

## BAB II

### LANDASAN TEORI

#### A. Diabetes Melitus

##### 1. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus atau penyakit kencing manis merupakan penyakit menahun yang dapat diderita seumur hidup. Diabetes Melitus (DM) disebabkan oleh gangguan metabolisme yang terjadi pada organ pankreas yang ditandai dengan peningkatan gula darah atau sering disebut dengan kondisi hiperglikemia yang disebabkan karena menurunnya jumlah insulin dari pankreas (Lestari *et al.*, 2021)

Penyakit DM dapat mengakibatkan gangguan kardiovaskular yang dimana merupakan penyakit yang terbilang cukup serius jika tidak secepatnya diberikan. Diabetes melitus termasuk salah satu penyakit penyerta yang paling banyak dialami masyarakat dunia. Seseorang yang terkena diabetes melitus memiliki masalah kesehatan lain seperti obesitas, penyakit jantung koroner, gangguan ginjal serta mata sehingga semakin memperberat masalah kesehatan dan peningkatan kadar gula darah menjadi tidak terkontrol menyebabkan seseorang mudah terkena infeksi dan penurunan imunitas (Irawaty *et al.*, 2020).

##### 2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Ada 4 jenis klasifikasi Diabetes Melitus menurut (American Diabetes Association, 2018) antara lain :

#### a. Diabetes Melitus tipe 1

Dengan penyakit ini banyak sekali menyerang orang-orang dari segala usia, biasanya terjadi pada anak-anak ataupun orang dewasa muda. Orang dengan penyakit diabetes tipe ini tentu membutuhkan insulin setiap hari untuk bisa mengendalikan kadar glukosa dalam darahnya. Orang yang tanpa insulin pada penderita diabetes melitus tipe 1 akan menyebabkan kematian. Orang yang memiliki penyakit diabetes melitus tipe 1 juga memiliki gejala seperti : kehausan dan mulut kering yang tidak normal, sering buang air kecil, kurangnya energi, terasa lemas, merasa lapar terus menerus, penurunan berat badan yang tiba-tiba, dan penglihatan kabur. Biasanya bertubuh kurus pada saat didiagnosa dengan penurunan berat badan yang baru saja terjadi. Angka penderita diabetes melitus tipe 1 terus meningkat, alasannya masih belum jelas mungkin karena adanya faktor didalam lingkungan atau infeksi yang disebabkan oleh virus.

#### b. Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes tipe 2 ini adalah tipe yang sangat tinggi yang sering terjadi pada penderita diabetes. Diabetes tipe 2 ini lebih banyak menyerang orang dewasa, namun saat ini meningkat pada anak-anak dan remaja. Pada diabetes melitus tipe 2 ini, tubuh bisa memproduksi insulin namun insulin menjadi resisten sehingga insulin menjadi tidak efektif bagi tubuh dan semakin lama kadar insulin menjadi tidak

mencukupi . resistensi insulin dan penurunan kadar insulin, sama-sama menyebabkan kadar glukosa darah tinggi.

c. Diabetes Melitus tipe lain

Diabetes melitus tipe lain merupakan penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat efek genetik fungsi sel beta, efek genetik kerja insulin, penyakit eksorin, endokrinopati karena obat atau zat kimia, infeksi sebab imunologi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus.

d. Diabetes Gestasional

Wanita dengan kadar glukosa darah sedikit meningkat diklasifikasikan memiliki diabetes melitus pada kehamilan . diabetes pada kehamilan mulai terjadi pada trimester kedua atau ketiga sehingga perlu dilakukan skrining atau tes toleransi glukosa pada semua wanita hamil dengan usia kehamilan antara 24 sampai 28 minggu. Wanita yang terdeteksi hiperglikemia beresiko lebih besar mengalami kerugian. Wanita yang dengan hiperglikemia selama kehamilan dapat mengontrol kadar glukosa darah dengan melakukan diet yang sehat, olahraga ringan dan pemantauan gula darah. Dalam beberapa kasus, insulin yang diberikan maupun obat oral dapat diberikan.

3. Gejala Diabetes Melitus

a. Poliuri (sering buang air kecil)

Buang air kecil lebih sering dari biasanya terutama pada malam hari (poliuria), hal ini dikarenakan kadar gula darah melebihi

ambang ginjal ( $>180\text{mg/dl}$ ), sehingga gula akan dikeluarkan melalui urine. Guna menurunkan konsentrasi urine yang dikeluarkan, tubuh akan menyerap air sebanyak mungkin ke dalam urine sehingga urine dalam jumlah besar dapat dikeluarkan dan sering buang air kecil. Dalam keadaan normal, keluaran urine harian sekitar 1,5 liter, tetapi pada pasien DM yang tidak terkontrol, keluaran urine lima kali lipat dari jumlah ini. Sering merasa haus dan ingin minum air putih sebanyak mungkin (poliploidi). Dengan adanya ekskresi urine, tubuh akan mengalami dehidrasi atau dehidrasi. Untuk mengatasi masalah tersebut maka tubuh akan menghasilkan rasa haus sehingga penderita selalu ingin minum air terutama air dingin, manis, segar dan air dalam jumlah banyak. (Lestari *et al.*, 2021)

b. Polifagi (cepat merasa lapar)

Nafsu makan meningkat (polifagi) dan merasa kurang tenaga. Insulin menjadi bermasalah pada penderita DM sehingga pemasukan gula ke dalam sel-sel tubuh kurang dan energi yang dibentuk pun menjadi kurang. Ini adalah penyebab mengapa penderita merasa kurang tenaga. Selain itu, sel juga menjadi miskin gula sehingga otak juga berfikir bahwa kurang energi itu karena kurang makan, maka tubuh kemudian berusaha meningkatkan asupan makanan dengan menimbulkan alarm rasa lapar (Lestari *et al.*, 2021)

c. Berat badan menurun

Ketika tubuh tidak mampu mendapatkan energi yang cukup dari gula karena kekurangan insulin, tubuh akan bergegas mengolah lemak dan protein yang ada di dalam tubuh untuk diubah menjadi energi. Dalam sistem pembuangan urine, penderita DM yang tidak terkontrol bisa kehilangan sebanyak 500 gr glukosa dalam urine per 24 jam (setara dengan 2000 kalori perhari hilang dari tubuh). Kemudian gejala lain atau gejala tambahan yang dapat timbul yang umumnya ditunjukkan karena komplikasi adalah kaki kesemutan, gatal-gatal, atau luka yang tidak kunjung sembuh, pada wanita kadang disertai gatal di daerah selangkangan (*pruritus vulva*) dan pada pria ujung penis terasa sakit (*balanitis*) (Lestari *et al.*, 2021).

4. Faktor-faktor penyebab diabetes melitus

a. Usia

Diabetes sering muncul setelah seseorang memasuki usia rawan, terutama setelah usia 45 tahun pada mereka yang berat badannya berlebih, sehingga tubuhnya tidak peka lagi terhadap insulin, seseorang dengan usia  $\geq 45$  tahun memiliki peningkatan resiko terhadap terjadinya DM dan intoleransi glukosa yang disebabkan oleh faktor degeneratif yaitu menurunnya fungsi tubuh, khususnya kemampuan dari sel  $\beta$  dalam memproduksi insulin.

b. Obesitas

Obesitas atau kegemukan merupakan faktor utama dari insiden diabetes mellitus. Faktor utama adalah ketidakseimbangan asupan energi dan keluarnya energi. Obesitas juga melibatkan beberapa faktor, antara lain: genetik, lingkungan psikis, perkembangan, *lifestyle*, kerentanan terhadap obesitas termasuk program diet, usia, jenis kelamin, status ekonomi, dan penggunaan kontrasepsi khususnya kontrasepsi hormonal.

c. Makanan

Riwayat pola makan yang kurang baik juga menjadi faktor resiko penyebab terjadinya diabetes melitus, makanan yang di konsumsi diyakini menjadi penyebab meningkatnya gula darah. Perubahan diet, seperti mengkonsumsi makanan tinggi lemak menjadi penyebab terjadinya diabetes, terutama di daerah daerah. Semua penderita diabetes harus melakukan diet dengan pembatasan kalori, terlebih untuk penderita yang obesitas. Pemilihan makanan harus dilakukan secara bijak dengan melaksanakan pembatasan kalori, terutama pembatasan lemak total dan lemak jenuh untuk mencapai kadar glukosa dan lipid darah yang normal

d. Aktivitas Fisik

Aktifitas fisik dapat mengontrol gula darah. Glukosa akan diubah menjadi energi pada saat beraktifitas fisik. Aktifitas fisik mengakibatkan insulin semakin meningkat sehingga kadar gula darah

akan berkurang. Pada orang yang jarang berolahraga, zat makanan yang masuk ke dalam tubuh tidak dibakar tetapi ditimbun dalam tubuh sebagai lemak dan gula. Jika insulin tidak mencukupi untuk mengubah glukosa menjadi energi maka akan timbul diabetes melitus.

e. Gaya hidup

Saat ini naiknya jumlah penderita obesitas dan perubahan gaya hidup menyebabkan semakin banyak orang yang menderita diabetes di usia yang masih muda. Peningkatan jumlah penderita diabetes yang cukup tinggi ini dipicu oleh gaya hidup yang tidak sehat yakni gerak fisis yang dilakukan. Gaya hidup seperti ini mudah menimbulkan kegemukan. Dengan berat badan berlebih, resiko seorang terkena diabetes juga semakin meningkat. Selain kurangnya aktivitas fisik yang dilakukan konsumsi makanan beresiko, konsumsi alkohol dan rokok menjadi resiko diabetes melitus. Pertama kali yang harus dilakukan untuk mencegahnya adalah menjaga makanan yang dikonsumsi dan menjaga kesehatan fisik tubuh.

f. Riwayat keluarga

Faktor keturunan atau genetik punya kontribusi yang tidak bisa diremehkan untuk seseorang terserang penyakit diabetes. Menghilangkan faktor genetik sangatlah sulit. Yang bisa dilakukan untuk seseorang bisa terhindar dari penyakit diabetes melitus karena sebab genetik adalah dengan memperbaiki pola hidup dan pola makan.

g. Hipertensi

Garam yang berlebih memicu untuk seseorang teridap penyakit darah tinggi yang pada akhirnya berperan dalam meningkatkan resiko untuk terserang penyakit diabetes mellitus (Imelda, 2019).

5. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari ominous octet yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (*egregious eleven*) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep:

- a. Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja
- b. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2.
- c. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kerusakan sel beta yang sudah terjadi pada pasien gangguan toleransi glukosa.

DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot. Beberapa dekade terakhir, terbukti bahwa adanya hubungan antara obesitas dan resistensi insulin terhadap inflamasi. Hal tersebut menggambarkan peran penting inflamasi terhadap patogenesis DM tipe 2, yang dianggap sebagai kelainan imun (*immune disorder*). Kelainan metabolik lain yang berkaitan dengan inflamasi juga banyak terjadi pada DM tipe 2 (Soelistijo, 2021)

## **B. Ulkus Diabetik**

### **1. Definisi Ulkus Diabetik**

Ulkus diabetik merupakan luka terbuka pada permukaan kulit yang disebabkan adanya makroangiopati sehingga terjadi vaskuler insusufisiensi dan neuropati. Ulkus diabetik mudah berkembang menjadi infeksi karena masuknya bakteri dan adanya gula darah yang tinggi menjadi tempat yang strategis untuk pertumbuhan bakteri. Penyebabnya biasanya diawali dengan adanya neuropati perifer, deformitas, insufisiensi pembuluh darah dan trauma atau infeksi (Yuningsih *et al.*, 2020).

Ulkus kaki diabetik disebabkan oleh faktor-faktor diantaranya usia diatas 60 tahun, menderita Diabetes Melitus diatas 10 tahun, obesitas atau kegemukan, hipertensi, glikolisasi hemoglobin, neuropati, kolesterol total, perokok aktif, tidak patuh terhadap diet Diabetes Melitus, ketidakteraturan

dalam pengobatan, kegiatan fisik kurang, ketidakteraturan dalam merawat kaki, serta penggunaan alas kaki kurang tepat dan benar. Fakta ini menguatkan pernyataan bahwa perilaku positif dalam perawatan kaki sangatlah penting bagi penderita Diabetes Melitus dalam mengurangi risiko terjadinya masalah kesehatan yang lebih serius, termasuk amputasi dan kematian (Fatimah *et al.*, 2020).

## 2. Etiologi Ulkus Diabetik.

### a. Gangguan Pembuluh Darah

Keadaan hiperglikemia yang terus menerus akan mempunyai dampak pada kemampuan pembuluh darah tidak berkontraksi dan relaksasi berkurang. Hal ini mengakibatkan sirkulasi darah tubuh menurun terutama kaki dengan gejala antara lain yaitu sakit pada tungkai bila berdiri, berjalan dan melakukan kegiatan fisik, jika diraba kaki terasa dingin, tidak hangat, rasa nyeri kaki pada waktu istirahat dan malam hari, sakit pada telapak kaki setelah berjalan, jika luka sukar sembuh, pemeriksaan tekanan nadi kaki menjadi kecil atau hilang, perubahan warna kulit, kaki nampak pucat atau kebiru-biruan (Wijaya, 2018).

### b. Gangguan Persyarafan

Neuropati menghambat signal, rangsangan atau terputusnya komunikasi dalam tubuh. Syaraf pada kaki sangat penting dalam menyampaikan pesan ke otak, sehingga menyadarkan kita akan adanya bahaya pada kaki semisal saat tertusuk paku, terkena benda

panas atau dingin. Kaki diabetes dengan neuropati akan mengalami gangguan sensorik, motorik, dan otonomik. Neuropati sensorik ditandai dengan adanya perasa pada baal atau kebal (parastesia), kurang berasa terutama terhadap rasa panas, dingin, sakit, terkadang rasa gatal, dan pegal pada kaki (Wijaya, 2018).

c. Infeksi

Penurunan sirkulasi pada daerah kaki akan menghambat proses penyembuhan luka. Akibatnya kuman masuk ke dalam luka dan terjadi infeksi. Peningkatan kadar gula darah dapat menghambat kerja leukosit dalam mengatasi infeksi, luka menjadi ulkus gangren dan terjadi perluasan infeksi sampai ke tulang (Wijaya, 2018).

3. Patogenesis Ulkus Diabetik

Timbulnya kaki diabetik atau ulkus diabetikum diawali dengan hiperglikemia dan menyebabkan gangguan neurologis dan peredaran darah, yang menyebabkan perubahan disfungsional, tekanan pada telapak kaki, penyebaran infeksi ke jaringan sekitarnya, dan gangguan peredaran darah (Munali *et al.*, 2019).

4. Penyebab Ulkus Diabetik.

a. Neuropati

Sebanyak 60% penyebab terjadinya ulkus pada kaki penderita diabetes adalah neuropati. Peningkatan gula darah mengakibatkan peningkatan aldose reduktase dan sorbitol dehidrogenase di mana enzim-enzim tersebut mengubah glukosa menjadi sorbitol dan

fruktosa. Produk gula yang terakumulasi ini mengakibatkan sintesis myoinositol pada sel saraf menurun sehingga memengaruhi konduksi saraf. Hal ini menyebabkan penurunan sensasi perifer dan kerusakan inervasi saraf pada otot kaki. Penurunan sensasi ini mengakibatkan pasien memiliki resiko yang lebih tinggi untuk mendapatkan cedera ringan tanpa disadari sampai berubah menjadi suatu ulkus. Resiko terjadinya ulkus pada kaki pada pasien dengan penurunan sensoris meningkat tujuh kali lipat lebih tinggi dibandingkan pasien diabetes tanpa gangguan neuropati (Yulyastuti, *et al* 2021).

b. Vaskulopati

Keadaan hiperglikemi mengakibatkan disfungsi dari sel-sel endotel dan abnormalitas pada arteri perifer. Penurunan nitric oxide akan mengakibatkan konstiksi pembuluh darah dan meningkatkan resiko aterosklerosis, yang akhirnya menimbulkan iskemia. Pada DM juga terjadi peningkatan tromboksan A2 yang mengakibatkan hiperkoagulabilitas plasma. Manifestasi klinis pasien dengan insufisiensi vaskular menunjukkan gejala berupa klaudikasio, nyeri pada saat istirahat, hilangnya pulsasi perifer, penipisan kulit, serta hilangnya rambut pada kaki dan tangan (Yulyastuti *et al.*, 2021).

c. Immunopati.

Sistem kekebalan atau imunitas pada pasien DM mengalami gangguan (*compromise*) sehingga memudahkan terjadinya infeksi pada luka. Selain menurunkan fungsi dari sel-sel

polimorfonuklear, gula darah yang tinggi adalah medium yang baik untuk pertumbuhan bakteri. Bakteri yang dominan pada infeksi kaki adalah aerobik gram positif kokus seperti *S. aureus* dan  *$\beta$ -hemolytic streptococci*. Pada telapak kaki banyak terdapat jaringan lunak yang rentan terhadap infeksi dan penyebaran yang mudah dan cepat kedalam tulang, dan mengakibatkan osteitis (Yulyastuti *et al.*, 2021).

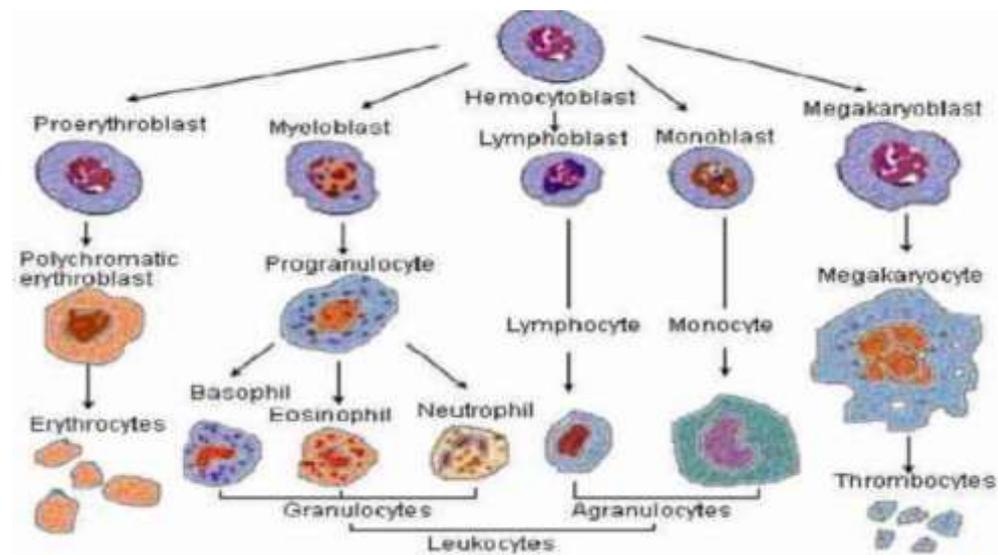
## C. Leukosit

### 1. Definisi Leukosit

Sel darah putih atau yang biasa disebut dengan leukosit merupakan salah satu komponen darah yang mengandung inti serta mempunyai peran sangat penting dalam sistem pertahanan tubuh manusia yaitu berfungsi untuk melawan mikroorganisme penyebab terjadinya infeksi, sel tumor, serta zat-zat asing yang berbahaya. Didalam darah manusia normal didapati jumlah leukosit rata-rata 4.000-11.000 setiap mikroliter darah (Bakhri, 2018). Sel darah putih (leukosit) terbagi atas dua kelompok yaitu granulosit dan agranulosit. Granulosit merupakan sel yang mempunyai lobus atau segmen pada inti sel dan granul pada sitoplasma, yang terdiri atas neutrofil, eosinofil, serta basofil. Sedangkan agranulosit merupakan sel yang tidak memiliki segmen ataupun lobus pada inti serta tidak terdapat granul pada sitoplasma, terdiri atas monosit dan limfosit (Handayani *et al.*, 2019).

## 2. Pembentukan leukosit

Leukopoiesis adalah proses pembentukan sel darah putih. Proses ini dirangsang oleh *colony-stimulating factor* (CSF) yang diproduksi oleh leukosit matur. Pembentukan leukosit dimulai di sumsum tulang (sejumlah besar granulosit) dan disimpan sampai dibutuhkan dalam sistem peredaran darah. Granulosit dilepaskan ke dalam aliran darah sesuai kebutuhan. Proses pembentukan limfosit terjadi di beberapa jaringan: sumsum tulang, timus, limpa, kelenjar getah bening. Proses pembentukannya dirangsang oleh timus dan paparan antigen. Peningkatan jumlah sel darah putih terjadi melalui serangkaian proses mitosis, pertumbuhan, dan pembelahan sel. Sel-sel ini membelah menjadi sel darah putih matang dan dilepaskan dari sumsum tulang ke dalam aliran darah. Leukosit berada dalam aliran darah selama  $\pm 1$  hari kemudian masuk ke jaringan selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan, tergantung jenis sel darah putihnya. Secara umum, sel progenitor myeloid menghasilkan tiga jenis sel progenitor: granulosit/monosit, eosinofil/basofil, dan eritroid/megakariosit. Masing-masing membelah dan matang menjadi sel yang dikenal sebagai ledakan. Satu per baris sel struktur leukosit (Aliviameita & Puspitasari, 2019)



Gambar 1: Pembentukan Leukosit (Aliviameita & Puspitasari, 2019)

Leukosit dibagi menjadi dua kategori: granulosit dan agranulosit. Granulosit adalah sel dengan segmen atau lobus di dalam nukleus yang terdiri dari neutrofil, basofil, dan eosinofil, dan butiran di sitoplasma. Agranulosit adalah sel yang tidak memiliki segmen atau lobus di dalam nukleus, tidak memiliki granula di sitoplasma, dan terdiri dari limfosit dan monosit (Adinugroho *et al.*, 2019). Pembentukan sel kontinu granulositik atau granulopoiesis dimulai pada tahap mieloblastik. Pembentukan rangkaian agranulosit dari limfosit (limfopoiesis) dimulai pada stadium limfoblastik, dan pembentukan monosit (monosit) dari stadium monoblastik. Granulopoiesis adalah evolusi paling awal dari mieloblas dan menghasilkan produk akhir eosinofil, basofil, dan neutrofil. Proses ini memakan waktu 7-11 hari. Myeloblast, promyelocytes atau progranulocytes dan sel myeloid dapat membelah untuk membentuk kompartemen proliferasi atau mitosis. Setelah tahap ini selesai, tidak ada

pembelahan lebih lanjut yang terjadi dan sel menjadi matang dalam beberapa tahap: pasca-mielosit, neutrofil impaling, dan neutrofil segmental. Sel-sel ini tinggal di sumsum tulang selama sekitar 10 hari dan dilepaskan kesirkulasi sesuai kebutuhan (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

### 3. Fungsi Leukosit

Fungsi utama leukosit atau sel darah putih adalah sebagai sistem pertahanan tubuh terhadap bakteri maupun bibit penyakit yang masuk kedalam tubuh jaringan sistem retikulo endotel maka akan dimakan oleh leukosit, memfagosit zat asing untuk melindungi tubuh, dan memproduksi atau mengangkut/mendistribusikan antibodi. Ada dua jenis sel darah putih: granulosit (neutrofil, eosinofil, basofil) dan agranulosit (limfosit, monosit). Neutrofil bertindak sebagai lini pertama dari sistem kekebalan, mengencerkannya dengan enzim asam amino D-oksidasase dalam butirannya oleh bakteri fagositik, dan eosinophil mentranslokasi bakteri fagositik amoeboid atau zat asing yang menyerang tubuh. Limfosit tidak memiliki motilitas amuba dan tidak dapat memfagosit bakteri, tetapi mereka berperan dalam memproduksi antibodi yang meningkatkan kekebalan tubuh (Maizah, 2018).

### 4. Faktor yang Mempengaruhi Jumlah Leukosit

#### a. Faktor genetik

Insiden penderita leukemia memiliki suatu resiko yang lebih tinggi dari saudara kandung yang terserang, dengan insiden

yang meningkat sampai 20% pada kembar monozigot. Perubahan jumlah leukosit disebabkan karena adanya kelainan pada kromosom (Astuti *et al.*, 2017)

b. Usia

Konsentrasi leukosit yang normal pada bayi adalah (6 bulan-1 tahun) 10.000-20.000/uL dan terus menurun seiring bertambahnya usia. Pada anak-anak berusia 2-5 tahun lebih sering terjadi peningkatan jumlah leukosit. Pada usia yang semakin dewasa maka akan terjadi penurunan jumlah leukosit (Astuti *et al.*, 2017)

c. Jenis Kelamin

Pada jenis kelamin laki-laki lebih banyak menderita penyakit leukemia dibandingkan dengan perempuan. Laki laki berisiko 3 kali terjadi peningkatan jumlah leukosit daripada perempuan.

d. Radiasi

Peningkatan jumlah leukosit dapat terjadi pada penderita kanker yang sedang melakukan pengobatan dengan menggunakan radiasi atau kemoterapi. Kemoterapi bisa mengenai sumsum tulang belakang, dimana sumsum tulang merupakan organ pembentukan sel darah. Sehingga radiasi dari kemoterapi dapat menurunkan jumlah leukosit.

e. Zat Kimia

Zat kimia seperti kloramfenikol, arsen, agen anti neoplastic, benzene dan fenilbutazone bisa masuk ke dalam tubuh

manusia. Paparan zat kimia bisa mengakibatkan displasia sumsum tulang belakang, perubahan kromosom serta anemia yang pada akhirnya dapat menurunkan jumlah leukosit (Astuti *et al.*, 2017)

f. Riwayat Penyakit Konsumsi Obat

Pada penderita riwayat penyakit leukemia, anemia aplastik, multiple myeloma memiliki potensi lebih besar mengalami penurunan jumlah leukosit. Namun apabila mengalami luka seperti luka luar atau sesudah menjalani operasi, pendarahan, trauma, nekrosis maka dapat menyebabkan peningkatan jumlah leukosit.

#### **D. Neutrofil Absolut**

1. Definisi Neutrofil Absolut

Neutrofil merupakan sel yang berperan sebagai pertahanan tubuh pertama pada infeksi akut. Neutrofil mempunyai respon lebih cepat terhadap inflamasi dan cedera jaringan daripada leukosit lainnya. Segmen merupakan neutrofil yang matang/matur, sedangkan stab merupakan neutrofil yang imatur dan dapat bermultiplikasi cepat pada infeksi akut. Neutrofil jumlahnya paling banyak di darah perifer. Masa hidup sel ini 10 jam di dalam sirkulasi. Ada kurang lebih 50% neutrofil dalam darah perifer menempel pada dinding pembuluh darah. Neutrofil masuk ke jaringan dengan cara bermigrasi sebagai respon terhadap faktor kemotaktik. Neutrofil berperan dalam migrasi, fagositosis, dan destruksi (Aliviameita & Puspitasari, 2019).

Neutrofil juga dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN) adalah leukosit yang paling melimpah di sirkulasi, dan merupakan bagian dari innate immunity. Neutrofil beredar dalam sirkulasi darah dan siap melimpah ke jaringan jika dipanggil oleh makrofag yang mendeteksi adanya *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) melalui mekanisme inflamasi akut. Neutrofil akan menangkap dan menghancurkan mikroorganisme yang menyerang, melalui fagositosis dan degradasi intraseluler antara lain menggunakan enzim lisozim yang banyak dimiliki oleh neutrofil sehingga neutrofil sering disebut sebagai granulosit untuk mencerna mikroba dan juga menggunakan radikal bebas (Rosales, 2018).

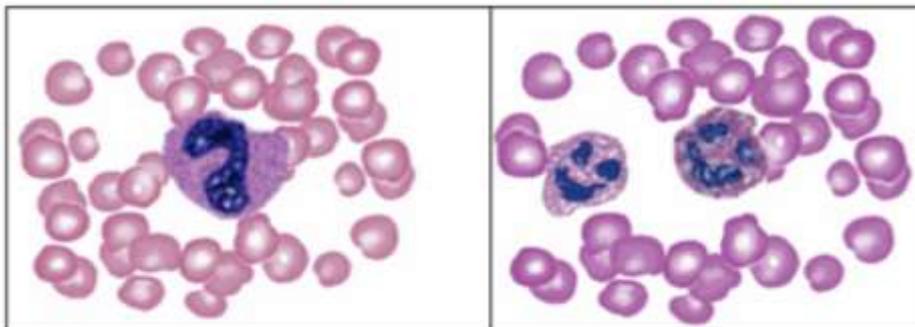
## 2. Jumlah Normal Neutrofil Absolut

Neutrofil adalah sel granulosit yang efektif dalam mempertahankan tubuh terutama terhadap infeksi bakteri. Nilai total neutrofil selanjutnya disebut ANC adalah jumlah neutrofil imatur dan neutrofil matur yang beredar di dalam darah tepi. ANC umumnya meningkat bila terdapat infeksi bakteri. Nilai ANC dapat dihitung dari hasil hitung jenis dengan menjumlahkan prosentase dari segmen dan batang kemudian dikalikan dengan jumlah leukosit (Tahany, 2017)

## 3. Jenis Neutrofil

Neutrofil mempunyai granula lebih kecil dibandingkan leukosit granuler lain, terdistribusi merata, dan berwarna *lilac* pucat. Karena granula tidak tertarik baik pada asam/eosin (merah) atau basa (biru),

leukosit ini adalah neutrofilik (neutro = neutral, bersifat netral). Nukleus memiliki dua hingga lima lobus, dihubungkan oleh untaian material



nukleus yang sangat tipis. Seiring bertambahnya umur sel, jumlah lobus nukleus meningkat (Rosita *et al.*, 2019).

Gambar 2: Dua jenis neutrofil, neutrofil batang (kiri) dan neutrofil segmen (kanan) (Rosita *et al.*, 2019).

Neutrofil dan monosit berkembang dari sel punca pluripoten sumsum tulang di bawah pengaruh sitokin dan faktor pertumbuhan. Myeloblast adalah sel prekursor pertama yang kemudian berkembang menjadi promyelosit. Promyelosit ditandai dengan produksi granula primer atau disebut juga dengan granula azurofil. Promyelosit berkembang menjadi myelosit, sel yang menghasilkan granula spesifik atau sekunder. Kemudian myelosit mengalami pematangan menjadi neutrofil batang, yaitu neutrofil muda dengan inti sel terkondensasi berbentuk batang. Terakhir neutrofil mengalami maturasi lebih lanjut sehingga inti selnya bersegmen dan mempunyai banyak lobus (Rosita *et al.*, 2019).

#### 4. Faktor yang Mempengaruhi Angka Neutrofil Absolut

a. Faktor yang menurunkan angka neutrofil absolut

Angka Neutrofil Absolut (ANC) dikatakan rendah apabila berada di bawah  $500/\text{mm}^3$ , keadaan ini dinamakan neutropenia. *New Health Guide* pada tahun 2014 menyatakan beberapa kondisi yang mempengaruhi penurunan ANC, antara lain :

1) Defisiensi Asam Folat (B12)

Kadar B12 yang menurun dalam tubuh dapat menyebabkan turunnya ANC Yang mengakibatkan tubuh tidak dapat beroperasi secara optimal.

2) Preleukemia dan Leukemia

Leukimia adalah kenaikan sel darah putih yang masif dan abnormal di dalam tubuh, sedangkan Preleukimia adalah penurunan neutrofil di dalam tubuh.

3) Infeksi bakteri yang berat

Infeksi yang berat dapat mengakibatkan rusaknya neutrofil yang berujung pada pembentukan pus di dalam darah.

4) Anemia Aplastik

Anemia aplastik dapat terjadi ketika sumsum tulang tidak dapat memproduksi sel darah dengan jumlah yang adekuat dalam tubuh

5) Penyakit Autoimun

Ketika tubuh memproduksi protein seperti antineutrofil yang akan merusak neutrofil. Contohnya pada pasien Lupus

6) Hipersplenism

Hipersplenism adalah pembesaran abnormal yang terjadi pada limpa dan dapat mengakibatkan kenaikan kadar leukosit.

7) Jalur kardiopulmonari

Pengosongan aliran darah dari jantung ke paru-paru menuju aorta dapat memicu penurunan neutrofil dalam darah

8) Efek pengobatan

Beberapa obat dapat menurunkan jumlah neutrofil dalam darah, seperti obat-obatan untuk alergi, psikotik, dan mual.

b. Faktor yang meningkatkan angka neutrofil absolut.

Angka Neutrofil Absolute (ANC) dapat dikatakan meningkat jika melebihi angka  $8.000/\text{mm}^3$ . Menurut *New Health Guide* pada tahun 2014 ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan antara lain :

a) Stres

Angka neutrofil dapat meningkat akibat stres seperti olahraga, kejang, dan gugup.

b) Infeksi bakteri

Onset yang mendadak dari infeksi oleh bakteri dapat menyebabkan inflamasi pada jaringan sehingga dapat mengakibatkan kenaikan jumlah neutrofil dengan tajam.

c) Ketoasidosis

Ketoasidosis terjadi ketika asam dan racun diproduksi oleh tubuh. Ketika kondisinya sudah kronis, maka dapat menyebabkan peningkatan neutrofil.

d) Eklampsia

Terjadi pada ibu hamil pada trimester kedua akibat kenaikan tekanan darah, kenaikan protein pada urin, dan edema.

e) Kanker

Jumlah neutrofil dapat meningkat ketika kanker menyebar di dalam tubuh.

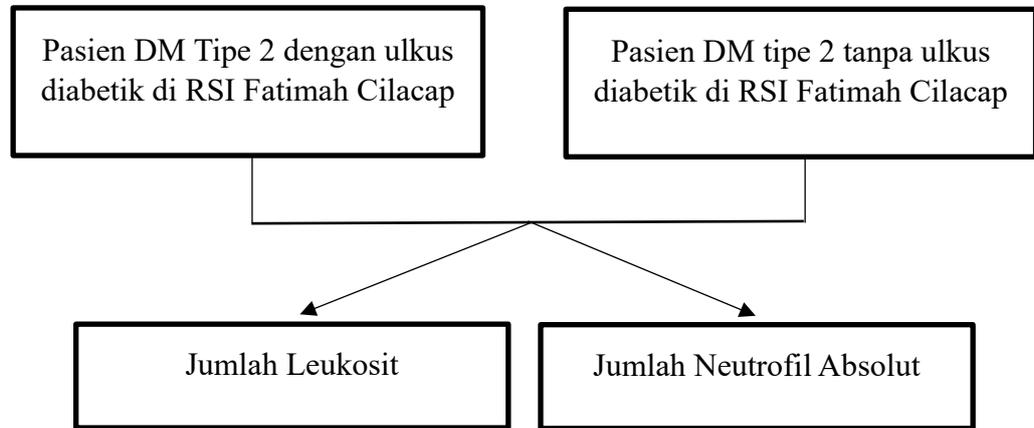
f) Anemia hemolitik

Terjadi ketika sel darah merah rusak dan mengakibatkan terganggunya pengangkutan O<sub>2</sub> ke dalam darah.

g) Efek Pengobatan.

Beberapa obat dapat mengakibatkan kenaikan yang tajam pada angka neutrofil absolut seperti kortikosteroid. Kerja obat ini sama dengan kerja hormon kortikosteroid. Hormon ini dapat mengontrol nutrisi, garam dan juga air dalam tubuh.

### E. Kerangka Pemikiran



### F. Hipotesis Penelitian

H0: Tidak ada perbedaan jumlah leukosit dan jumlah neutrofil absolut pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa ulkus diabetik.

H1: Ada perbedaan jumlah leukosit dan jumlah neutrofil absolut pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa ulkus diabetik.

