiperglikemia kronis yang tidak terkontrol dapat menyebabkan komplikasi seperti neuropati sensorik, motorik, dan otonom.

a. Neuropati Sensorik

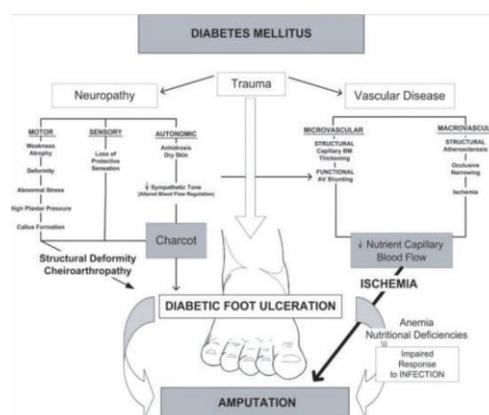
Mengakibatkan berkurangnya atau hilangnya kepekaan perlindungan pada kaki, membuatnya lebih rentan terhadap trauma fisik dan meningkatkan risiko ulkus kaki. Kepekaan posisi (propriosepsi) pada kaki juga dapat hilang

b. Neuropati Motorik

Menyebabkan penonjolan yang tidak normal pada tulang, perubahan struktur kaki dan deformitas seperti tulang lengan atas (*hammer toe*) dan jari kaki besar (*hallux valgus*) yang mempengaruhi semua otot. Deformitas ini membatasi pergerakan pasien dan dapat meningkatkan tekanan pada telapak kaki sehingga meningkatkan risiko gangren

c. Neuropati Autonom

Menyebabkan penurunan kelembaban kulit (kering), jarang berkeringat, serta peningkatan *Capillary Refill Time* akibat pintasan arteriovenosus pada kulit. Hal ini menyebabkan kerusakan kulit seperti luka dan kerak, bahkan pada tekanan minimal. Penyebabnya adalah penumpukan sorbitol dan fruktosa yang mengakibatkan hilangnya akson, penurunan kecepatan induksi, parestesia, penurunan refleks dan atrofi otot



Gambar 2. 7 Patofisiologi Gangren Kaki Diabetik

### 2.2.7 Pencegahan

Penelitian Faturrohmah (2022) menunjukkan bahwa manajemen diri dalam mengelola diabetes berhubungan dengan pencegahan ulkus diabetikum. Pasien yang mengelola diabetes dengan baik melalui pengaturan pola makan, aktivitas fisik, pengobatan, perawatan kaki, dan kontrol kadar glukosa darah dapat mencegah dan mengendalikan risiko komplikasi kaki diabetik. Perawatan kaki dianggap sebagai faktor utama dalam pencegahan ulkus diabetikum.

Menurut PERKENI (2021), elemen-elemen perawatan kaki meliputi:

1. Hindari berjalan tidak memakai alas kaki, terutama di dalam air dan di pasir
2. Selalu memeriksa kaki setiap hari dan apabila kulit terkelupas, berwarna kemerahan, atau luka laporkan kedokter
3. Selalu periksa alas kaki supaya terhindar dari benda asing sebelum menggunakan
4. Usahakan kaki selalu bersih dan kering, serta gunakan pelembab pada kulit kaki yang sedang kering
5. Usahakan memotong kuku dengan rutin
6. Selalu keringkan kaki serta sela-sela jari kaki secara rutin setelah selesai mandi
7. Kenakan kaos kaki yang nyaman dan tidak menyebabkan terjadinya kerutan pada ujung jari kaki
8. Jika ada terdapat kalus atau mata ikan, kikis secara hati-hati
9. Jika melihat perbedaan pada bentuk kaki, segera gunakan alas kaki khusus
10. Pilih sepatu yang nyaman atau longgar, hindari menggunakan sepatu dengan hak tinggi
11. Hindari pemakaian bantal atau botol air panas untuk memberi nyaman pada kaki

### 2.2.8 Pengendalian Infeksi

Menjaga atau mengelola infeksi pada ulkus diabetik adalah hal yang paling utama untuk menghindari risiko komplikasi lanjutan contohnya osteomielitis atau amputasi. Pengobatan diawal biasanya didasarkan pada tingkat keparahan infeksi serta data epidemiologi dan resistensi setempat (Leese *et al.*, 2009).

Tabel 2. 3 Pembagian Tingkat Keparahannya Ulkus Secara Klinis

Tingkat keparahan ulkus	Keterangan
<b>Tidak terinfeksi</b>	Tidak terdapat adanya inflamasi
<b>Ringan</b>	Terjadi setidaknya dua tanda infeksi seperti nanah, kemerahan, nyeri, dan rasa panas atau hangat. Nyeri pada kulit dan jaringan subkutan, serta kemerahan dengan ukuran 0,5-2 cm. Ini tidak termasuk nyeri akibat respons inflamasi seperti benturan, asam urat, atau nyeri pada tulang dan saraf
<b>Sedang</b>	Jika infeksi lokal menunjukkan gejala seperti yang disebutkan, disertai nyeri dan peradangan lebih dari 2 cm, serta nyeri yang lebih dalam dari subkutan, tanpa nyeri sistemik
<b>Berat</b>	Jika tanda-tanda infeksi seperti di atas muncul dan disertai gejala sepsis, seperti demam lebih dari 38° C atau suhu tubuh menurun di bawah 36° C

(Lipsky *et al.*, 2012)

#### 2.2.8.1 Revaskularisasi

Jika prospek kesembuhan luka rendah atau terdapat gejala nyeri atau kelemahan otot yang signifikan, disarankan untuk mempertimbangkan prosedur revaskularisasi. Sebelum melaksanakan prosedur ini, penting untuk melakukan arteriografi guna memperoleh gambaran detail mengenai kondisi pembuluh darah. Kondisi vaskular yang kurang optimal dapat menghambat proses pemulihan pada luka. Namun dengan menggunakan berbagai prosedur bedah, diperkirakan vaskularisasi pada area yang terdampak mampu diperbaiki agar hasil pengelolaan ulkus dapat membaik (Waspadji, 2014).

#### 2.2.8.2 Komorbid

Dislipidemia adalah komplikasi umum pada pasien diabetes melitus tipe 2, dengan prevalensi lebih dari 75%. Kondisi ini

sering kali terkait dengan resistensi insulin, yang dapat menjadi faktor utama dalam perubahan penyakit. Selain itu, dislipidemia juga berhubungan dengan peningkatan pada penyakit kardiovaskular dan *Penyakit Vaskular Perifer (PVD)*, karena diduga memiliki peran genetik dalam perkembangan aterosklerosis (Badaracco *et al.*, 2022).

Dislipidemia dapat menyebabkan neuropati perifer melalui akumulasi asam lemak dalam mitokondria, yang memicu stres oksidatif, ekspresi sitokin pro-inflamasi, dan apoptosis neuron (Badaracco *et al.*, 2022).

### 2.3 Kerangka Konsep

