

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Penyakit Arteri Perifer (PAP)

2.1.1.1 Definisi

Penyakit arteri perifer (PAP) adalah penyakit yang menyebabkan gangguan aliran darah pada ekstremitas atas dan bawah, apabila keadaannya buruk dapat menyebabkan iskemia dan jaringan sekitarnya rusak. Penyakit ini paling sering disebabkan oleh proses aterosklerosis, diikuti dengan thrombosis, emboli, vaskulitis, dan displasia fibromuskular.⁽¹⁾ Penyakit Arteri Perifer (PAP) menyebabkan ketidaknyamanan di sekitar ekstremitas atas maupun bawah yang dipicu oleh jalan dan dapat menghilang dengan istirahat. Pada keadaan yang parah, pasien dapat mengelukan nyeri pada jari-jari kaki dikarenakan aliran darah yang berkurang secara kronis.^(2,3)

Pembuluh darah yang dapat terkena adalah aorta atau arteri iliaka (30%), dan arteri tibioperoneal (40-50%) dan arteri femoralis, poplitea (80-90%).⁽¹⁾ Arteri pada ekstremitas atas biasanya lebih jarang terkena, tetapi gangguan pada arteri brakiosefalika atau subklavia dapat menyebabkan timbulnya klaudikasio pada lengan.⁽²⁾

2.1.1.2 Epidemiologi

Penyakit Arteri Perifer (PAP) merupakan kelainan vaskular yang cukup sering terjadi dan mengenai sekitar 6% dari orang diatas usia 40 tahun dan 15% sampai 20% pada orang yang berusia diatas 65 tahun. Prevalensi PAP berdasarkan nilai *Ankle Brachial Index* yang abnormal didapatkan sekitar 6% pada orang yang memiliki usia 40

tahun ke atas dan terjadi peningkatan 15% sampai 20% kepada orang yang memiliki usia 65 tahun ke atas, diperkirakan lebih dari 200 juta penduduk dunia menderita PAP.⁽⁴⁾ Prevalensi PAP di Indonesia sebesar 9,7% dan di antara satu juta orang Indonesia, didapatkan 13.807 menderita PAP.⁽⁵⁾

2.1.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Penyebab utama stenosis atau oklusi pada arteri tersebut adalah aterosklerosis yang menyebabkan menumpuknya plak pada dinding pembuluh darah. Plak tersebut akan menghambat sediaan oksigen dan terjadi ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen. Dapat disebabkan juga oleh tromboemboli dan vaskulitis.^(2,3)

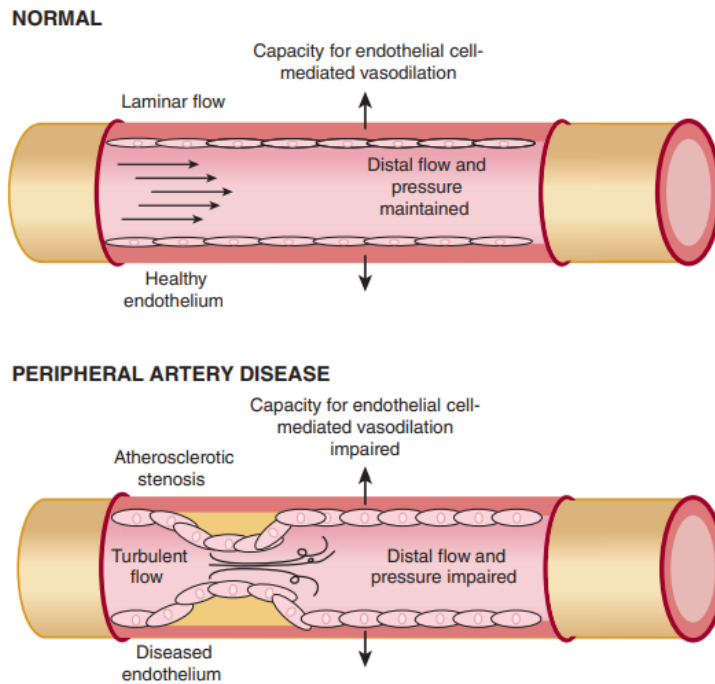
Faktor risiko yang paling kuat terkait dengan PAP adalah merokok dan diabetes melitus. Namun terdapat faktor risiko lain yang dapat mengakibatkan terjadinya PAP seperti dislipidemia, hipertensi, *Chronic Kidney Disease* (CKD), dan inflamasi dan peningkatan dari *C-reactive protein*.⁽²⁾

2.1.1.4 Patofisiologi

Mekanisme terjadinya PAP mirip dengan Penyakit Jantung Koroner (PJK). Iskemia pada daerah yang terkena terjadi ketika adanya ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen. Latihan fisik akan meningkatkan kebutuhan aliran darah di otot rangka tungkai dan arteri yang mengalami stenosis atau oklusi tidak dapat menyediakan pasokan yang cukup sehingga menimbulkan gejala, tetapi dengan istirahat dapat memperbaiki gejala dan keseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen kembali terpenuhi.^(2,3)

Pada saat latihan fisik, produk metabolisme otot rangka (adenosine) bertindak secara lokal untuk melebarkan arteriol. Hal ini akan menyebabkan terjadinya penurunan resistensi pembuluh darah sehingga akan mengakibatkan peningkatan aliran darah ke otot rangka yang aktif. Selain itu, peningkatan dari aliran darah akan merangsang endotel arteri yang sehat untuk melepaskan faktor vasodilatasi seperti asetilkolin, serotonin, thrombin, dan bradikinin khususnya Nitrat Oksida (NO) sehingga dapat meningkatkan aliran dari pembuluh darah. Namun pada PAP, arteri yang tersumbat tidak mampu memberikan respon yang adekuat terhadap efek vasodilatasi sehingga membatasi peningkatan aliran. Terdapat penumpukan plak pada endotelium juga mengakibatkan stenosis yang berakibat aktivitas vasodilator berkurang sehingga akan mencegah aliran darah yang cukup untuk mencapai jaringan distal sehingga akan menyebabkan iskemia.^(2,3)

Adaptasi terhadap iskemia ini termasuk terjadinya perubahan secara metabolisme serabut otot dan berkurangnya serabut otot. Bersamaan dengan perubahan fisik dan biokimia ini yang akan menyebabkan kelemahan tungkai bawah yang mengalami nyeri iskemik saat aktivitas. Aterosklerosis perifer yang berat dapat mengurangi aliran darah ke tungkai sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan metabolisme saat istirahat, maka akan menyebabkan iskemia tungkai kritis yang akan berkembang menjadi nekrosis jaringan dan gangren.^(2,3)



Gambar 1. Patofisiologi PAP⁽⁹⁾

2.1.1.5 Klasifikasi

Klasifikasi dari PAP tergantung dari tingkat keparahan tanda dan gejala yang didapatkan pada waktu pemeriksaan fisik.

Tabel 1. Klasifikasi PAP menurut Fontaine⁽³⁾

Derajat	Gejala
I	Asimptomatik
II	<i>Intermittent claudication</i>
IIa	Nyeri apabila berjalan >200 meter
IIb	Nyeri apabila berjalan <200 meter
III	Nyeri saat istirahat
IV	Nekrosis dan gangren

Tabel 2. Klasifikasi *Critical Limb Ischemia (CLI)* menurut Rutherford⁽³⁾

Derajat	Kategori	Deskripsi klinis
	0	Asimptomatik
I	1	Klaudikasio ringan
	2	Klaudikasio sedang
	3	Klaudikasio berat
II	4	Nyeri saat istirahat
	5	Kehilangan jaringan minor, ulkus yang tidak sembuh, gangren fokal.
III	6	Kehilangan jaringan mayor, ulserasi atau gangren

2.1.1.6 Penegakkan Diagnosis

Diagnosis PAP dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

a. Gejala klinik

Gejala klinik dari PAP dapat dikategorikan menurut klasifikasi yaitu :

1) *Intermittent Claudication (IC)*

Sekitar 75% pasien dengan PAP tidak memiliki gejala (asimptomatik). Gejala klasik pada PAP adalah nyeri (klaudikasio) dan terdapat kelelahan yang dipicu oleh berjalan dan hilang dengan istirahat. Lokasi gejala klaudikasio dihubungkan menurut arteri yang mengalami sumbatan dan yang paling umum terkena adalah arteri femoralis atau popliteal yang akan menyebabkan rasa tidak nyaman dan nyeri pada betis. Terdapat lokasi pada arteri lainnya yaitu pada aorta distal atau arteri iliaka akan memberikan sensasi nyeri pada bokong, panggul, paha, atau betis dan pada arteri subklavia atau aksilaris akan terasa nyeri pada lengan.⁽³⁾

2) *Acute limb ischemia* (ALI)

Dapat disebabkan baik oleh emboli atau thrombus. Terjadi pada kondisi akut (<2 minggu) dan gejala dapat dirasakan dalam hitungan menit hingga jam. ALI dibagi menjadi akut dengan onset <24 jam dan sub-akut dengan onset 24 jam s/d 2 minggu. presentasi klinis ALI biasa disebut dengan 6 P, yaitu : *pain* (nyeri), *pallor* (pucat), *pulsessness* (menurun atau tidak adanya denyut), *paresthesia* (tidak mampu merasakan sentuhan pada ekstremitas atau baal), *paralysis* (kehilangan fungsi motorik), dan *poikilothermia* (ekstremitas terasa dingin). ALI merupakan kasus emergensi, waktu emas untuk revaskularisasi adalah 6 jam untuk mencegah kerusakan otot yang permanen.⁽³⁾

3) *Critical limb ischemia* (CLI)

Merupakan bentuk yang paling berat dari PAP, CLI ditandai dengan kondisi kronis (≥ 2 minggu) pasien mengalami nyeri pada saat istirahat (*ischemic rest pain*) seperti sensasi terbakar atau seperti rasa dingin yang tidak nyaman atau paresthesia dengan intensitas yang cukup hingga dapat mengganggu tidur. Didapatkan luka atau ulkus yang tidak sembuh, ulserasi, infeksi, dan nekrosis kulit pada ekstremitas. Apabila tidak di revaskularisasi, akan terjadi perburukan dan harus dilakukan amputasi.⁽³⁾

b. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan fisik umumnya menunjukkan hilangnya pulsasi di distal dari segmen stenosis. *Bruit*

mungkin terdengar di perut atau di atas stenosis arteri iliaka, femoralis, atau subklavia.

Pada pasien yang dicurigai CLI dapat dilakukan pemeriksaan palpasi pulsasi arteri, adanya perubahan warna menjadi pucat, berkurangnya perfusi darah yang menyebabkan atrofi otot, kerontokan rambut, dan terkadang ditemukan luka dengan gangren dan nekrosis pada kaki dan jari kaki.^(2,3)

c. Pemeriksaan penunjang

1) *Ankle-Brachial Index (ABI)*

Merupakan rasio antara tekanan darah sistolik yang diukur pada pergelangan kaki yang dibandingkan dengan arteri lengan. Pengukuran ABI dilakukan dalam kondisi pasien stabil dan berbaring selama 10 menit. Alat ultrasonografi Doppler 5-10 Mhz atau sphygmomanometer dapat digunakan untuk mendeteksi aliran di arteri brachialis, tibialis posterior (PT) dan dorsalis pedis (DP).^(2,3)

Cara mengukurnya yaitu dengan meletakkan manset tekanan darah pada masing-masing lengan untuk mengukur tekanan darah sistolik pada arteri brachialis dan pada masing-masing betis bagian bawah tepat di atas malleolus, untuk mengukur tekanan darah sistolik pada arteri posterior tibial dan arteri dorsalis pedis. Pada setiap sisi, gunakan nilai tertinggi dari tekanan posterior tibial dan dorsalis pedis sebagai angka pengukuran tekanan di pergelangan kaki yang kemudian dibagi dengan nilai tekanan arteri brachialis tertinggi yang diukur

dari kedua lengan untuk menentukan nilai ABI.^(9,10,11,14)

Tabel 3. Interpretasi dari nilai ABI menurut Braunwald⁽¹⁵⁾

Nilai ABI	Interpretasi
0,91-1,30	Normal
0,70-0,90	Ringan
0,40-0,69	Sedang
<0,40	Berat

2) *Treadmill exercise testing*

Pada pemeriksaan ini bertujuan untuk mengevaluasi dari stenosis arteri perifer, dapat menentukan kapan gejala klaudikasio pertama kali berkembang sampai pasien tidak dapat berjalan karena ketidaknyamanan. Pengujian *treadmill* juga dapat menentukan apakah stenosis arteri berkontribusi pada nyeri kaki saat beraktivitas.^(3,7)

3) *Duplex ultrasound imaging*

Untuk pemeriksaan penunjang ini dapat memberikan informasi yang luas mengenai anatomi karakteristik arteri perifer dan aliran darah. Pencitraan ultrasonografi dupleks memiliki spesifisitas sekitar 89% hingga 99% dan 80% hingga 98% untuk sensitivitas. Pencitraan ultrasonografi dupleks dibantu dengan warna untuk melokalisasi arteri perifer. Arteri normal memiliki aliran laminar, dengan kecepatan tertinggi terjadi di tengah arteri.

Dengan adanya stenosis, kecepatan aliran darah meningkat melalui penyempitan lumen. Saat kecepatan meningkat terdapat desaturasi progresif tampilan warna, dan aliran gangguan distal pada stenosis menyebabkan perubahan corak dan warna.^(3,7)

4) *Magnetic Resonance Angiopathy (MRA)*

Untuk pemeriksaan MRA dapat digunakan untuk melihat aorta dan arteri perifer. MRA juga digunakan untuk melihat ada atau tidaknya intervensi bedah atau pada pasien yang mempunyai faktor risiko pada ginjal, alergi atau komplikasi lain selama menggunakan konvensional angiografi.^(3,7)

2.2.1 Diabetes Melitus

2.2.1.1 Definisi

Kumpulan gejala metabolik dengan karakteristik hiperglikemia (kadar gula dalam darah tinggi) yang terjadi akibat defek sekresi insulin (sel beta pankreas), resistensi insulin, atau gabungan keduanya.^(16,17)

2.2.1.2 Etiologi dan faktor risiko

Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh destruksi sel beta diikuti dengan defisiensi insulin dan terjadi karena idiopatik dan autoimun, sedangkan diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh adanya resistensi insulin. Terdapat beberapa faktor risiko pada diabetes melitus tipe 2 yaitu :^(16,17)

1. Riwayat keluarga dengan diabetes melitus
2. Obesitas ($BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$)
3. Aktivitas fisik yang kurang
4. Ras / etnis
5. Hipertensi ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$ atau sedang mendapat terapi untuk hipertensi)
6. Riwayat diabetes melitus gestasional yang memiliki riwayat melahirkan bayi dengan berat $>4 \text{ kg}$
7. Kadar kolesterol HDL $<35 \text{ mg/dL}$ dan/atau kadar trigliserida $>250 \text{ mg/dL}$
8. Wanita dengan *Polycystic ovary syndrome* atau *acanthosis nigricans*

9. Riwayat penyakit kardiovaskular
10. Usia >45 tahun tanpa faktor risiko diatas

2.2.1.3 Epidemiologi

International Diabetes Federation (IDF) memperkirakan sedikitnya 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes pada tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi sebesar 9,3% dari total penduduk pada usia yang sama. Indonesia berada di peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan jumlah penderita terbanyak, yaitu sebesar 10,7 juta.⁽¹⁸⁾ Menurut data pada Riset Kesehatan Dasar Nasional tahun 2018 disebutkan bahwa Jawa Barat menjadi provinsi yang prevalensi diabetes melitus paling tinggi dengan jumlah rata-rata sebanyak 186.809 orang.⁽¹²⁾

2.2.1.4 Klasifikasi

Klasifikasi DM dapat dibagi menjadi 4 yaitu :^(16,17)

1. Diabetes melitus tipe 1

Biasanya diderita oleh anak-anak, terjadi defisiensi insulin absolut akibat kerusakan sel kelenjar pancreas oleh proses autoimun atau dapat juga terjadi secara idiopatik. Faktor lingkungan yang berhubungan dengan DM tipe 1 antara lain adalah infeksi virus dan diet. Sindrom rubella kongenital dan infeksi *human enterovirus* diketahui dapat mencetuskan DM tipe 1.

2. Diabetes melitus tipe 2

Merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia (kadar glukosa dalam darah tinggi), mekanisme terjadinya diabetes melitus dapat bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.

3. Diabetes melitus gestasional

Kenaikan kadar glukosa di dalam darah yang didapatkan atau diagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana tidak didapatkan riwayat diabetes sebelumnya.

4. Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain

- a. Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, *maturity – onset diabetes of the young* (MODY)).
- b. Penyakit eksokrin pancreas (fibrosis kistik, pankreatitis).
- c. Obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada pasien terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

2.2.1.5 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe II (DM Tipe 2)

Kondisi hiperglikemia tersebut disebabkan oleh 11 organ yang terlibat (*the egregious eleven*) dalam patogenesis terjadinya DM Tipe 2, yaitu :^(16,17)

1. Resistensi insulin

Terdapat resistensi insulin pada otot dan hati, disertai dengan kegagalan sel beta pankreas yang menjadi awal mula sekaligus sentral dari DM Tipe 2. Resistensi insulin merupakan kondisi yang dapat dikatakan umum bagi orang dengan berat badan yang berlebih (*overweight*) atau obesitas. Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di beberapa bagian tubuh seperti pada sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas melakukan kompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin pada sel beta pankreas tidak adekuat untuk melakukan kompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, dan akan terjadi

hiperglikemia kronik. Secara singkat bahwa resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan normoglikemia. Sebelum penegakkan diagnosis, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk melakukan kompensasi peningkatan resistensi insulin. Setelah ditegakkan diagnosis, fungsi sel beta menurun hingga 50%, yang akhirnya digantikan oleh jaringan amiloid, akibatnya penurunan produksi insulin dan menyerupai DM Tipe 1 yaitu kekurangan insulin secara absolut. Pada DM Tipe 2, sel beta pankreas yang terpapar dengan hiperglikemia akan memproduksi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan sel beta pankreas itu sendiri.

Pada orang dewasa yang tidak menderita DM Tipe 2, sel beta memiliki waktu hidup 60 hari. Pada kondisi normal sebanyak 0,5% sel beta mengalami apoptosis tetapi diikuti dengan replikasi dan neogenesis. Seiring dengan bertambahnya usia, jumlah sel beta akan menurun dikarenakan proses apoptosis yang melebihi replikasi dan neogenesis, sehingga terjadi ketidakseimbangan.

2. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa berguna untuk sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati dalam keadaan basal meningkat secara bermakna.

3. Sel lemak

Terjadinya peningkatan pemecahan lipid (lipolisis) yang disebabkan karena sel lemak yang resisten terhadap efek anti lipolisis dari insulin dan kadar

asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA)) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis yang akan mengakibatkan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga sekresi insulin terganggu. Gangguan ini disebut sebagai lipotoksisitas.

4. Otot

Gangguan fosforilasi tirosin mengakibatkan gangguan kinerja insulin secara multipel pada otot, sehingga mengakibatkan gangguan transpor glukosa dalam otot, penurunan sintesis glikogen dan penurunan oksidasi glukosa. Akumulasi sel lemak di dalam otot rangka juga mengakibatkan terjadinya stres oksidatif dan mengurangi stimulasi insulin.

5. Otak

Pada individu yang obesitas baik yang DM maupun non-DM didapatkan hiperinsulinemia. Dikarenakan terjadi resistensi insulin pada penderita DM Tipe 2 maka asupan makanan justru meningkat dikarenakan insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat.

6. Hepar

Resistensi insulin yang dapat memicu proses glukoneogenesis sehingga produksi glukosa meningkat dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*). Akibatnya terjadi peningkatan kadar glukosa puasa, sedangkan menurunkan dari penggunaan glukosa di perifer dan menyebabkan peningkatan glukosa *postprandial*.

7. Kolon

Dalam keadaan hiperglikemia, terjadi perubahan komposisi mikrobiota pada kolon. Probiotik dan

prebiotik diperkirakan dapat menjadi mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia yang terjadi.

8. Usus halus

Terjadi efek inkretin yang dilakukan oleh 2 hormon yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulintrophic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada DM Tipe 2 didapatkan defisiensi dari kedua hormone tersebut, kekurangan hormon GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP.

9. Ginjal

Ginjal berfungsi untuk memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sekitar 90% dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap melalui enzim *sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2) pada tubulus kontortus proksimal dan sisanya akan di absorpsi oleh SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga tidak ada glukosa dalam urin. Tetapi terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan glukosa darah.

10. Lambung

Kerusakan dari sel beta mengakibatkan penurunan produksi amilin yang akan mengakibatkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus. Hal ini dapat berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa *postprandial*.

11. Sistem imun

DM Tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, sitokin dapat

menginduksi respons fase akut yang berhubungan kuat dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis.

2.2.1.6 Manifestasi klinis

1. Gejala klasik DM adalah 3 P yaitu :⁽¹⁷⁾

a. Poliuria

Hal ini disebabkan karena kadar glukosa darah yang meningkat dimana kerja ginjal menjadi lebih berat untuk menyerap glukosa sehingga glukosa terbuang bersama urin terjadi diuresis osmotik sehingga glukosa banyak menarik cairan dan elektrolit.

b. Polidipsia

Akibat dari poliuria akan menimbulkan dehidrasi, maka tubuh berusaha untuk mengatasi atau melakukan kompensasi dengan cara konsumsi air yang banyak.

c. Polifagia

Nafsu makan yang bertambah dikarenakan adanya perangsangan pusat nafsu makan di hipotalamus yang diakibatkan kurangnya penggunaan glukosa di dalam sel, jaringan dan hati.

2. Keluhan lain seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi (pria) serta pruritus vagina (wanita).

2.2.1.7 Penegakkan diagnosis

Diagnosa DM harus didasarkan oleh pemeriksaan kadar gula darah, dan dapat ditegakkan dengan pengukuran menggunakan glukometer. Kriteria diagnosis diabetes melitus tipe 2 yaitu:^(16,17)

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL atau

2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP)

Tabel 4. Hasil Tes Laboratorium untuk penegakkan diagnosis^(16,17)

	HbA1c (%)	Glukosa darah puasa (mg/dL)	Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	≥ 126	≥ 200
Pre-diabetes	5,7 – 6,4	100 – 125	140 - 199
Normal	$< 5,7$	70 - 99	70 - 139

2.2.1.8 Kriteria Pengendalian DM

Kriteria pengendalian didasarkan pada hasil pemeriksaan kadar glukosa, kadar HbA1c, profil lipid. Hasil pengukuran GDP terkontrol apabila > 80 mg/dL dan < 130 mg/dL, namun apabila hasil pengukuran GDP < 80 mg/dL atau > 130 mg/dL maka GDP tidak terkontrol.⁽¹⁷⁾

Tabel 5. Kriteria Pengendalian DM

Parameter	Sasaran
IMT (kg/m^2)	18,5-22,9
Tekanan darah sistolik (mmHg)	< 140
Tekanan darah diastolik (mmHg)	< 90
HbA1c (%)	< 7 atau individual
Gula darah preprandial kapiler (mg/dL)	80-130
Gula darah 2 jam PP kapiler (mg/dL)	< 180
Kolesterol LDL (mg/dL)	< 100
Trigliserida (mg/dL)	< 150
Kolesterol HDL (mg/dL)	L : > 40 ; P: > 50
Apo-B (mg/dL)	< 90

2.2.1.9 Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

1. Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Merupakan komplikasi akut DM yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang tinggi dan disertai tanda dan gejala asidosis, plasma keton (+). Kadar gula darah sekitar 300-600 mg/dl, peningkatan osmolaritas plasma 300-320 mOs/mL dan peningkatan anion gap.⁽¹⁷⁾

2. Status hiperglikemia hyperosmolar (SHH)

Terjadi peningkatan glukosa darah yang sangat tinggi, kadar gula darah mencapai >600 mg/dL, tanpa ada gejala asidosis, osmolaritas plasma sangat meningkat >320 mOs/mL, plasma keton (+/-), anion gap normal atau dapat meningkat.⁽¹⁷⁾

3. Hipoglikemia

Terjadi penurunan kadar gula darah sebesar <70 mg.dL, terdapat 3 gejala utama yang disebut *whipple's triad* yaitu terdapat gejala-gejala hipoglikemia, kadar glukosa darah yang rendah, dan gejala berkurang dengan pengobatan.⁽¹⁷⁾

4. Makroangiopati

- Pembuluh darah otak : stroke iskemik atau stroke hemoragik
- Pembuluh darah jantung : penyakit jantung koroner (PJK)
- Pembuluh darah tepi : penyakit arteri perifer⁽¹⁷⁾

5. Mikroangiopati

- Retinopati diabetik

Merupakan kelainan pada retina yang terjadi karena keadaan hiperglikemia dalam jangka panjang yang dapat menyebabkan perubahan

pada fisiologi dan biokimia sehingga terjadi kerusakan endotelial.⁽¹⁹⁾

- Nefropati diabetik

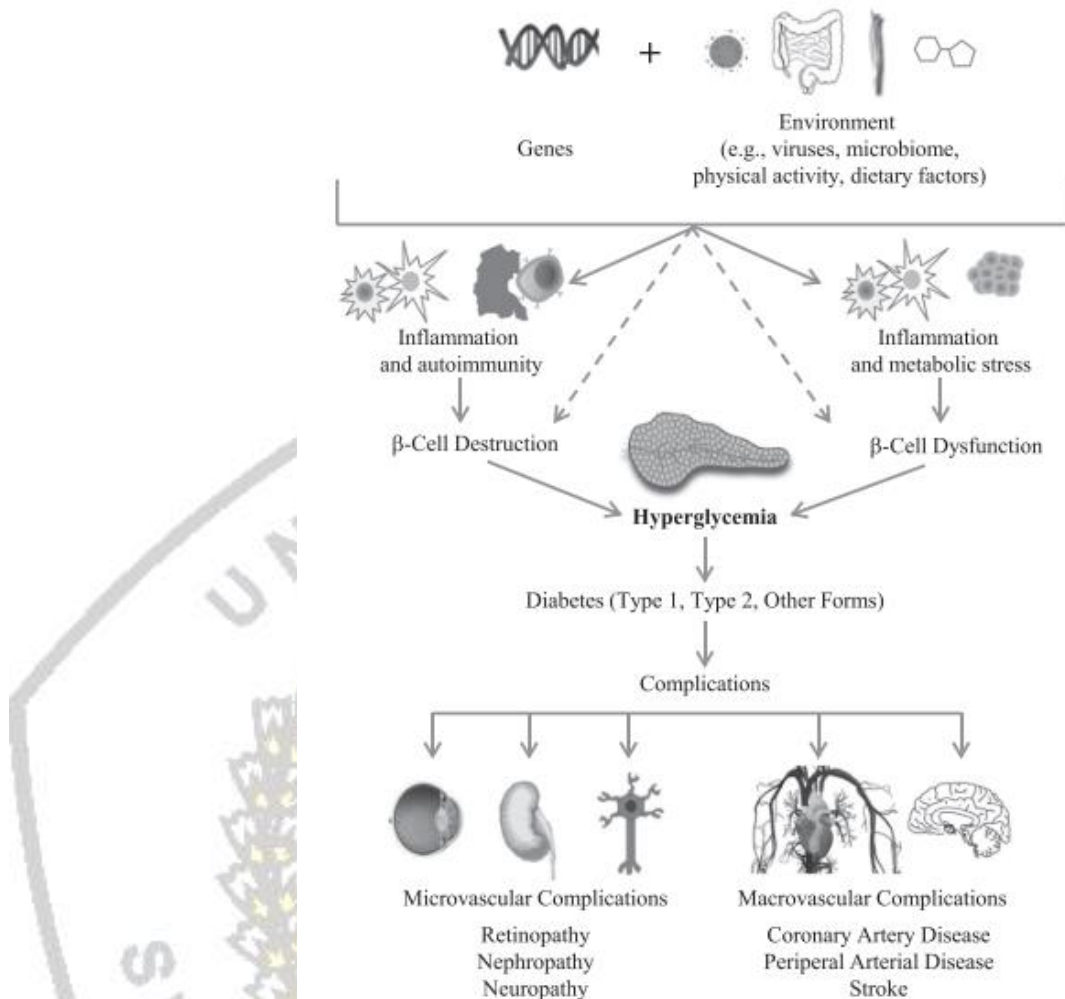
Keadaan hiperglikemia dapat menyebabkan gangguan pada ginjal.⁽¹⁷⁾

- Neuropati

Faktor penting yang berisiko tinggi untuk terjadi ulkus kaki adalah hilangnya sensasi distal yang akan meningkatkan risiko amputasi. Gejala yang dirasakan yaitu kaki terasa terbakar, bergetar, dan memburuk pada malam hari.⁽¹⁷⁾

- Kardiomiopati

Seseorang yang menderita DM Tipe 2 memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan non-diabetes, yaitu sebanyak 2 kali lipat. Sebelum diagnosa kardiomiopati ditegakkan, harus dipastikan terlebih dahulu bahwa tidak berkaitan dengan hipertensi, kelainan katup jantung dan penyakit jantung koroner.⁽¹⁷⁾



Gambar 2. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2⁽²⁰⁾

2.3.1 Hubungan Status Kontrol GDP DM Tipe 2 dengan Penyakit Arteri Perifer (PAP)

Pada diabetes melitus tipe 2 terjadi disfungsi dari sel endotel yang disebabkan oleh hiperglikemia yang merupakan awal dalam perkembangan penyakit mikrovaskular dan makrovaskular. Hiperglikemia dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara *nitric oxide* dan akumulasi dari *reactive oxygen species* (ROS). Kondisi dari stres oksidatif yang disebabkan oleh keadaan hiperglikemia tersebut yang dikaitkan dengan peningkatan apoptosis sel endotel.

Terdapat faktor lain yang dapat memunculkan stress oksidatif pada diabetes yaitu adanya asam lemak bebas yang

berlebih atau kondisi hiperlipidemia yang dapat menyebabkan kelebihan produksi yang akan berakhir dengan kerusakan DNA mitokondria dan malfungsi sel beta pankreas. Kelebihan produksi ROS juga akan merangsang LDL (LDLox) yang tidak dapat dikenali oleh reseptor LDL, sehingga pada akhirnya akan menyebabkan plak aterosklerotik.^(21,22)

Sel endotel merupakan suatu struktur yang melapisi lumen internal seluruh pembuluh darah dan sebagai penghubung antara darah dalam sirkulasi dan *vascular smooth muscle cells* (VSMC). Endotel juga berfungsi untuk memelihara homeostatis vaskuler melalui suatu proses yang kompleks dan melibatkan berbagai mediator vasoaktif. Dikarenakan terdapat gangguan keseimbangan ini mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel dan menyebabkan kerusakan pada dinding arteri.⁽²¹⁾

Komplikasi diabetes melitus dapat muncul setelah adanya perubahan metabolik yang menyebabkan terjadinya perubahan struktural dan fungsional dari beberapa sel yang ada di dalam tubuh. Gula darah puasa (GDP) yang tidak terkontrol juga dapat menyebabkan komplikasi yaitu terbagi menjadi makrovaskular (penyakit arteri perifer melalui proses aterosklerosis) dan mikrovaskular (retinopati diabetikum, kardiomiopati, nefropati).^(20,21,22,23)

Penyakit Arteri Perifer (PAP) pada pasien diabetes melitus tipe 2 merupakan faktor terjadinya peningkatan angka mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, sehingga mendeteksi lebih dini PAP memberikan kesempatan untuk melakukan modifikasi faktor risiko dan dapat memperlambat terjadinya progresivitas penyakit.⁽²⁴⁾

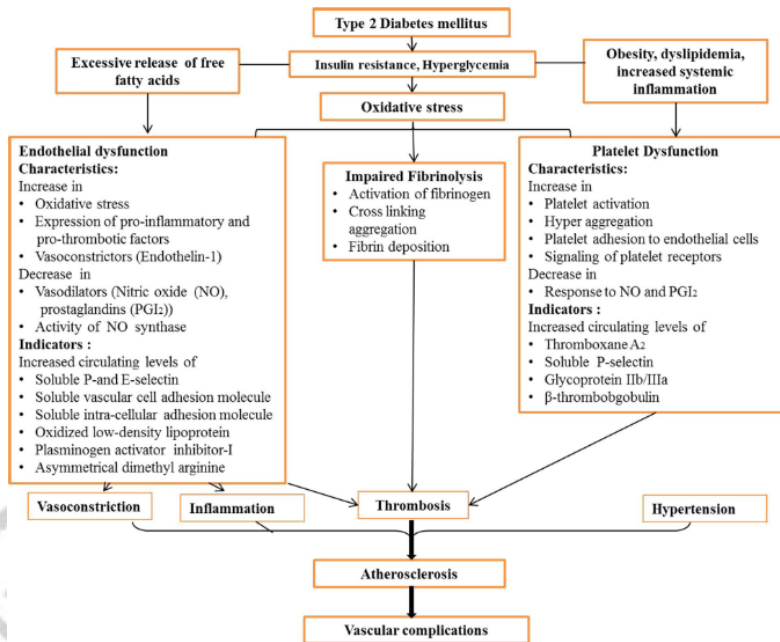


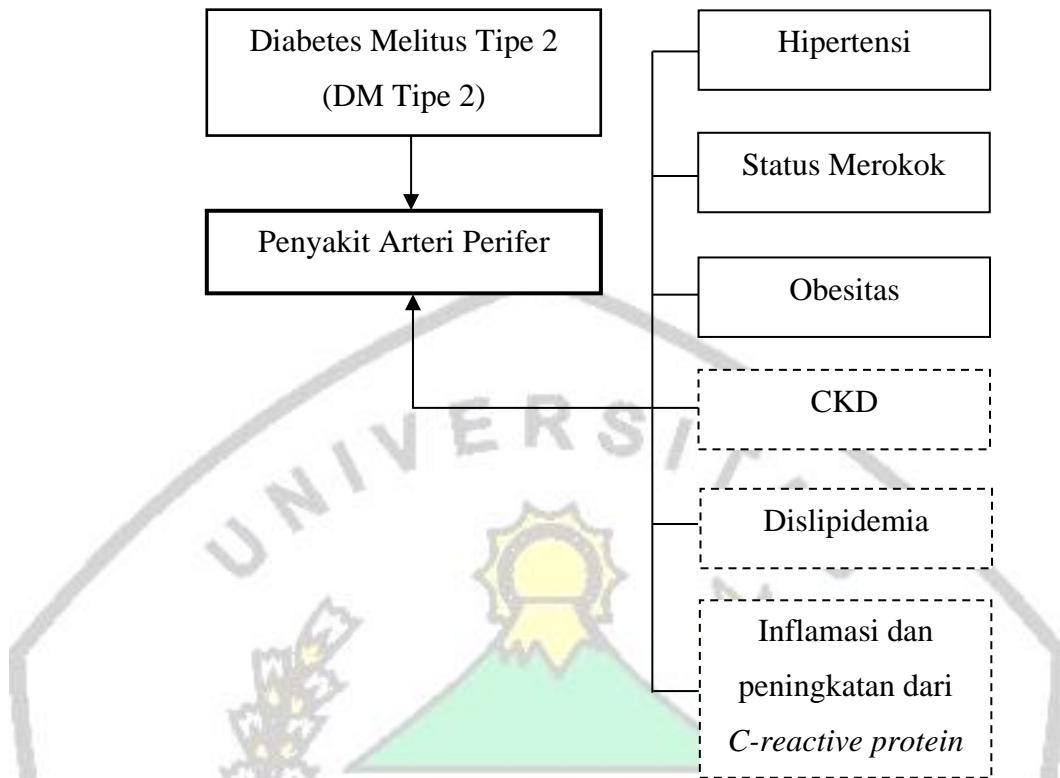
Fig. 1 Pathophysiological events leading to vascular complications in T2DM patients

Gambar 3. Patomekanisme terjadinya komplikasi DM Tipe 2⁽²¹⁾





2.2 Kerangka Teori



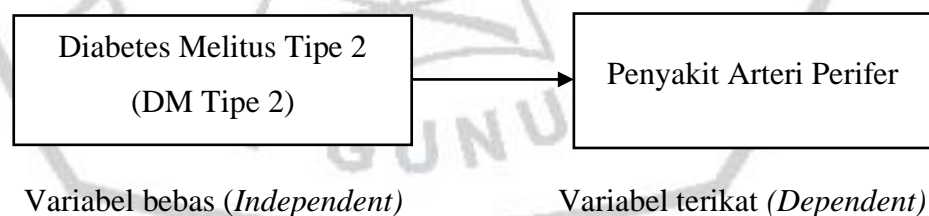
Gambar 4. Skema Kerangka Teori

Keterangan :

———— : Variabel yang diteliti

- - - - : Variabel yang tidak diteliti

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 5. Skema Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

1. Angka kejadian PAP pada penderita DM Tipe 2 sebesar 20%.
2. Terdapat hubungan PAP dengan status kontrol GDP.
3. Terdapat hubungan PAP dengan faktor risiko terkait dengan PAP.