

PROFIL KOAGULASI PASIEN PENDERITA DIABETES MELLITUS DI RS X, KEBUMEN, JAWA TENGAH

COAGULATION PROFILES OF DIABETES MELLITUS PATIENTS IN "X" HOSPITAL KEBUMEN, CENTRAL OF JAVA

Ester Tri Rahayu¹, Adika Zhulhi Arjana*², Juwariyah¹, Utami Mulyaningrum³, Rozan Muhammad Irfan²

¹Laboratorium Patologi Klinik, RSUD Kebumen

²Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

*Corresponding Author: adika.zhulhi.a@uii.ac.id

ABSTRAK

Ulkus diabetes mellitus (DM) adalah komplikasi dari diabetes mellitus yang menimbulkan dampak sosioekonomi yang besar. Morbiditas yang ditimbulkan cukup besar dan secara epidemiologi penderita DM memiliki resiko 25 % untuk terjadinya ulkus DM. Secara patofisiologinya, ulkus DM terjadi atas 3 kondisi yaitu neuropathy, gangguan vaskular, dan infeksi. Gangguan vaskular yang terjadi dimungkinkan disebabkan karena adanya gangguan dalam proses koagulasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kondisi koagulasi pasien DM penderita ulkus DM. Penelitian ini menggunakan data sekunder rekam medis. Subyek yang masuk dalam penelitian ini adalah penderita dewasa ulkus DM. Data rekam medis subyek mengenai kondisi diabetes dan ulkus DM diambil peneliti dan dianalisis secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada waktu pembekuan dan kadar SGOT pada berbagai derajat ulkus diabetikum. Akan tetapi perbedaan tidak dijumpai pada waktu perdarahan dan kadar SGPT.

Kata Kunci: Ulkus, koagulasi, diabetes mellitus

ABSTRACT

Diabetic ulcer is a complication of diabetes mellitus (DM) which cause great socioeconomic impact. DM patients have a 25% risk for ulcers DM. DM ulcers occur on three conditions, namely neuropathy, vascular disorders, and infections. Possible vascular disorders that occur due to a problem in the coagulation process. This study aims to determine the condition of the patient's coagulation DM ulcer. This study uses secondary data from medical records. The subjects included in this study is adult patients with DM ulcer. Medical record data subjects regarding diabetes and ulcer conditions DM taken researchers and analyzed descriptively. The results showed a significant difference in clotting time and SGOT at various degrees of diabetic ulcers. But the differences are not found in bleeding time and SGPT levels.

Keywords: Ulcer, Coagulation, Diabetes Mellitus

PENDAHULUAN

Ulkus diabetes adalah komplikasi dari penyakit diabetes dengan *burden of disease* yang tinggi. Penyakit ini biasanya terjadi pada penderita diabetes kronis dengan riwayat hiperglikemia tidak terkontrol. Seorang penderita diabetes mellitus memiliki resiko terjadinya ulkus sebesar 25 %. Komplikasi ulkus juga berpotensi dilakukannya amputasi yang tentu akan mengurangi kualitas hidup. Diperkirakan ulkus diabetes memiliki dampak ekonomi yang besar dikarenakan lamanya

perawatan (Boulton *et al.* 2005). Pasien dengan ulkus diabetikum seringkali mengalami gangguan penyembuhan luka. Kondisi ini disinyalir berhubungan dengan status koagulasi darah pada pasien tersebut (Jhamb *et al.* 2016). Sebagaimana diketahui bahwa koagulasi erat hubungannya dengan faktor koagulasi. Gangguan jumlah dan kualitas faktor koagulasi turut mempengaruhi kondisi hemostasis.

Ulkus diabetikum dibedakan menjadi 6 menurut klasifikasi Wagner (Jhamb *et al.* 2016;

Kasper *et al.* 2005). Ulkus diabeticum dapat terjadi melalui 3 mekanisme yaitu neuropathy, gangguan vaskuler, dan infeksi. Pasien dengan diabetes mellitus yang tidak terkontrol akan beresiko mengalami neuropathy DM. Mekanisme yang mendasari adalah adanya gangguan produksi nitrit oksida. Gangguan ini menyebabkan adanya kenaikan reactive oxygen species (ROS) yang bersifat merusak jaringan. Kerusakan jaringan yang dihasilkan terutama di sistem saraf sehingga terjadi neuropathy. Lebih lanjut neuropathy kemudian menyebabkan gangguan mekanisme waspada dari penderita terhadap benda yang berbahaya bagi integritas kulit atau jaringan di bawahnya. Hal ini ditandai dengan terbentuknya calus pada kaki penderita DM lama (Perez-Zabala *et al.* 2016; Rafahi *et al.* 2012).

Gangguan vascular rentan terjadi pada penderita DM. Gangguan ini disebabkan mekanisme hiperglikemia yang menginduksi adanya AGE. AGE ini akan bersirkulasi dalam darah dan menarik sekresi sitokin. Adanya sitokin ini yang kemudian memicu terjadinya gangguan vaskular melalui penurunan sintesis nitrit oksida, disfungsi endotel, dan menghambat komposisi matriksi ekstraseluler (Perez-Zabala *et al.* 2016; Rafahi *et al.* 2012).

Adanya gangguan vaskular dan penurunan sistem imun memicu terjadinya infeksi pada pasien DM. Keberadaan luka disebabkan gangguan sensasi nyeri menjadi celah masuknya mikroba. Mikroba kemudian menginfeksi jaringan sekitar luka dan memperparah derajat luka. Adanya mikroba juga mengganggu proses penyembuhan luka. Bersama dengan mekanisme lainnya maka ulkus diabeticum menjadi susah dikendalikan. Agen infeksi yang utama pada ulkus diabeticum adalah *Streptococcus*, *Staphylococcus*, dan *Pseudomonas* (González *et al.* 2003).

Hemostasis sendiri adalah suatu mekanisme keseimbangan tubuh yang melibatkan sistim pembuluh darah, trombosit, faktor koagulasi, fibrinolisis dan inhibitor yang bertujuan mengatur agar darah tetap dalam kondisi cair dalam sirkulasi, menghentikan perdarahan apabila terjadi luka pembuluh darah, dan menormalkan

kembali aliran darah. Dalam fisiologi hemostasis, dikenal hemostasis primer, sekunder dan tersier (fibrinolisis). Hemostasis primer merupakan respon tubuh pertama kali terhadap suatu stimulus, yang kemudian akan direspon lebih lanjut oleh hemostasis sekunder apabila permasalahan pada hemostasis primer tidak teratasi. Sebagai langkah akhir jika terjadi paparan fibrin yang berlebihan maka akan direspon oleh sistim fibrinolisis. Mekanisme regulasi koagulasi akhirnya memberikan respon timbal balik jika terdapat aktivitas yang berlebihan

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran profil pembekuan darah pada pasien dengan ulkus diabetes, yang dikaji berdasarkan data CT dan BT. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam penanganan ulkus diabetes. Hasil penelitian ini diharapkan juga dapat merangsang studi lanjutan yang lebih terarah dalam perbaikan penanganan ulkus diabetes. Bagi pasien adanya penelitian ini dapat mengurangi waktu morbiditas ulkus diabetes.

METODE PENELITIAN

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien penderita ulkus diabeticum. Subyek penelitian yang diambil adalah seluruh pasien dewasa penderita ulkus diabeticum di RSUD Kebumen. Desain penelitian ini adalah cross sectional study. Semua data diambil dari rekam medis dan dilihat dalam kurun waktu 1 tahun ke belakang. Data yang dikumpulkan dianalisis dan disajikan secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Subyek yang masuk dalam penelitian berjumlah 86 orang. Rerata usia subyek adalah 60 tahun. Mayoritas subyek berjenis kelamin wanita (62,79%) dengan penyakit penyerta diabetes yang dimiliki berupa hipertensi pada 29 subyek (33,72 %). Subyek yang mendapatkan terapi insulin sebanyak 27 orang. Tindakan yang dilakukan pada ulkus pasien berupa debridement sebanyak 24 subyek dan amputasi dilakukan pada 2 subyek. Pemberian antibiotic diberikan pada 66 subyek. (Tabel 1)

Tabel 1. Pemberian antibiotik

Variabel	Rerata/ Nilai	Proporsi
Usia	60	
Jenis Kelamin		
• Wanita	54	62,79
• Pria	32	37,21
Penyakit Penyerta		
• Hipertensi	29	33,72
• Dislipidemia	0	0
Terapi		
• Insulin	27	31,39
• Obat Hiperglikemik Oral	15	17,44
• Antibiotik	66	76,74
Tindakan		
• Debridement	24	27,91
• Amputasi	2	2,33
Derajat Ulkus		
• 1	52	60,47
• 2	3	3,49
• 3	23	26,74
• 4	3	3,49
• 5	5	5,81

Pada penelitian ini dijumpai bahwa mayoritas subyek berjenis kelamin wanita dengan rerata usia 60 tahun. Choucair yang meneliti di Beirut menemukan kecenderungan jenis kelamin pria dengan rerata usia 66 tahun. Hal ini dimungkinkan karena kontrol yang jelek pada jenis kelamin pria (Choucair 2016). Penelitian lain juga mendukung data Choucair. Jenis kelamin pria menjadi resiko kejadian ulkus diabetes dengan OR 1,67. Penelitian retrospektif pada 1,059,552 data rekam medis menunjukkan rerata usia 67 tahun, serupa dengan hasil penelitian ini (Duhon *et al.* 2016). Penelitian lain melakukan stratifikasi resiko jenis kelamin pada usia tua dan didapatkan hasil 58,6 % dari 174 subyek merupakan wanita (Navarro-Peternella *et al.* 2016). Kultur sosial masyarakat Indonesia pada pasien wanita dimungkinkan mempengaruhi hasil penelitian ini.

Pada penelitian ini juga dijumpai adanya penyakit penyerta berupa hipertensi pada sebagian kecil kasus namun penyakit penyerta lainnya tidak ada. Hipertensi memang sering mengikuti ulkus diabetikum. Penelitian di malaysia menunjukkan bahwa hipertensi terjadi pada mayoritas kasus (92,7 %) dengan riwayat tidak terkontrol (Abougambou *et al.* 2012). Hipertensi merupakan faktor resiko utama untuk gangguan vaskular. Termasuk di antaranya adalah diabetes. Temuan hipertensi pada kasus diabetes menjadikan resiko komplikasi yang besar. Perbedaan temuan

hipertensi pada diabetes dimungkinkan karena perbedaan kondisi klinis awal.

Pada penelitian ini juga didapatkan penggunaan antibiotik yang tinggi yaitu 66 subyek (76,74 %). Angka ini menunjukkan pendekatan yang diambil oleh dokter terkait dengan status infeksi pada ulkus diabetes. Penelitian lain pada sampel dasar ulkus menunjukkan mayoritas hasil kultur positif (54,9 %). Hal ini menunjukkan adanya infeksi bakteri pada ulkus diabetes di mana strain terbanyak adalah *Staphylococcus aureus* (30,7 %) (Djahmi *et al.* 2013). Penggunaan antibiotik sangat rasional dalam kasus ulkus diabetes dikarenakan kecenderungan dan bukti ini.

Penggunaan insulin pada subyek penelitian ini ada pada 27 subyek (31,39 %) sementara penggunaan obat hiperglikemik oral sebanyak 15 subyek (17,44 %). Penggunaan insulin berkaitan dengan resiko komplikasi ulkus diabetes. Hal ini dikarenakan penggunaan insulin berhubungan dengan jeleknya kontrol glikemik (Hu *et al.* 2014). Temuan ini dikonfirmasi dengan tingginya kadar glukosa berhubungan dengan resiko komplikasi (Beaney *et al.* 2016). Penggunaan insulin mengkonfirmasi kondisi ini.

Tindakan debridement dilakukan pada 24 subyek (27,91 %). sementara diambil amputasi pada 2 subyek (2,33 %). Penelitian berbasis data berbagai tahun di Jerman menunjukkan bahwa

keputusan debridement dilakukan pada sekitar 10-18 % kasus dan amputasi pada 2-4 % kasus (Lobmann *et al.* 2014) Temuan pada penelitian lain menunjukkan bahwa amputasi merupakan keputusan yang diambil pada kasus ulkus diabetes dengan penyakit arteri perifer bersama dengan jeleknya kontrol glikemik (Beaney *et al.* 2016).

Pada penelitian ini didapatkan derajat ulkus menurut wagner terbanyak pada derajat 1 pada 52 subyek (60,47 %) diikuti derajat 3 pada 23 subyek (26,74 %). Tidak dijumpai derajat 0 pada subyek penelitian ini. Hal ini dikarenakan kriteria subyek dalam penelitian ini adalah semua pasien yang datang dengan ulkus. Adapun Wagner mengklasifikasikan derajat 0 untuk kondisi kulit yang masih utuh. Penelitian epidemiology di Jerman menunjukkan terbanyak derajat 1 kemudian semakin menurun pada derajat selanjutnya. Hal ini dikarenakan tingginya derajat kesehatan masyarakat Jerman di mana tindakan revaskularisasi awal sudah dilakukan sehingga resiko berlanjutnya ulkus dapat diturunkan (Lobmann *et al.* 2014)

Temuan hasil laboratorium menunjukkan mayoritas subyek mengalami leukositosis (Tabel

2). Hal ini sesuai dengan temuan penelitian lain di mana infeksi mendominasi kejadian ulkus diabetes (Djahmi *et al.* 2013). Leukosit sendiri merupakan biomarker penting dalam proses infeksi karena menunjukkan respon tubuh atas infeksi. Gangguan dalam proses respon ini tentu akan meningkatkan resiko morbiditas dan mortalitas sehingga resiko dilakukannya amputasi semakin meningkat (Choucair 2016).

Temuan laboratorium lain seperti gula darah sewaktu menunjukkan adanya peningkatan kadar gula pada ulkus diabetikum. Hal ini sesuai dengan banyak temuan lain yang mengkonfirmasi (Beaney *et al.* 2016; Hu *et al.* 2014). Pada pasien dengan diabetes, kondisi hiperglikemia akan meningkatkan stres oksidatif. Kondisi ini berhubungan dengan munculnya ulkus. Terdapat hubungan yang jelas antara kondisi hiperglikemik dengan ulkus diabetes (Rafehi *et al.* 2012). Gambaran hiperglikemik dapat ditunjukkan dengan hasil pemeriksaan gula darah sewaktu namun tidak lebih efektif dibanding hasil pemeriksaan HbA1c. Hal ini dikarenakan HbA1c secara langsung menggambarkan produk stres oksidatif pada hemoglobin (Jelinek *et al.* 2016)

Tabel 2. Nilai laboratorium subjek

Variabel	Mean ± SD	Median (min-max)
Jumlah Leukosit		12,35 (5,30-43,20)
Jumlah Trombosit		396 (60-1667)
Waktu Perdarahan		4 (2,3-5)
Waktu Pembekuan		2,3 (1,3-3)
Gula Darah Sewaktu	290 ± 149	
SGPT		15 (2-88)
SGOT		21 (2-120)

Analisa data menggunakan metode ANOVA dengan cara diklasifikasikan berdasarkan derajat keparahan ulkus menunjukkan bahwa karakteristik luka yang dialami pasien mayoritas mengalami ulkus derajat 1. Perbedaan bermakna dijumpai pada variabel waktu pembekuan (P=0,011) dan SGOT (P=0,05). (Tabel 3)

Analisa faktor yang mempengaruhi koagulasi pada kondisi diabetes sebagaimana pada Tabel 3 menunjukkan adanya perbedaan rerata waktu pembekuan dan SGOT. Temuan ini menunjukkan adanya kemungkinan pengaruh kedua hasil laboratorium tersebut terhadap derajat ulkus diabetikum. Gangguan dalam proses

koagulasi meningkatkan kerusakan endothel dan menghambat perbaikannya. Hal ini berdampak pada gangguan perfusi sehingga vaskularisasi jaringan perifer terganggu. Seiring waktu gangguan ini menyebabkan ulserasi sehingga terjadi ulkus. Demikian halnya ketika telah terjadi ulkus maka proses penyembuhannya terganggu sehingga ulkus dapat meluas (Noor *et al.* 2016). Waktu pembekuan merupakan prediktor paling sederhana terhadap faktor koagulasi. Waktu pembekuan mengukur waktu yang diperlukan sejak terpaparnya faktor jaringan hingga terbentuknya jendalan yang diperantarai trombosit dan pembentukan fibrin. Gangguan pada waktu

pembekuan menunjukkan adanya permasalahan dalam faktor koagulasi (Versteeg *et al.* 2013). Hal ini sejalan dengan penelitian yang menunjukkan adanya gangguan faktor koagulasi pada kasus ulkus diabetes yang membaik dengan pemberian prekursor faktor koagulasi (Kalani *et al.* 2007). Demikian halnya dengan gangguan pada hepar dapat menghambat produksi faktor koagulasi yang

berakibat pada meluasnya ulkus. Hal ini diperkuat dengan penelitian yang menunjukkan temuan heparanase meningkatkan resiko perburukan ulkus diabetikum (Peled *et al.* 2016). Penelitian ini menunjukkan adanya trend peningkatan waktu pembekuan dan peningkatan kadar SGOT sejalan dengan derajat ulkus diabetes.

Tabel 3. Data variabel terhadap derajat

Variabel	Derajat					P
	1	2	3	4	5	
Jumlah Leukosit	14,39	10,83	15,82	14,20	14,26	0,789
Jumlah Trombosit	409,09	434,33	373,96	396	387,80	0,961
Waktu Perdarahan	3,63	3	3,86	3,5	3,5	0,703
Waktu Pembekuan	2,02	3	2,55	2,5	3	0,011
Gula Darah Sewaktu	267,85	238	346,35	331	269	0,283
SGPT	21,07	16,5	17,89	9	27,75	0,642
SGOT	28,91	30,5	22,94	13	58,75	0,05

SIMPULAN

Terdapat perbedaan yang bermakna antara waktu pembekuan dan kadar SGOT pada berbagai derajat ulkus diabetikum. Akan tetapi tidak

dijumpai perbedaan yang bermakna antara waktu perdarahan dan kadar SGPT. Perlu dilakukan penambahan jumlah subyek penelitian sehingga hasil yang didapatkan menjadi lebih valid.

DAFTAR PUSTAKA

- Abougalambou, S.S.I., Abougalambou, A.S., Sulaiman, S.A.S. & Hassali, M.A., 2012. Prevalence of hypertension, control of blood pressure and treatment in hypertensive with type 2 diabetes in Hospital University Sains Malaysia. *Diabetes & metabolic syndrome*, 5(3): 115–9.
- Beaney, A.J., Nunney, I., Gooday, C. & Dhatariya, K., 2016. Factors determining the risk of diabetes foot amputations – A retrospective analysis of a tertiary diabetes foot care service. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 114: 69–74.
- Boulton, A.J., Vileikyte, L., Ragnarson-Tennvall, G. & Apelqvist, J., 2005. The global burden of diabetic foot disease. *The Lancet*, 366(9498): 1719–1724.
- Choucair, J.E., 2016. Epidemiology of diabetic foot infection in a tertiary care hospital in Beirut. *International Journal of Infectious Diseases*, 53(2016): 75.
- Djahmi, N., Messad, N., Nedjai, S., Moussaoui, A., Mazouz, D., Richard, J.L., *et al.*, 2013. Molecular epidemiology of staphylococcus aureus strains isolated from inpatients with infected diabetic foot ulcers in an Algerian University Hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(9): E398–E404.
- Duhon, B.M., Hand, E.O., Howell, C.K. & Reveles, K.R., 2016. Retrospective cohort study evaluating the incidence of diabetic foot infections among hospitalized adults with diabetes in the United States from 1996-2010. *American Journal of Infection Control*, 44(2): 199–202.
- González, F.J.C., Alramadan, M., Matesanz, M., Diaz, A., González-Romo, F., Candel, I., *et al.*, 2003. Infections in diabetic foot ulcers. *European journal of internal medicine*, 14(5): 341–343.
- Hu, Y., Bakhotmah, B.A., Alzahrani, O.H., Wang, D., Hu, F.B. & Alzahrani, H.A., 2014. Predictors of diabetes foot complications among patients with diabetes in Saudi Arabia. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 106(2): 286–294.

- Jelinek, H.F., Stranieri, A., Yatsko, A. & Venkatraman, S., 2016. Data analytics identify glycated haemoglobin co-markers for type 2 diabetes mellitus diagnosis. *Computers in Biology and Medicine*, 75: 90–97.
- Jhamb, S., Vangaveti, V.N. & Malabu, U.H., 2016. Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: Clinical review. *Journal of Tissue Viability*.25(4): 229-236
- Kalani, M., Silveira, A., Blombäck, M., Apelqvist, J., Eliasson, B., Eriksson, J.W., *et al.*, 2007. Beneficial effects of dalteparin on haemostatic function and local tissue oxygenation in patients with diabetes, severe vascular disease and foot ulcers. *Thrombosis Research*, 120(5): 653–661.
- Kasper, D.L., Fauci, A.S., Longo, D.L., Braunwald, E., Hauser, S.L. & Jameson, J.L., 2005. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th ed., The McGraw-Hill Companies.
- Lobmann, R., Achwerdov, O., Brunk-Loch, S., Engels, G., Trocha, A., Groene, C., *et al.*, 2014. The diabetic foot in Germany 2005-2012: Analysis of quality in specialized diabetic foot care centers. *Wound Medicine*, 4, : 27–29.
- Navarro-Peternella, F.M., Lopes, A.P.A.T., de Arruda, G.O., Teston, E.F. & Marcon, S.S., 2016. Differences between genders in relation to factors associated with risk of diabetic foot in elderly persons: A cross-sectional trial. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 6: 30–36.
- Noor, S., Khan, R.U. & Ahmad, J., 2016. Understanding Diabetic Foot Infection and its Management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. S1871-4021(16): 30129-1.
- Peled, E., Melamed, E., Portal, T.B., Axelman, E., Norman, D., Brenner, B., *et al.*, 2016. Heparanase procoagulant activity as a predictor of wound necrosis following diabetic foot amputation. *Thrombosis Research*, 139: 148–153.
- Perez-Zabala, E., Basterretxea, A., Larrazabal, A., Perez-del-Pecho, K., Rubio-Azpeitia, E. & Andia, I., 2016. *Biological approach for the management of non-healing diabetic foot ulcers*, 25(2):157-63
- Rafehi, H., El-Osta, A. & Karagiannis, T.C., 2012. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *Journal of Diabetes and its Complications*, 26(6): .554–561.
- Versteeg, H.H., Heemskerk, J.W.M., Levi, M. & Reitsma, P.H., 2013. New fundamentals in hemostasis. *Physiological reviews*, 93(1): 327–58.