



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus adalah kelainan metabolik yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Hiperglikemia dapat disebabkan oleh berbagai faktor, seperti berkurangnya sekresi insulin, menurunnya pemanfaatan glukosa oleh jaringan, serta meningkatnya produksi glukosa, yang pada akhirnya dapat memicu gangguan metabolisme salah satunya yaitu gangguan metabolisme lipid sehingga menyebabkan perubahan patofisiologis sekunder di berbagai sistem organ, yang terdampak seperti amputasi ekstremitas bawah yang tidak disebabkan oleh trauma (Fauci *et al.*, 2021).

2.1.2 Manifestasi Klinis

Manifestasi pada pasien diabetes melitus terbagi menjadi keluhan klasik dan keluhan lain. Keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia, polifagia. Sementara keluhan lainnya seperti badan terasa lemas, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada vagina (PERKENI, 2021).

2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 diawali oleh terjadinya resistensi insulin pada sel hati, sel otot, dan sel lemak, disertai gangguan fungsi sel beta pankreas.

Dalam keadaan normal, insulin yang dihasilkan oleh sel beta pankreas akan berikatan dengan reseptor pada sel target, kemudian merangsang perpindahan transporter glukosa (GLUT-4) ke membran sel. Mekanisme ini memungkinkan glukosa dalam darah masuk ke dalam sel target. Di dalam sel otot dan sel lemak, glukosa dimanfaatkan dan diubah menjadi adenosin trifosfat sebagai sumber energi. Sementara itu, di dalam sel hati, glukosa akan disimpan dalam bentuk glikogen. Tetapi pada individu dengan diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin, yaitu keadaan ketika reseptor pada sel target tidak mampu merespons insulin secara optimal.

Pada tahap awal, sel beta pankreas berupaya mengimbangi resistensi insulin dengan meningkatkan produksi insulin, sehingga toleransi glukosa masih dapat dipertahankan dalam batas normal. Pada tahap lanjut, sel beta pankreas mengalami kegagalan kompensasi sehingga tidak lagi mampu mempertahankan kondisi hiperinsulinemia. Hal ini memicu terjadinya gangguan toleransi glukosa yang bermanifestasi pada peningkatan kadar glukosa postprandial. Proses ini diikuti dengan penurunan sekresi insulin serta peningkatan produksi glukosa hepatic secara persisten, yang kemudian berprogresi menjadi diabetes melitus tipe 2 dengan karakteristik peningkatan glukosa darah puasa (Wulandari *et al.*, 2023).

Apabila kadar glukosa darah meningkat tinggi, kemampuan ginjal untuk menyerap kembali seluruh glukosa yang telah difiltrasi menjadi terbatas, sehingga tidak semua glukosa dapat dikembalikan ke dalam tubuh yang mengakibatkan glukosa terdapat di dalam urin, yang dikenal sebagai kencing manis.

Ketika glukosa yang berlebihan dikeluarkan melalui urin menyebabkan diuresis osmotik sehingga mengakibatkan peningkatan frekuensi buang air kecil (poliuria) dan rasa haus yang berlebihan (polidipsia) (Lestari *et al.*, 2020).

2.1.4 Komplikasi

Komplikasi yang berhubungan dengan diabetes dapat dicegah melalui pengendalian glikemik, lipid, dan tekanan darah yang ketat, dan upaya untuk deteksi dini. Komplikasi yang berhubungan dengan diabetes dapat dikategorikan menjadi komplikasi vaskuler dan non vaskular. Komplikasi vaskuler pada diabetes melitus dibagi menjadi komplikasi mikrovaskular seperti retinopati, neuropati, dan nefropati sementara komplikasi makrovaskular meliputi penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular. Komplikasi mikrovaskular bersifat spesifik pada diabetes, sedangkan komplikasi makrovaskular memiliki karakteristik patofisiologis. Komplikasi nonvaskular seperti infeksi, perubahan pada kulit, gangguan pendengaran, serta peningkatan risiko demensia dan gangguan fungsi kognitif (PERKENI, 2021).

2.2 Ulkus Diabetik

2.2.1 Definisi

Ulkus diabetik merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes. Kondisi ini berupa luka kronis yang muncul di area bawah pergelangan kaki dan dapat meningkatkan angka morbiditas, mortalitas, serta menurunkan kualitas hidup pasien. Ulkus kaki diabetik dapat disebabkan oleh neuropati perifer, penyakit arteri perifer, maupun kombinasi dari kedua kondisi tersebut (PERKENI, 2021).

Secara global, prevalensi ulkus diabetikum mencapai 6,3% dengan angka tertinggi dilaporkan di Belgia, sedangkan di Indonesia kejadian ulkus diabetikum tercatat sebesar 15% (Hidayatillah *et al.* , 2020).

2.2.2 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis ulkus diabetik meliputi kulit yang kering, kaku, bersisik, dan mudah retak. Selain itu, dapat ditemukan penipisan rambut pada kaki, perubahan warna dan bentuk kuku (seperti kuku menebal, rapuh, atau ingrowing nail), serta adanya kalus (mata ikan) terutama pada telapak kaki. Perubahan lain yang dapat terjadi antara lain deformitas pada jari-jari, telapak kaki, dan tulang kaki yang tampak menonjol, adanya riwayat luka atau amputasi pada jari, sensasi kebas atau kesemutan, berkurangnya rasa nyeri saat dirangsang, kaki terasa dingin, serta perubahan warna kulit kaki menjadi kemerahan, kebiruan, atau kehitaman (Yulyastuti *et al.*, 2021).

2.2.3 Klasifikasi Ulkus

Klasifikasi ulkus diabetik dapat dilakukan dengan kriteria Wagner

Tabel 2.1 Klasifikasi Ulkus (PERKENI, 2021)

Derajat	Karakteristik
0	Kulit kaki masih utuh tetapi dapat disertai dengan deformitas atau selulitis.
1	Ulkus superfisial pada kulit dan jaringan subkutan.
2	Ulkus meluas ke ligamen, tendon, kapsul sendi atau fascia dalam tanpa adanya abses atau osteomielitis.
3	Ulkus dalam dengan osteomielitis atau abses.
4	Gangren pada sebagian kaki bagian depan atau tumit.
5	Gangren ekstensif yang meliputi seluruh kaki.

2.2.4 Patofisiologi

Pada pasien diabetes melitus dengan kondisi hiperglikemia kronis memicu berbagai perubahan metabolik dan struktural yang kompleks di tingkat seluler

maupun jaringan. Peningkatan kadar glukosa darah yang berkepanjangan menstimulasi terbentuknya produk akhir glikasi lanjut *Advanced Glycation End Products* (AGEs) melalui reaksi non-enzimatik antara glukosa dengan protein dan lipid. Akumulasi AGEs berperan penting dalam menimbulkan disfungsi sel, stres oksidatif, serta aktivasi jalur inflamasi, yang menjadi dasar utama terjadinya berbagai komplikasi diabetes melitus.

Salah satu dampak kronis dari hiperglikemia adalah neuropati diabetik, yaitu pada sistem saraf perifer terdapat kerusakan yang diakibatkan karena gangguan metabolisme glukosa dan stres oksidatif. Pada kondisi tersebut, peningkatan aktivitas enzim aldose reduktase dan sorbitol dehidrogenase menyebabkan glukosa diubah menjadi sorbitol dan fruktosa. Penumpukan kedua metabolit di dalam sel saraf dapat menimbulkan stres osmotik serta menurunkan kadar inositol, yang pada akhirnya menghambat konduksi impuls saraf. Gangguan ini menyebabkan kerusakan pada saraf motorik, sensorik, maupun otonom, sehingga mengakibatkan penurunan sensasi perifer dan kelemahan otot ekstremitas bawah (Yulyastuti *et al.*, 2021).

Secara klinis, neuropati diabetik diklasifikasikan menjadi tiga jenis, yaitu neuropati sensorik, motorik, dan otonom. Neuropati sensorik menyebabkan penurunan atau hilangnya sensasi nyeri dan tekanan, sehingga penderita tidak menyadari adanya luka kecil atau trauma pada kaki. Neuropati motorik menimbulkan kelemahan dan deformitas otot, sehingga terjadi perubahan distribusi beban pada telapak kaki yang memicu terbentuknya titik-titik tekan (*pressure point*) dan ulkus.

Sedangkan neuropati otonom menyebabkan berkurangnya produksi keringat mengakibatkan kulit menjadi kering dan mudah mengalami retakan. Kondisi ini menjadi pintu masuk bagi mikroorganisme patogen, yang kemudian memperburuk luka dan meningkatkan risiko infeksi (Cahyo & Nadirahilah, 2023). Selain neuropati, gangguan makrovaskular juga berperan signifikan dalam pembentukan ulkus kaki diabetik.

Hiperglikemia yang berkepanjangan menyebabkan dislipidemia, yang ditandai dengan meningkatnya kadar Low-Density Lipoprotein (LDL) akan berikatan dengan reseptor TLR4 dan LOX-1, sedangkan AGEs yang berikatan dengan *Receptor for Advanced Glycation End Products* (RAGE) pada sel endotel memicu aktivasi jalur inflamasi. Proses ini menyebabkan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan aktivasi enzim NADPH oksidase, yang menyebabkan stres oksidatif endotel dan disfungsi vaskular (Sloan *et al.*, 2021). Kondisi stres oksidatif tersebut diperparah oleh aktivasi jalur heksosamin, jalur polioliol, dan jalur glikolisis, yang menyebabkan gangguan pada fungsi mitokondria dan peningkatan pembentukan ROS.

Akibatnya, terjadi kerusakan DNA, stres pada retikulum endoplasma, serta induksi apoptosis pada berbagai jenis sel, termasuk sel endotel dan sel saraf perifer. Kombinasi antara kerusakan sel saraf dan disfungsi endotel tersebut berkontribusi terhadap gangguan mikrosirkulasi dan berkurangnya suplai oksigen ke jaringan perifer. Gangguan sirkulasi yang berkelanjutan kemudian berkembang menjadi iskemia perifer, suatu kondisi yang ditandai oleh penurunan perfusi darah pada jaringan ekstremitas bawah.

Iskemia ini umumnya disebabkan oleh makroangiopati diabetik, yaitu penebalan dinding pembuluh darah besar akibat aterosklerosis dan akumulasi AGEs. Secara klinis, kondisi ini ditandai oleh berkurangnya atau melemahnya denyut arteri dorsalis pedis, tibialis posterior, maupun poplitea. Jaringan yang mengalami iskemia menjadi atrofi, dingin, dan mudah mengalami nekrosis. Bila kondisi ini tidak tertangani, nekrosis akan berkembang menjadi ulkus yang pada umumnya bermula dari ujung jari kaki atau daerah yang mengalami tekanan tinggi (Zalianty, 2024).

Seluruh proses tersebut saling berkaitan dan berujung pada terbentuknya ulkus diabetik. Neuropati menyebabkan penurunan sensasi protektif dan deformitas kaki, sedangkan makroangiopati menimbulkan gangguan aliran darah yang memperlambat proses penyembuhan luka. Keadaan kulit yang kering dan mudah pecah akibat neuropati otonom menjadi faktor tambahan yang membuka peluang bagi infeksi bakteri. Infeksi yang terjadi kemudian memperburuk kerusakan jaringan dan mempercepat progresivitas ulkus.

2.3 Kolesterol Low Density Lipoprotein (LDL)

2.3.1 Definisi

Kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) adalah fraksi lipoprotein plasma berukuran relatif kecil apabila dibandingkan dengan lipoprotein yang kaya akan trigliserida, seperti *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan kilomikron. Secara biokimia, LDL tersusun atas sekitar 45–50% kolesterol ester, 25% protein yang sebagian besar terdiri dari apolipoprotein B-100 (apoB-100) dengan fraksi kecil apolipoprotein C (apoC), serta mengandung 20% fosfolipid dan sejumlah kecil

trigliserida. Partikel LDL terbentuk melalui proses katabolisme VLDL di dalam sirkulasi darah, dan secara kuantitatif, komponen ini mencakup sekitar 50% dari keseluruhan massa lipoprotein dalam plasma manusia.

Kolesterol LDL berperan penting dalam proses pengangkutan kolesterol dari hati menuju jaringan perifer. Meningkatnya kadar LDL dalam plasma dapat menyebabkan penumpukan kolesterol pada dinding arteri, yang kemudian membentuk plak aterosklerotik melalui proses inflamasi dan oksidatif yang kompleks. Penumpukan tersebut mengakibatkan penebalan dan penyempitan lumen arteri yang dikenal sebagai aterosklerosis sehingga dapat mengganggu perfusi jaringan dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. (Lestari *et al.*, 2020).

2.3.3 Metabolisme Kolesterol LDL

Metabolisme kolesterol dalam tubuh manusia berlangsung melalui sistem endogen yang melibatkan berbagai lipoprotein, yaitu *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *High Density Lipoprotein* (HDL). Setiap jenis lipoprotein memiliki peran penting dalam proses pengangkutan lipid, terutama LDL. *Low-Density Lipoprotein* (LDL) merupakan fraksi lipoprotein yang mengandung kolesterol paling tinggi dibandingkan dengan lipoprotein lainnya. Dalam terminologi klinis, LDL dikenal sebagai “kolesterol jahat” karena kadar yang tinggi dapat berkontribusi terhadap pembentukan plak aterosklerotik.

Di dalam tubuh, sebagian kolesterol dalam LDL akan ditranspor ke hati serta jaringan ekstrahepatik di antaranya testis, ovarium, dan kelenjar adrenal. Sebagian lainnya dapat teroksidasi dan difagosit oleh makrofag melalui reseptor

Scavenger Receptor A (SRA), membentuk sel busa (*foam cell*) yang menjadi dasar awal terjadinya aterosklerosis (Alfarisi *et al.*, 2020). Pembentukan LDL merupakan hasil akhir dari metabolisme VLDL melalui serangkaian proses transformasi lipolitik bertahap. Pada tahap ini, partikel VLDL melalui proses hidrolisis trigliserida oleh enzim lipoprotein lipase sehingga membentuk IDL yang selanjutnya akan diubah menjadi LDL.

Kecepatan pembentukan LDL sangat dipengaruhi oleh laju pembentukan VLDL, efektivitas pengambilan residu VLDL dan IDL dari sirkulasi melalui reseptor LDL, serta aktivitas enzim lipolitik yang berperan dalam proses tersebut. Selain melalui jalur VLDL, sebagian kecil LDL juga dapat disekresikan langsung oleh hepatosit, terutama pada individu dengan kondisi hiperlipidemia (Brigita., 2020). Kadar LDL dalam sirkulasi darah ditentukan oleh keseimbangan antara laju produksi dan mekanisme klirensnya. Eliminasi LDL terutama berlangsung melalui interaksi antara LDL dengan reseptor LDL pada permukaan hepatosit dan sel-sel perifer.

Reseptor ini mengenali apoB-100 sebagai ligan pengikat utama. Setelah pengikatan terjadi, kompleks LDL–reseptor akan mengalami endositosis, dan LDL selanjutnya dihidrolisis dalam lisosom untuk melepaskan asam amino dan kolesterol bebas. Kolesterol yang dilepaskan akan menghambat sintesis reseptor LDL baru melalui mekanisme umpan balik negatif, yang berfungsi menjaga keseimbangan homeostasis kolesterol tubuh (Daulay *et al.*, 2023). Secara komposisional, partikel LDL mengandung sekitar 21% protein dan 79% lipid.

Komponen proteinnya didominasi oleh apolipoprotein B-100, sedangkan fraksi lipidnya terdiri dari trigliserida (13%), fosfolipid (28%), kolesterol ester (48%), kolesterol bebas (10%), serta sejumlah kecil asam lemak bebas (1%), masing masing partikel LDL membawa sekitar 1.500 molekul kolesterol ester, jumlah yang lebih rendah dibandingkan dengan VLDL yang dapat mengangkut sekitar 7.000 molekul. Struktur ini menjadikan LDL sebagai pengangkut utama kolesterol menuju jaringan perifer. Setelah proses transportasi selesai, reseptor LDL akan kembali menuju permukaan sel untuk dimanfaatkan kembali dalam siklus metabolisme lipoprotein berikutnya (Lestari *et al.*, 2020).

Secara keseluruhan, *Low Density Lipoprotein* (LDL) memiliki peran sentral dalam sistem transportasi kolesterol tubuh, terutama dalam pengantaran kolesterol dari hati ke jaringan perifer. Namun meningkatnya kadar LDL yang berlebihan dalam sirkulasi dapat menimbulkan konsekuensi patologis, terutama melalui pembentukan kolesterol teroksidasi yang berkontribusi terhadap proses aterosclerosis. Ketidakseimbangan antara produksi dan klirens LDL mencerminkan gangguan homeostasis lipid yang menjadi dasar terjadinya dislipidemia. Kondisi tersebut berhubungan erat dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular di antaranya aterosclerosis, penyakit jantung koroner, dan stroke.

Dengan demikian, regulasi metabolisme LDL melalui pengaturan sintesis, pengambilan reseptor, serta pengendalian kadar kolesterol darah menjadi aspek krusial dalam menjaga keseimbangan metabolisme lipid dan mencegah komplikasi penyakit degeneratif yang diakibatkannya (Prumnastiati *et al.*, 2022).

2.3.4 Klasifikasi Kadar Kolesterol LDL

Klasifikasi kadar kolesterol LDL sebagai berikut

Tabel 2.2 Klasifikasi Kadar Kolesterol LDL (PERKENI, 2021)

Klasifikasi	Kadar LDL
Optimal	< 100 mg/dl .
Mendekati Optimal	100-129 mg/dl
Sedikit tinggi (Borderline)	130-159 mg/dl
Tinggi	160-189 mg/dl
Sangat tinggi	>190 mg/dl

2.3.5 Target Terapi Kadar Kolestrol LDL

Target terapi menurut panduan NCEP - ATP III

Tabel 2.3 Target terapi panduan NCEP - ATP III (PERKENI, 2021)

Kelompok Resiko	Kadar LDL	Mulai Terapi Statin
Very High	< 70 mg/dl .	> 70
<i>High - PVK</i> atau resiko yang di samakan PVK	< 100 mg/dl	> 100
<i>Moderately High-non PVK</i> namun > 2 faktor risiko atau resiko PKV dalam 10 tahun 10-20 %	< 130 mg/dl	> 130
<i>Moderate Non PJK</i> dengan > 2 faktor resiko atau resiko PKV dalam 10 tahun < 10 %	< 130 mg/dl	> 160
<i>Lower Non PKV</i> dengan < 1 faktor resiko < 160 mg/dl > 190	Lower Non PKV dengan < 1 faktor resiko < 160 mg/dl > 190	Lower Non PKV dengan < 1 faktor resiko < 160 mg/dl > 190

2.4 Hubungan Kolesterol LDL dengan Kejadian Ulkus Diabetik

Pada pasien diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berkontribusi terhadap gangguan metabolisme, termasuk perubahan dalam sintesis dan klirens lipoprotein plasma. Pada jaringan adiposa, penurunan sensitivitas terhadap insulin menyebabkan berkurangnya proses lipogenesis dan

meningkatnya lipolisis, sehingga memicu terjadinya glukotoksisitas dan lipotoksisitas yang berperan dalam peningkatan kadar kolesterol LDL.

Dalam kondisi hiperglikemia, proses oksidasi LDL berlangsung lebih cepat. Selain itu, partikel LDL pada pasien diabetes melitus mengalami modifikasi, seperti oksidasi dan glikasi, sehingga menjadi lebih kecil dan padat (small dense LDL) serta bersifat lebih aterogenik, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap proses aterosklerosis (Rizqy *et al.*, 2021). Kombinasi antara aterosklerosis dan neuropati dapat mempercepat perkembangan kondisi Penyakit Arteri Perifer (PAD) yang berhubungan erat dengan ulkus diabetik. Penumpukan kolesterol LDL di dinding arteri memiliki sifat proinflamasi.

Kadar kolesterol LDL yang meningkat dalam plasma dapat menyebabkan retensi LDL pada dinding arteri, yang selanjutnya mengalami oksidasi dan memicu pelepasan mediator inflamasi. Salah satu konsekuensi dari proses aterosklerosis adalah penyempitan lumen pembuluh darah yang mengakibatkan gangguan perfusi jaringan serta penurunan suplai darah, yang ditandai dengan melemahnya atau hilangnya denyut nadi pada arteri dorsalis pedis, tibialis, dan poplitea. Kondisi tersebut dapat menyebabkan ekstremitas menjadi atrofi, terasa dingin, serta disertai penebalan kuku, yang pada akhirnya dapat berkembang menjadi nekrosis jaringan dan menimbulkan ulkus, umumnya berawal dari ujung kaki atau tungkai (Nizar, M., and Amelia, R., 2022).