

Analisis Jumlah Trombosit dan *Immature Platelet Fraction* Pada Penderita Diabetes Melitus dengan Komplikasi *Ulkus Diabetikum*

Analysis of Platelet Count and Immature Platelet Fraction in Diabetic Mellitus Patients with Diabetic Ulcer Complications

Sri Indah Ayu Lestari¹, Zulfikar Ali Hasan¹, Hasnawati¹, Muhammad Askar As'ad¹

Program Studi Sarjana Terapan Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes kemenkes Makassar¹

*Email: sriindahayulestari@gmail.com dan Nomor Telepon : 082188342023

ABSTRACT

Diabetic ulcers are complications on the feet of patients with Diabetes Mellitus in the form of cracked skin, ulceration, infection and damage to foot tissue. The presence of bleeding, inflammation and infection in diabetic ulcers can cause platelets to undergo hyperdestruction and trigger an increase in the number of immature platelets in circulation which is measured as immature platelet fraction (IPF). The purpose of the study was to determine the number of platelets and Immature platelet fraction of patients with diabetic ulcers. The research method is descriptive with a cross sectional approach. The sampling technique was purposive sampling carried out at RSUP. Tajuddin Chalid Makassar, RSUD. Makassar City, Bhayangkara Makassar Hospital, Luka ETN Center Clinic and Isam Cahaya Clinic. Sample examination was carried out at the Clinical Pathology Laboratory of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar as many as 21 samples. The study was conducted on March 15-May 13, 2024. The results of this study showed that the average platelet count was 413,000/mm³ and the average IPF examination result was 1.46%, with details of no patients with low platelet count (thrombocytopenia), 11 patients (52.4%) had platelet counts in the normal range (2 people with low IPF and 9 people with normal IPF) and 10 patients (47.6%) with high platelet counts / thrombocytosis (5 people with low IPF and 16 people with normal IPF). Pearson correlation test results showed that there was a weak relationship between platelet count and IPF value ($p\ 0.143 > 0.05$; $R: -0.330$).

Keywords: *Diabetic Ulcer, Platelet, Immature Platelet Fraction*

ABSTRAK

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi pada kaki penderita Diabetes Melitus berupa kulit pecah-pecah, ulserasi, infeksi dan kerusakan jaringan kaki. Adanya pendarahan, peradangan dan infeksi pada ulkus diabetikum dapat menyebabkan trombosit mengalami hiperdestruksi dan memicu peningkatan jumlah trombosit yang belum matang dalam sirkulasi yang diukur sebagai *immature platelet fraction* (IPF). Tujuan penelitian untuk mengetahui jumlah trombosit dan

Immature platelet fraction penderita ulkus diabetikum. Metode penelitian adalah deskriptif dengan pendekatan cross sectional. Teknik pengambilan sampel secara purposive sampling dilaksanakan di RSUP. Tajuddin Chalid Makassar, RSUD. Kota Makassar, RS. Bhayangkara Makassar, Klinik Luka ETN Centre dan Klinik Isam Cahaya. Pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUP. dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar sebanyak 21 sampel. Penelitian dilaksanakan pada tanggal 15 Maret-13 Mei 2024. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata jumlah trombosit adalah $413.000/\text{mm}^3$ dan rata-rata nilai IPF adalah 1,46%, dengan rincian tidak ada penderita dengan jumlah trombosit rendah (trombositopenia), 11 orang penderita (52,4%) memiliki jumlah trombosit dalam rentang normal (2 orang dengan IPF rendah dan 9 orang dengan IPF normal) dan 10 orang penderita (47,6%) dengan jumlah trombosit tinggi/ trombositosis (5 orang dengan IPF rendah dan 16 orang dengan IPF normal). Hasil uji korelasi pearson menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang lemah antara jumlah trombosit dan nilai IPF ($p 0,143 > 0,05$; $R : -0,330$).

Kata Kunci: *Ulkus diabetikum, Trombosit, Immature Platelet Fraction*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit tidak menular dengan jumlah kematian penderita tertinggi di dunia. Selain itu, DM mengurangi produktivitas kerja penderita, yang mengakibatkan penurunan pendapatan dan kualitas hidup karena komplikasi penyakit. (Marasabessy NB. et al., 2020; Suhartini & Nurhadinda, 2021).

Berdasarkan laporan *International Diabetes Federation* prevalensi DM di Indonesia pada tahun 2021 adalah 10,6%. Jumlah tersebut menempatkan Indonesia sebagai negara dengan penderita DM kelima terbesar di dunia (International Diabetes Federation, 2022).

Diabetes melitus sangat berbahaya karena dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan, pembuluh darah, organ, ginjal, sistem saraf dan disfungsi mata dalam jangka waktu yang lama (Piero et al., 2014; Asmat et al., 2016). Stroke, penyakit jantung koroner, nefropati, retinopati, penyakit pembuluh darah perifer, neuropati, dan ulkus kaki diabetik

adalah beberapa komplikasi DM. (Wallace, 2004; Hardianto, 2021)

Ulkus diabetikum merupakan komplikasi DM yang berdampak signifikan terhadap kondisi kesehatan, sosial dan ekonomi serta mempunyai dampak buruk terhadap kualitas hidup pasien dan memberikan beban ekonomi yang berat pada keluarga pasien. Ulkus diabetikum berkontribusi pada tingkat penderitaan dan kematian pasien DM yang tinggi. Pasien DM dengan ulkus diabetikum memerlukan perawatan jangka panjang serta beresiko amputasi anggota tubuh. (IWGDF, 2023)

International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) mendefinisikan ulkus diabetikum sebagai serangkaian gejala sekunder akibat diabetes pada kaki penderita DM termasuk kulit pecah-pecah, ulserasi, infeksi, atau kerusakan jaringan kaki. (Wang et.al, 2022). *Ulkus diabetikum* disebabkan oleh sirkulasi darah kapiler dan / atau arteri yang terganggu, neuropati, serta deformitas kaki (Robberstad, 2016). Tekanan berulang atau trauma yang tidak disadari pada kaki akibat

neuropati perifer atau penyakit arteri perifer juga merupakan penyebab *ulkus diabetikum* yang proses penyembuhannya seringkali dihambat oleh adanya infeksi (Jia *et al.*, 2017).

Trombosit merupakan sel darah yang berperan dalam proses hemostasis. Pada saat terjadi luka di jaringan kulit, secara fisiologis pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi untuk mencegah pendarahan. Trombosit membentuk sumbat trombosit untuk menutup pembuluh darah yang luka. Selain itu, trombosit akan mengaktifkan kaskade pembekuan jalur intrinsik melalui produksi trombin, yang selanjutnya merangsang pembentukan benang-benang *fibrin* dari *fibrinogen*. Jaring *fibrin* memperkuat agregat trombosit menjadi bekuan hemostatik stabil. Pada tahap akhir, trombosit mengeluarkan faktor pertumbuhan dan sitokin, yang merangsang pertumbuhan sel-sel baru dan mempercepat regenerasi sel. Kecuali pada pasien yang memiliki gangguan pembekuan darah, proses hemostasis terjadi dalam beberapa menit setelah cedera awal (Orsted *et al.*, 2004; Rothenberg, 2013).

Gangguan aliran darah serta penurunan sistem imun dapat menimbulkan infeksi pada ulkus penderita DM (González *et al.* 2003). Glukosa darah yang tinggi pada luka juga mendorong pertumbuhan mikroba dan mengurangi fungsi sel-sel polimorfonuklear. Kelebihan metaloproteinase dan penurunan kemotaksis faktor pertumbuhan dan sitokin memperlambat penyembuhan luka normal dan menyebabkan inflamasi berkepanjangan (Pitocco *et al.*, 2019).

Hasil penelitian (Muronoi *et al.*, 2016) menemukan bahwa trombosit memainkan peran penting dalam pertahanan inang antimikroba, menghubungkan proses-proses peradangan dan koagulasi. Trombosit mendeteksi dan merespons infeksi bakteri dengan reseptor spesifik dengan adanya pelepasan *sitokin* dan *kemokin*. Secara paralel, *sitokin* proinflamasi dihasilkan oleh respon host melawan infeksi mengaktifkan kaskade koagulasi, yang menyebabkan pembentukan trombin secara masif. Trombosit yang diaktifkan berinteraksi dengan leukosit dan sel endotel, menyediakan permukaan *fosfolipid* untuk koagulasi, dan dikonsumsi oleh mikroba yang ditangkap pada jalinan *fibrin mikrovaskuler*. Oleh karena itu, trombositopenia sering terjadi pada pasien dengan infeksi berat atau sepsis dan menunjukkan status patofisiologis yang serius terkait dengan koagulopati.

Berdasarkan penelitian (Jeon *et al.*, 2020), penurunan jumlah trombosit pada kelompok trombositopenia akibat hiperdestruktif/ hiperkonsumtif dapat menyebabkan peningkatan jumlah trombosit yang belum matang dalam sirkulasi.

Immature platelet fraction (IPF) adalah parameter yang mencerminkan proporsi trombosit imatur dibandingkan dengan jumlah total trombosit (Indriastuti E. dkk, 2020). Tingkat IPF meningkat karena sumsum tulang memproduksi lebih banyak trombosit. Oleh karena itu, mengukur IPF mencerminkan laju produksi trombosit sumsum tulang serupa dengan retikulosit dapat memberikan ukuran produksi sel darah merah (Sysmex Indonesia,

2017). Parameter ini digunakan untuk membedakan penyebab trombositopenia. (Saidah & Sjakti, 2018)

Hasil penelitian (Hubert *et al.*, 2015), tingkat IPF yang tinggi tercatat terjadi pada individu dengan sepsis berat/syok septik, yang berkorelasi dengan skor keparahan sepsis. *Immature platelet fraction* mungkin berguna sebagai biomarker sepsis.

Peranan biologis trombosit dan *Immature platelet fraction* pada pasien DM dengan komplikasi *ulkus diabetikum* memerlukan penelitian lebih lanjut agar dapat memberikan kontribusi dalam perawatan dan penatalaksanaan pasien *ulkus diabetikum*.

METODE

Desain, tempat dan waktu

Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif dengan pendekatan cross sectional untuk menganalisis hasil dari hitung jumlah trombosit dan *Immature platelet fraction* pada penderita diabetes melitus dengan komplikasi *ulkus diabetikum*. Teknik pengambilan sampel berupa purposive sampling. Penelitian dilaksanakan di RSUP. Tajuddin Chalid Makassar, RSUD. Kota Makassar, RS. Bhayangkara Makassar, Klinik Luka ETN Centre dan Klinik Isam Cahaya. Pemeriksaan sampel dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUP. dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian dilaksanakan pada tanggal 15 Maret-13 Mei 2024.

Sampel

Sampel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebanyak 21 sampel.

Alat dan bahan

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah lembar persetujuan responden penelitian, tourniquet, spuit 3 ml, tabung EDTA (tutup ungu), rak tabung, cool box untuk pengiriman dan Hematologi Analyzer Sysmex XN-1000.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel darah penderita DM dengan *ulkus diabetikum*.

Prosedur Kerja

1) Praanalitik

Pengambilan sampel darah vena

Pengambilan sampel darah vena dilakukan pada vena median cubiti. Dimasukkan kedalam tabung darah EDTA sebanyak 3 ml. Homogenkan darah dalam tabung EDTA agar bercampur dengan antikoagulan. Berikan label identitas pasien (nama dan tanggal lahir).

Pengiriman sampel darah vena

Sampel darah EDTA yang telah diambil kemudian dimasukkan kedalam cool box berisi dry es (suhu 2-4⁰C) untuk menjaga stabilitas sampel selama pengiriman. Sampel kemudian dikirim dan diperiksa sesegera mungkin di Laboratorium Patologi Klinik RSUP. dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2) Analitik

Sampel yang digunakan adalah darah EDTA dengan volume minimal 2 ml dan maksimal 3 ml. Darah yang akan diperiksa dihomogenkan dengan baik kemudian tutup tabung sampel dibuka dan diletakkan dibawah aspiration probe pada alat Sysmex XN 1000. Ujung probe harus dipastikan menyentuh dasar botol sampel darah agar tidak menghisap udara. Setelah itu, ditekan tombol start pada alat untuk memulai proses

analisis. Hasil analisis akan tampil pada layar secara otomatis.

3) Pasca Analitik

Pembacaan Hasil

Hasil pemeriksaan trombosit dan *immature platelet fraction* pasien dapat dilihat langsung pada monitor alat dan dicetak menggunakan printer.

Pencatatan Hasil

Hasil pemeriksaan yang diperoleh kemudian dikumpulkan dan diolah.

Nilai Rujukan

Jumlah Trombosit : 150.000 – 400.000 / μ L

Immature platelet fraction (%) : 1,0 – 6,1 %

(RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, 2024)

Pengolahan Dan Analisis Data

Data yang diperoleh dari hasil penelitian akan disajikan dalam bentuk tabel disertai deskripsi hasil analisis. Sebelum dianalisis, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas data menggunakan uji *saphiro wilk* (data <50). Jika sebaran data berdistribusi normal, maka teknik analisis yang digunakan adalah statistik parametrik yaitu korelasi *Pearson*. Namun jika sebaran data tidak berdistribusi normal maka digunakan statistik non parametrik yaitu korelasi rank *Spearman*.

HASIL PENELITIAN

Data penelitian diperoleh dengan melakukan pemeriksaan trombosit dan *Immature platelet fraction* menggunakan alat Sysmex XN 1000 pada 21 responden. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan hasil dari 21 sampel pemeriksaan rata-rata jumlah trombosit adalah 413.000/mm³ dan rata-rata nilai IPF adalah 1,46%, dengan rincian tidak ada penderita

dengan jumlah trombosit rendah (trombositopenia), 11 orang penderita (52,4%) memiliki jumlah trombosit dalam rentang normal (2 orang dengan IPF rendah dan 9 orang dengan IPF normal) dan 10 orang penderita (47,6%) dengan jumlah trombosit tinggi/ trombositosis (5 orang dengan IPF rendah dan 16 orang dengan IPF normal). Hasil uji korelasi pearson menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang lemah antara jumlah trombosit dan nilai IPF (p 0,143 > 0,05 ; R : -0,330).

PEMBAHASAN

Ulkus diabetikum merupakan salah satu komplikasi yang terjadi pada kaki penderita DM termasuk kulit pecah-pecah, ulserasi, infeksi, atau kerusakan jaringan kaki yang disebabkan oleh sirkulasi darah kapiler dan / atau arteri yang terganggu, neuropati, deformitas kaki serta tekanan berulang atau trauma pada kaki yang tidak disadari.

Ulkus diabetikum adalah luka kronis yang disertai dengan peradangan yang berkelanjutan. Gangguan aliran darah serta penurunan sistem imun dapat menimbulkan infeksi pada ulkus penderita DM (González et al. 2003). Glukosa darah yang tinggi pada luka juga mendorong pertumbuhan mikroba dan mengurangi fungsi sel-sel polimorfonuklear. Kelebihan metaloproteinase dan penurunan kemotaksis faktor pertumbuhan dan sitokin memperlambat penyembuhan luka normal dan menyebabkan inflamasi berkepanjangan (Pitocco et al., 2019).

Trombosit merupakan salah satu sel darah yang pertama mendeteksi kerusakan pada jaringan dan keberadaan mikroba patogen dengan

cara mendeteksi keberadaan patogen mikroba, mengekspresikan reseptor pengenalan pola, yang mengenali pola molekuler terkait patogen. Pengenalan ini membantu memulai respons kekebalan dan mengaktifkan sel kekebalan lain untuk melawan pathogen (Sourav Bio, 2023).

Analisis data hitung jumlah trombosit pada penderita ulkus diabetikum menunjukkan bahwa nilai rata-rata hasil pemeriksaan trombosit sebesar 413.000/mm³, nilai ini berada dalam rentang normal jumlah trombosit. Adapun jumlah trombosit terendah 172.000/mm³ juga masih berada dalam rentang normal jumlah trombosit. Sedangkan jumlah trombosit tertinggi mencapai 621.000/mm³ menunjukkan peningkatan jumlah trombosit diatas nilai rujukan (trombositosis). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Memah F. M., dkk. (2014) tentang hubungan jumlah trombosit dan nilai agregasi trombosit pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, dimana hasil rerata jumlah trombosit dari 30 pasien adalah 289.330/mm³ dan masih dalam rentang jumlah trombosit normal.

Distribusi trombosit berdasarkan nilai rujukan diperoleh hasil tidak ada penderita yang mengalami penurunan jumlah trombosit (trombositopenia), 52,4% penderita memiliki jumlah trombosit normal dan 47,6% mengalami peningkatan jumlah trombosit (trombositosis). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado oleh Rusciano D., dkk. (2016) tentang gambaran kadar trombosit dan hematokrit pada pasien diabetes tipe 2 dengan kaki diabetik. Dari 25

pasien yang diperiksa, terdapat 16 pasien (64%) yang memiliki kadar trombosit normal, 9 pasien (36%) yang mengalami trombositosis dan tidak ditemukan pasien yang mengalami trombositopenia.

Hasil pemeriksaan IPF yang diperoleh dalam penelitian ini sebagian besar menunjukkan hasil yang normal (76,2%), dan sebagian kecil (23,8%) menunjukkan penurunan nilai IPF serta tidak ditemukan penderita yang mengalami peningkatan IPF.

Kondisi pendarahan, peradangan dan infeksi pada ulkus diabetikum dapat menyebabkan trombositopenia dan memicu peningkatan jumlah trombosit yang belum matang dalam sirkulasi (diukur menggunakan parameter IPF). Namun, hasil penelitian menunjukkan bahwa IPF penderita ulkus diabetikum sebagian besar menunjukkan hasil yang normal dan sebagian kecil menunjukkan penurunan nilai. Hal ini disebabkan karena nilai IPF sangat dipengaruhi oleh jumlah trombosit yang beredar dalam sirkulasi darah. Nilai IPF akan meningkat jika terjadi penurunan jumlah trombosit secara signifikan dalam sirkulasi darah. Nilai IPF juga sangat bergantung pada proses pematangan trombosit immature dalam sirkulasi. Adanya percepatan turnover trombosit pada penderita DM, kondisi peradangan dan infeksi memicu peningkatan trombopoietin dan sitokin pro-inflamasi menyebabkan variasi jumlah trombosit dan nilai IPF.

Parameter IPF diperiksa dalam penelitian ini karena berdasarkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Muronoi et.al. tahun 2016 tentang immature platelet fraction dapat memprediksi

konsumsi trombosit dan mortalitas terkait koagulopati pada pasien dengan sepsis yang menyatakan bahwa trombositopenia sering terjadi pada pasien dengan infeksi berat atau sepsis dan menunjukkan status patofisiologis yang serius terkait dengan koagulopati, menyatakan bahwa kondisi trombositopenia akan menyebabkan peningkatan IPF dalam sirkulasi. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Hubert et al., tahun 2015 tentang hubungan immature platelet fraction dengan diagnosis dan tingkat keparahan sepsis yang menemukan bahwa tingkat IPF yang tinggi tercatat pada individu dengan infeksi berat (sepsis berat/syok septik) yang berkorelasi dengan skor keparahan sepsis. Hal tersebut tidak sejalan dengan hasil penelitian pada penderita ulkus diabetikum, dimana didapatkan nilai rata-rata IPF berada dalam rentang normal dan sedikit menurun. Namun, hal tersebut dapat terjadi karena infeksi yang terjadi pada penderita ulkus diabetikum sebagian besar bersifat lokal atau terbatas pada daerah luka. Hal tersebut berbeda dengan kondisi sepsis, dimana infeksi bakteri telah menyebar melalui aliran darah dan menyebabkan kerusakan sistemik pada organ tubuh.

Peran trombosit dalam proses hemostasis, peradangan dan infeksi pada penderita ulkus diabetikum dapat memicu trombositopenia akibat hiperdestruktif/hiperkonsumtif trombosit perifer. Namun, berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, tidak ditemukan penderita ulkus diabetikum yang mengalami penurunan jumlah trombosit (trombositopenia). Hal tersebut disebabkan karena kondisi penurunan jumlah trombosit pada

sirkulasi akan menyebabkan peningkatan laju trombopoiesis, terutama akibat adanya kondisi peradangan dan infeksi pada ulkus diabetikum. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Muronoi et.al. tahun 2016 tentang immature platelet fraction dapat memprediksi konsumsi trombosit dan mortalitas terkait koagulopati pada pasien dengan sepsis, yang menyatakan bahwa trombositopenia sering terjadi pada pasien dengan infeksi berat atau sepsis dan menunjukkan status patofisiologis yang serius terkait dengan koagulopati. Adanya perbedaan subjek penelitian merupakan faktor yang membedakan kedua penelitian, Muronoi et.al. (2016) melakukan penelitian pada penderita infeksi berat dan sepsis, sedangkan subjek pada penelitian ini adalah penderita ulkus diabetikum dengan maupun tanpa infeksi pada berbagai tingkatan grade ulkus diabetikum.

Berdasarkan tabel hubungan antara trombosit dan IPF, diperoleh hasil dari 21 sampel penelitian, tidak ada penderita dengan jumlah trombosit rendah (trombositopenia). 11 orang penderita (52,4%) memiliki jumlah trombosit dalam rentang normal dengan rincian 2 orang memiliki nilai IPF rendah dan 9 orang memiliki nilai IPF normal. 10 orang penderita (47,6%) dengan jumlah trombosit tinggi (trombositosis) dengan rincian 5 orang memiliki nilai IPF rendah dan 16 orang memiliki nilai IPF normal. Hasil uji korelasi pearson menunjukkan bahwa trombosit pada penderita ulkus diabetikum memiliki hubungan yang lemah dengan nilai IPF.

Jumlah trombosit pada penderita ulkus diabetikum dapat tetap berada

dalam kisaran normal karena beberapa faktor yaitu adanya regulasi hematopoiesis, peradangan yang bersifat lokal, adaptasi tubuh terhadap kondisi kronis dan tidak adanya kondisi atau faktor lain yang menyebabkan gangguan secara langsung pada sumsum tulang atau proses hematopoiesis.

Tubuh memiliki mekanisme regulasi yang kompleks untuk menjaga produksi trombosit dalam kisaran normal. Meskipun ada luka kronis seperti ulkus diabetes, sumsum tulang masih mampu memproduksi trombosit secara adekuat kecuali ada gangguan langsung pada sumsum tulang atau proses hematopoiesis.

Untuk mempertahankan kondisi fisiologis, produksi trombosit diatur secara ketat oleh hormon trombopoietin (TPO), yang terutama disintesis di hati dan sebagian kecil di ginjal. Reseptor untuk TPO (c-Mpl) diekspresikan terutama pada megakariositik dan membran trombosit. Jumlah TPO yang tersedia bagi megakariosit di sumsum tulang untuk proliferasi dan maturasinya dikendalikan oleh mekanisme umpan balik hormon melalui pengikatan c-Mpl pada trombosit yang bersirkulasi. Semakin rendah massa trombosit yang bersirkulasi, semakin besar jumlah TPO yang dikirim ke megakariosit; sebaliknya, ketika jumlah trombosit meningkat, jumlah TPO berkurang dan rangsangan terhadap megakaryocytopoiesis berkurang (Vannucchi, 2007).

Ulkus diabetikum adalah kondisi lokal yang menyebabkan peradangan dan infeksi di area yang terbatas. Peradangan lokal ini tidak selalu mempengaruhi seluruh sistem peredaran darah atau produksi trombosit secara keseluruhan.

Sehingga jumlah trombosit dapat tetap berada dalam kisaran normal. Namun, produksi berlebihan sitokin pro inflamasi pada kondisi peradangan dan infeksi akan memicu peningkatan jumlah trombosit dalam sirkulasi.

Trombositopoiesis terjadi dalam lingkungan sitokin yang kompleks. Trombopoietin adalah pengatur utama produksi trombosit, tetapi banyak sitokin lain seperti Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-11 (IL-11), dan Tumor necrosis factor (TNF) memainkan peran penting dalam trombositopoiesis. Banyak dari sitokin yang sama juga berperan penting dalam respons tubuh terhadap kondisi peradangan dan infeksi. Produksi berlebihan trombopoietin dan sitokin lain yang terlibat dalam proses peradangan dan infeksi akan menyebabkan peningkatan jumlah trombosit (trombositosis) serta mempengaruhi proses pematangan trombosit immature dalam sirkulasi.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, ditemukan bahwa sebagian penderita ulkus diabetikum menunjukkan peningkatan jumlah trombosit (trombositosis). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Safitri N., dkk. Tahun 2020 tentang Perbandingan Jumlah Sel Darah (leukosit, trombosit dan eritrosit) pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus diabetikum dan yang tidak mengalami ulkus diabetikum di RSUD Kab. Bombana. Berdasarkan hasil pemeriksaan jumlah trombosit pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang mengalami ulkus diabetik, didapatkan jumlah trombosit normal pada 10 responden (45%) dan jumlah

trombosit yang meningkat pada 1 responden 5%.

Trombositosis pada penderita ulkus diabetikum merupakan salah satu contoh trombositosis reaktif yang umumnya terjadi pada orang dewasa dan disebabkan oleh infeksi (biasanya akut), kerusakan jaringan, gangguan inflamasi kronis, dan keganasan (Bleeker & Hogan, 2011).

Salah satu penyebab perubahan jumlah trombosit pada pasien DM adalah terjadinya percepatan trombopoiesis dan peningkatan pergantian trombosit (platelet turnover). Hiperglikemia kronis menyebabkan disfungsi endotel, yang mengarah pada peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan aktivasi trombosit. Endotel yang rusak mengeluarkan molekul adhesi dan faktor lain yang menarik trombosit ke lokasi kerusakan, sehingga mempercepat turnover trombosit dan merangsang sumsum tulang untuk memproduksi lebih banyak trombosit. Peningkatan dua kali lipat pergantian trombosit terjadi karena waktu kelangsungan hidup trombosit yang menurun dan peningkatan masuknya trombosit-trombosit immature ke dalam sirkulasi. Kondisi lain seperti stres oksidatif, peradangan kronis, kerusakan endotel dan resistensi insulin juga merupakan faktor yang berkontribusi pada peningkatan produksi dan jumlah trombosit penderita DM.

Infeksi yang terjadi pada ulkus diabetikum dapat memperparah peradangan dan meningkatkan respons imun. Infeksi merangsang produksi sitokin dan faktor-faktor lain yang meningkatkan produksi trombosit untuk membantu melawan patogen dan mempercepat proses penyembuhan luka.

Menurut Landen et al. (2016), neutrofil, limfosit, dan makrofag adalah sel pertama yang tiba di daerah luka, bertugas melawan infeksi dan membersihkan debris matriks seluler serta benda-benda asing. Agen kemotaktik, termasuk produk bakteri seperti DAMP (Damage Associated Molecular Patterns) dan PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns), faktor komplemen, histamin, prostaglandin, dan leukotrien, akan dikenali oleh reseptor TLR (Toll-Like Receptor) dan mengaktifkan jalur sinyal intraseluler seperti NF- κ B dan MAPK. Aktivasi jalur ini memicu produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi yang mendorong leukosit untuk bermigrasi keluar dari sel endotel menuju matriks provisional. Leukosit kemudian melepaskan berbagai faktor untuk menarik sel-sel yang akan memfagosit debris, bakteri, dan jaringan yang rusak, serta melepaskan sitokin yang merangsang proliferasi jaringan. Neutrofil mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, serta protease yang mendegradasi sisa matriks ekstraseluler. Setelah menyelesaikan fagositosis, neutrofil akan difagositosis oleh makrofag atau mengalami kematian.

Rokkam (2024) menjelaskan bahwa kondisi infeksi akut akibat bakteri, virus, atau kronis (misalnya tuberkulosis) dapat menyebabkan trombositosis sekunder karena peningkatan produksi IL6, komponen inflamasi yang meningkatkan sintesis trombopoietin. Hati dan ginjal memproduksi TPO secara konstitutif dan melepaskannya ke dalam sirkulasi. Pada trombositosis reaktif, terjadi peningkatan kadar faktor

pertumbuhan trombopoietik termasuk TPO dan interleukin-6 (IL-6). Interleukin-6 memainkan peran utama dalam patogenesis trombositosis reaktif, karena perannya yang penting dalam respons terhadap inflamasi. Dalam kondisi peradangan, IL-6 dilepaskan oleh Netrofil dan makrofag dan akan merangsang TNF- α yang bersirkulasi ke hati untuk meningkatkan produksi TPO. Meningkatnya TPO yang kemudian meningkatkan proliferasi megakariosit.

Kondisi penderita DM yang mengalami percepatan trombopoiesis dan peningkatan pergantian trombosit (platelet turnover), serta kondisi peradangan dan infeksi memicu produksi TPO dan sitokin dalam jumlah tinggi, menyebabkan produksi trombosit menjadi berlebihan dan jumlahnya meningkat secara drastis dalam sirkulasi.

Terjadinya peningkatan jumlah trombosit (trombositosis) sementara jumlah trombosit muda (immature platelets) tetap normal di sirkulasi dapat terjadi karena beberapa alasan yang berhubungan dengan proses produksi, pelepasan, dan pematangan trombosit.

Respon tubuh terhadap kehilangan atau penggunaan trombosit yang tinggi dengan meningkatkan produksi trombosit dewasa untuk mempertahankan homeostasis tanpa merangsang produksi trombosit muda secara berlebihan terjadi pada kondisi seperti perdarahan akut atau inflamasi kronis. Jika umur trombosit meningkat (misalnya, karena perubahan dalam degradasi atau clearance trombosit), jumlah trombosit dalam sirkulasi bisa meningkat tanpa peningkatan produksi trombosit muda.

Peningkatan juga dapat disebabkan karena trombosit yang tersimpan di organ seperti limpa dilepaskan ke sirkulasi, sehingga meningkatkan jumlah total trombosit tanpa meningkatkan produksi trombosit muda (faktor-faktor stres, aktivitas fisik, atau stimulasi oleh sitokin tertentu bisa memicu redistribusi ini).

Obat-obatan tertentu atau kondisi medis (misalnya, infeksi, penyakit autoimun) juga dapat menyebabkan peningkatan jumlah trombosit tanpa merangsang pelepasan trombosit muda ke dalam sirkulasi.

Penelitian yang telah dilakukan memiliki beberapa kekurangan. Salah satunya adalah tidak diikutsertakannya hasil pemeriksaan mikrobiologi sampel ulkus diabetikum yang memuat informasi mengenai ada atau tidaknya infeksi dan informasi penggunaan antibiotik. Penelitian ini juga tidak menghubungkan jumlah trombosit dengan grade luka pada ulkus diabetikum, sementara grade luka merupakan salah satu faktor penting yang akan berpengaruh terhadap jumlah trombosit. Selain itu, kondisi fisiologis setiap individu berbeda, faktor lain seperti infeksi sistemik, kondisi komorbid (misalnya, gangguan hematologis), dan respons individual terhadap penyakit juga dapat mempengaruhi jumlah trombosit.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian disimpulkan bahwa dari 21 sampel pemeriksaan rata-rata jumlah trombosit adalah 413.000/mm³ dan rata-rata nilai IPF adalah 1,46%, dengan rincian tidak ada penderita dengan jumlah trombosit rendah (trombositopenia), 11 orang penderita (52,4%) memiliki jumlah

trombosit dalam rentang normal (2 orang dengan IPF rendah dan 9 orang dengan IPF normal) dan 10 orang penderita (47,6%) dengan jumlah trombosit tinggi/trombositosis (5 orang dengan IPF rendah dan 16 orang dengan IPF normal). Hasil uji korelasi pearson menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang lemah antara jumlah trombosit dan nilai IPF ($p > 0,05$; $R = -0,330$).

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka dapat disarankan bagi peneliti selanjutnya :

1. diharapkan menambah jumlah sampel, memasukkan hasil kultur mikrobiologi ulkus diabetikum, serta informasi penggunaan antibiotik. Hasil pemeriksaan juga dapat dihubungkan dengan derajat ulkus penderita. Parameter lain yang dapat diperiksa adalah agregasi trombosit untuk menilai kualitas trombosit serta penanda sepsis seperti prokalsitonin atau penanda inflamasi seperti CRP.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada dosen pembimbing, rekan, dan staf rumah sakit dan klinik yang telah membantu dan memberi arahan selama penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. 2016. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(5), 547–553. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>

Bleeker, J. S., & Hogan, W. J. 2011. Thrombocytosis: Diagnostic Evaluation, Thrombotic Risk Stratification, and Risk-Based Management Strategies. *Thrombosis*, 2011, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2011/536062>

González, F.J., Alramadan, M., Matesanz, M., Díaz, A., González-Romo, F., Candel, I., Calle, A., & Picazo, J.J. 2003. Infections in diabetic foot ulcers. *European journal of internal medicine*, 14 5, 341–343

Hardianto, D. 2021. Telaah Komprehensif Diabetes Melitus: Klasifikasi, Gejala, Diagnosis, Pencegahan, Dan Pengobatan. *Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBI)*, 7(2), 304–317. <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i2.4209>

Hubert, R. M. E., Rodrigues, M. V., Andreguetto, B. D., Santos, T. M., De Fátima Pereira Gilberti, M., De Castro, V., Annichino-Bizzacchi, J. M., Dragosavac, D., Carvalho-Filho, M. A., & De Paula, E. V. 2015. Association of the immature platelet fraction with sepsis diagnosis and severity. *Scientific Reports*, 5, 8019. <https://doi.org/10.1038/srep08019>

International Diabetic Federation. 2021. IDF (people-with-diabetes--in-1-000s).

International Working Group of the Diabetic Foot. 2023. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease. <https://iwgdfguidelines.org/wp->

- content/uploads/2023/07/IWGD-2023-01-Practical-Guidelines.pdf
- Jia, L., Parker, C. N., Parker, T. J., Kinnear, E. M., Derhy, P. H., Alvarado, A. M., Huygens, F., & Lazzarini, P. A. 2017. Incidence and risk factors for developing infection in patients presenting with uninfected diabetic foot ulcers. *PLoS ONE*, 12(5), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177916>
- Jeon K, Kim M, Lee J, Lee JS, Kim HS, Kang HJ, Lee YK. 2020. Immature platelet fraction: A useful marker for identifying the cause of thrombocytopenia and predicting platelet recovery. *Medicine* 2020;99:7(e19096). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.000000000019096>
- Landen, N. X., Li, D., & Stahle, M. 2016. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sci.* 73(20), p.3861–3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- Memah F. M., dkk. 2014. Hubungan Jumlah Trombosit dan Nilai Agregasi Trombosit pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Manado : Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.
- Muronoi, T., Koyama, K., Nunomiya, S., Lefor, A. K., Wada, M., Koinuma, T., Shima, J., & Suzukawa, M. 2016. Immature platelet fraction predicts coagulopathy-related platelet consumption and mortality in patients with sepsis. *Thrombosis research*, 144, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.002>
- Piero MN, Nzaro GM, Njagi JM. 2014. Diabetes mellitus – A devastating metabolic disorder. *Asian J Biomed Pharm Sci*, 04: 1-7. [doi:10.15272/ajbps.v4i40.645](https://doi.org/10.15272/ajbps.v4i40.645)
- Pitocco, D, Spanu, T, Sanguinetti, M. 2019 Diabetic foot infections: a comprehensive overview. *European review for medical and pharmacological sciences* 23, 26– 37. [doi:10.26355/eurev_201904_17471](https://doi.org/10.26355/eurev_201904_17471)
- Robberstad, M. 2016. Tim ulkus kaki diabetik di rumah sakit Norwegia. *Jurnal Asosiasi Medis Norwegia*
- Rokkam VR, Killeen RB, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560810/>
- Rothenberg, G.M., Priesand, S., Holmes, C.M., & Schmidt, B.M. 2020. Assessing the clinician’s role in diabetic foot ulcers: from pre-ulceration through post-healing.
- Ruscianto D., dkk. 2016. Gambaran Kadar Trombosit dan Hematokrit pada Pasien Diabetes Tipe 2 dengan Kaki Diabetik di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Manado : Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.

Saidah, F., & Sjakti, H. A. 2018. Peran Pemeriksaan Immature platelet fraction dalam Imun Trombositopenia. *Sari Pediatri*, 20(3), 190. <https://doi.org/10.14238/sp20.3.2018.190-6>

Safitri N., dkk. 2020. Perbandingan Jumlah Sel Darah (Leukosit, Trombosit dan Eritrosit) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Ulkus Diabetikum dan yang tidak mengalami Ulkus Diabetikum di RSUD Kab. Bombana. *Jurnal MediLab Mandala Waluya Vol 6 No 1*, Juli 2022. Kendari : Universitas Mandala Waluya

Sourav Bio. 2023. Trombosit (Trombosit) – Definisi, Struktur, Fungsi. <https://microbiologynote.com/id/trombosit-definisi-struktur-fungsi-trombosit/> (diakses pada tanggal 08 Februari 2024)

Suhartini & Nurhadinda. 2021. Profil Penggunaan Obat Diabetik Oral Pada Pasien Rawat Jalan Dengan Diagnosis Diabetes Tipe 2 Di Klinik Barombong Medical Centre Makassar 2020. *Jurnal Kesehatan Yamasi Makassar Vol 5, No.2*, Juli 2021, pp 102-114. p-ISSN:2548-8279. <http://journal.yamasi.ac.id>

Sysmex. 2017. XN-Series Automated Haematology Analysers, XN 1000/2000. XN-1000 - Indonesia (sysmex.co.id)

Vannucchi, A.M. and Barbui, T. (2007) 'Thrombocytosis and thrombosis', *Hematology*, 2007(1), pp. 363–370. doi:10.1182/asheducation-2007.1.363.

Wang Xuan, Chong-Xi Yuan, Bin Xu, Zhi Yu. 2022. Diabetic foot ulcers: Classification, risk factors and management. *World Journal of Diabetes*, 15 December 2022; 13(12): 1049-1065. DOI: 10.4239/wjd.v13.i12.1049

Tabel 4.1. Jumlah Trombosit

	Rata-rata	Min	Maks
Trombosit (/mm ³)	413.000	172.000	621.000

Sumber : Data Primer (2024)

Tabel 4.2. Immature Platelet Fraction

	Rata-rata	Min	Maks
IPF (%)	1,46	0,7	4,9

Sumber : Data Primer (2024)

Tabel 4.3. Hubungan Jumlah Trombosit dan Immature Platelet Fraction

Trombosit	Immature Platelet Fraction			Total
	Rendah	Normal	Tinggi	
Rendah	0	0	0	0
Normal	2	9	0	11
Tinggi	3	7	0	10
Total	5	16	0	

Sumber : Data Primer (2024)

Tabel 4.4. Hasil Uji korelasi Pearson Trombosit dan IPF

Variabel	N	R	P value (Sig.)
Trombosit IPF	21	-0,330	0,143

Sumber : Data Primer (2024)