

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, atau yang lebih dikenal dengan penyakit kencing manis, adalah gangguan metabolisme jangka panjang yang disebabkan oleh ketidakmampuan pankreas untuk memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup, atau tubuh yang tidak dapat memanfaatkan insulin yang dihasilkan secara efektif. (safitri, 2021). Akibatnya, penderita diabetes mellitus mengalami kelebihan gula dalam darah yang dapat memicu komplikasi penyakit lainnya (Saputri et al., 2018) Insulin berfungsi sebagai hormon penting yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Ketidakseimbangan antara transportasi glukosa ke dalam sel dan produksi insulin oleh pankreas menjadi penyebab utama terjadinya diabetes mellitus. (Plasma et al., 2018)

Hiperglikemia atau peningkatan gula darah adalah akibat umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan seiring berjalannya waktu menyebabkan kerusakan serius pada beberapa sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah. (WHO, 2022)

2.1.2 Macam-macam Diabetes mellitus

a. Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes tipe ini tergolong jarang dan hanya ditemukan pada sekitar 5-10% dari total penderita diabetes. Penghancuran sel-sel β di pulau Langerhans pankreas secara autoimun menyebabkan produksi insulin menjadi tidak cukup. Kekurangan insulin ini menimbulkan gangguan metabolik yang terkait dengan DM tipe 1. Selain itu, fungsi sel α pankreas pada penderita DM tipe 1 juga tidak berfungsi dengan normal. (Febrinasari et al., 2020).

b. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes tipe 2, yang juga dikenal sebagai Diabetes Non-Insulin Dependent, disebabkan oleh resistensi terhadap insulin. Meskipun tubuh menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup, insulin tersebut tidak dapat bekerja secara efektif, yang menyebabkan kadar gula darah menjadi tinggi. (Fatimah Restyana, 2022).

Diabetes tipe ini merupakan jenis yang paling sering ditemui karena perkembangannya yang sangat lambat dan bisa berlangsung selama bertahun-tahun. Karena itu, gejala dan tanda yang muncul seringkali sulit dikenali. Penderita diabetes tipe 2 umumnya memiliki riwayat keluarga yang menderita diabetes. Beberapa gejala yang bisa muncul meskipun tidak selalu spesifik adalah kelelahan yang cepat, penurunan berat badan meski makan cukup banyak, atau terjadinya kesemutan di bagian tubuh tertentu.

c. *Diabetes Gestasional*

Diabetes Gestasional (GDM) merupakan kondisi intoleransi karbohidrat yang dapat terjadi dengan tingkat keparahan yang bervariasi selama masa kehamilan atau pertama kali terdeteksi pada masa kehamilan. Sekitar 4-5% wanita hamil mengalami GDM, yang umumnya ditemukan pada trimester kedua atau ketiga, tanpa adanya riwayat diabetes sebelum kehamilan. (Soelistija et al., 2021)

2.1.3 Etiologi Diabetes Mellitus

Beberapa keadaan dibawah ini dapat menyebabkan timbulnya penyakit Diabetes Mellitus Menurut (Hans Tandra, 2020), meliputi:

1. Usia – Risiko diabetes meningkat seiring bertambahnya usia, terutama jika pola makan tinggi kalori dan karbohidrat terus berlanjut, karena fungsi pankreas dan insulin menurun.
2. Ras atau Etnis – Orang dengan ras tertentu, seperti kulit hitam dan Asia, memiliki kecenderungan lebih tinggi terkena diabetes dibandingkan ras lainnya.
3. Gaya Hidup – Kebiasaan tidak sehat seperti jarang sarapan, makan larut malam, konsumsi makanan berat sebelum tidur, merokok, kurang gerak, dan obesitas dapat memicu resistensi insulin. Lebih dari 80% penderita obesitas berisiko mengalami diabetes, serta meningkatkan kemungkinan penyakit jantung dan stroke. Lemak berlebih, terutama di area perut, juga membuat insulin bekerja kurang efektif.
4. Penggunaan Obat-obatan – Konsumsi steroid secara rutin, misalnya pada penderita asma atau rematik, dapat meningkatkan kadar gula darah. Beberapa jenis obat lain seperti diuretik, beta-blocker, obat tuberkulosis (INH), obat

asma (salbutamol dan terbutaline), serta obat HIV dan kolesterol tertentu, juga berkontribusi terhadap naiknya gula darah.

5. Infeksi Pankreas – Gangguan pada pankreas, seperti pankreatitis, atau penyakit yang menyerang kelenjar hipofisis, seperti akromegali, dapat menyebabkan diabetes.
6. Kehamilan – Diabetes gestasional dapat dialami oleh sekitar 2-5% ibu hamil.
7. Faktor Genetik – Riwayat diabetes dalam keluarga meningkatkan kemungkinan anggota keluarga lainnya terkena penyakit ini.
8. Stres – Kondisi stres dapat mengaktifkan hormon yang bekerja berlawanan dengan insulin, sehingga kadar gula darah meningkat.

2.1.4 Patogenesis

Menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI, 2021), patogenesis diabetes mellitus (DM) melibatkan dua faktor utama, yaitu resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kekurangan fungsi sel beta pankreas. Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa kerusakan sel beta pankreas terjadi lebih cepat dan lebih parah daripada yang diperkirakan sebelumnya. Selain itu, organ-organ lain juga berperan dalam perkembangan DM tipe 2, seperti jaringan lemak (mengalami peningkatan lipolisis), saluran pencernaan (mengalami defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (mengarah pada *hiperglukagonemia*), ginjal (meningkatkan penyerapan glukosa), dan otak (mengalami resistensi insulin dan gangguan toleransi glukosa). Saat ini, telah ditemukan tiga jalur patogenik baru yang berkontribusi pada defisiensi insulin, yaitu:

- a. Kerusakan sel beta pankreas akibat pengaruh faktor eksternal seperti virus atau zat kimia.
- b. Penurunan sensitivitas atau desensitisasi reseptor glukosa pada pancreas.
- c. Kerusakan atau desensitisasi reseptor insulin pada jaringan perifer.

2.1.5 Kriteria Diabetes Mellitus

Diagnosis diabetes mellitus ditegakkan melalui pengukuran kadar gula darah. Pemeriksaan yang direkomendasikan adalah metode enzimatik dengan menggunakan plasma darah vena.

Jika hasil pemeriksaan tidak masuk dalam kategori normal maupun diabetes, maka individu tersebut diklasifikasikan sebagai pradiabetes. Pradiabetes terbagi menjadi dua kelompok, yaitu gangguan toleransi glukosa (TGT) dan gangguan gula darah puasa (GDPT). Seseorang dikategorikan memiliki GDPT apabila kadar glukosa plasma puasa berada antara 100-125 mg/dl dan kadar glukosa plasma dua jam setelah OGTT kurang dari 140 mg/dl. Sementara itu, TGT didiagnosis apabila kadar glukosa plasma dua jam setelah OGTT berkisar antara 140-199 mg/dl dengan kadar glukosa plasma puasa kurang dari 100 mg/dl. (Kementrian kesehatan republik indonesia. (2020).

2.1.6 Glukosa Darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah merupakan salah satu pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnose untuk mendeteksi kondisi hiperglikemia maupun hipoglikemia. Glukosa dalam darah berasal dari proses pemecahan karbohidrat yang diperoleh dari makanan, kemudian disimpan dalam bentuk glikogen di hati serta otot rangka. Hormon insulin berperan penting dalam mengatur kadar gula dalam darah. (Vivi, et al 2024)

2.1.7 Nilai Normal Kadar Glukosa Darah

Nilai Norma kadar gula darah pada manusia adalah:

- a. Kadar gula darah puasa : 70-99 mg/dl.
- b. Kadar gula darah 2 jam PP: 100-140 mg/dl.
- c. Kadar gula darah sewaktu : < 200 mg/dl. (Mustika Sari Hutabarat, 2022)

2.2 C-Reactive Protein

2.2.1 Pengertian C-Reactive Protein

C-Reactive Protein (CRP) adalah protein fase akut yang berperan dalam respons inflamasi. Protein ini memiliki struktur homopentamerik dan pertama kali diidentifikasi oleh Tillet dan Francis pada tahun 1930 saat mereka meneliti serum penderita yang mengalami infeksi pneumokokus pada fase akut. Nama CRP diberikan karena protein ini bereaksi dengan *polisakarida kapsul pneumokokus* dalam respons imun tubuh (Panggabean et al., 2020).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein fase akut dalam jumlah kecil yang terdapat dalam serum normal. Keberadaannya berkaitan dengan respons inflamasi atau kerusakan jaringan (nekrosis) akibat kondisi tertentu, baik yang dipicu oleh infeksi maupun yang tidak berhubungan dengan penyakit menular. CRP diproduksi oleh hati sebagai penanda peradangan sistemik akut dan telah dikaitkan dengan risiko diabetes serta kejadian kardiovaskular (Panggabean et al., 2020).

2.2.2 Fungsi Biologis *C-Reactive Protein*

Peran CRP dalam tubuh (in vivo) hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami, dan masih menjadi bahan perdebatan di kalangan ilmuwan. Meskipun CRP bukan termasuk antibodi, protein ini memiliki fungsi biologis yang berbeda, terutama dalam proses peradangan serta mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi. Beberapa aspek fungsi biologis CRP yang masih belum sepenuhnya diketahui antara lain:

- a. CRP dapat berikatan dengan C-Polisakarida (CPS) dari berbagai jenis bakteri melalui reaksi presipitasi atau aglutinasi.
- b. CRP berperan dalam meningkatkan aktivitas serta pergerakan sel fagosit, seperti granulosit dan monosit atau makrofag.
- c. Dibandingkan dengan CRP, protein ini diketahui mampu secara selektif mengikat limfosit T. Diperkirakan, CRP juga berfungsi dalam mengatur beberapa proses yang terjadi selama peradangan.
- d. CRP memiliki kemampuan untuk mengenali residu fosforilkolin yang terdapat pada fosfolipid, lipoprotein membrane sel yang mengalami kerusakan, kromatin nuklir, serta kompleks DNA-histon.
- e. CRP juga dapat berikatan dengan racun endogen yang muncul akibat kerusakan jaringan serta berperan dalam proses detoksifikasi. (Panggabean et al., 2020).

2.2.3 Metode *C-Reactive Protein* (CRP)

CRP adalah protein fase akut yang terdapat dalam serum, meskipun dalam kondisi normal jumlahnya sangat kecil. Kadar CRP dapat meningkat sebagai

respons terhadap peradangan atau kerusakan jaringan (nekrosis), baik yang disebabkan oleh infeksi maupun oleh faktor non-infeksi. (Vivi, et al 2024).

CRP merupakan antigen yang dapat dideteksi menggunakan antibodi spesifik yang telah diketahui sebelumnya, yaitu antibodi anti-CRP. Dalam antisera spesifik, CRP yang terdapat dalam serum akan dengan mudah mengalami presipitasi. Beberapa metode yang digunakan untuk menentukan kadar CRP antara lain:

1. Aglutinasi Latex

Uji aglutinasi dilakukan dengan menambahkan partikel latex yang dilapisi antibodi Anti *C-Reactive Protein* kedalam serum atau plasma penderita sehingga membentuk aglutinasi.

2. *Sandwich* ELISA

Uji sandwich ELISA untuk mendeteksi C-Reactive Protein dilakukan dengan mengukur intensitas warna menggunakan NycoCard Reader. Dalam prosesnya, sampel berupa serum, plasma, atau darah lengkap, bersama dengan konjugat, ditetaskan ke membran uji yang telah dilapisi antibodi monoklonal spesifik terhadap C-Reactive Protein. Jika protein ini ada dalam sampel, ia akan berikatan dengan antibodi pada konjugat partikel emas koloid. Setelah itu, konjugat yang tidak terikat dibersihkan menggunakan larutan pencuci. Jika kadar C-Reactive Protein dalam sampel mencapai tingkat patologis, akan muncul warna merah kecoklatan pada area uji. Intensitas warna ini berbanding lurus dengan konsentrasi protein dalam sampel dan diukur secara kuantitatif menggunakan NycoCard Reader II. (SAFITRI, 2022).

3. Imunoturbidometri

Merupakan metode kuantitatif untuk mengukur kadar CRP dalam serum. Prinsip dasarnya serupa dengan pengukuran kadar protein lain menggunakan teknik turbidometri. Dalam proses ini, CRP akan berikatan dengan antibodi spesifik membentuk kompleks imun, yang menghasilkan kekeruhan. Tingkat kekeruhan ini kemudian diukur secara fotometris untuk menentukan konsentrasi CRP secara kuantitatif.

2.2.4 Pengaruh Diabetes Mellitus terhadap *C-Reactive Protein*

Resistensi insulin merupakan faktor risiko utama dalam perkembangan diabetes tipe 2. Kondisi ini dapat meningkatkan kadar C-Reactive Protein (CRP), terutama pada individu yang memiliki kecenderungan genetik dan metabolik. Sekresi CRP diatur oleh sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , sehingga peningkatan kadar sitokin ini juga akan menyebabkan peningkatan CRP dalam tubuh. (Indahsari, 2021).

Diabetes Mellitus sendiri merupakan salah satu indikator risiko sindrom metabolik. Mekanisme terjadinya sindrom metabolik pada penderita diabetes melibatkan reaksi inflamasi yang berlebihan, yang pada akhirnya meningkatkan kadar CRP. Protein ini dikenal sebagai salah satu penanda utama peradangan dalam tubuh. Hiperglikemia memiliki peran dalam merangsang pelepasan sitokin inflamasi, termasuk TNF- α dan IL-6, yang berasal dari berbagai jenis sel. Kondisi ini juga dapat memicu sekresi reaktan fase akut oleh adiposit. Paparan hiperglikemia dalam jangka panjang diketahui menjadi faktor utama dalam patogenesis berbagai komplikasi diabetes, seperti aterosklerosis yang menyerang monosit. Hiperglikemia kronis dapat mempercepat pelepasan sitokin proinflamasi, yang menjelaskan keterkaitan antara CRP dengan kadar insulin puasa, glukosa puasa, serta resistensi insulin.

Kelebihan kadar gula dalam darah berkontribusi terhadap peningkatan produksi Reactive Oxygen Species (ROS) melalui berbagai mekanisme, termasuk proses enzimatik, oksidasi, dan fosforilasi, serta melalui jalur non-enzimatik seperti pembentukan oksidan glukosa dan Advanced Glycation End Products (AGEP). Proses ini kemudian berlanjut dengan auto-oksidasi. ROS berperan sebagai pemicu stres oksidatif yang mampu mengaktifkan faktor nuklir- κ B (NF- κ B) dalam inti sel. Aktivasi ini menyebabkan ekspresi berbagai gen proinflamasi, termasuk sitokin seperti IL-1 dan TNF- α , serta kemokin seperti CRP dan Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1), yang pada akhirnya berkontribusi terhadap peradangan dan kerusakan endotel vascular.

Dalam proses peradangan, berbagai zat dilepaskan oleh limfosit T, limfosit B, serta sel lainnya. Zat-zat ini berperan sebagai pengatur sinyal antar sel dalam merespons rangsangan eksternal, baik secara lokal maupun sistemik. Produksi zat-zat tersebut dibatasi sesuai dengan kebutuhan dan umumnya dikenal sebagai

sitokin. Beberapa jenis sitokin bertindak sebagai mediator utama dalam meningkatkan respons imunologi, dengan melibatkan makrofag serta berbagai sel lainnya. Dengan demikian, sitokin memainkan peran penting sebagai immunoregulator.

Respon peradangan ini juga disertai dengan perubahan kadar protein plasma serta peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Inflamasi fase akut merupakan respons sistemik yang menyebabkan perubahan kadar protein plasma sebagai reaksi terhadap peradangan. Konsentrasi protein fase akut dalam plasma sangat bergantung pada biosintesisnya, yang dipengaruhi oleh sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α . Sitokin-sitokin ini berperan dalam menginduksi produksi protein fase akut serta menjadi penanda peradangan kronis yang sering ditemukan pada berbagai penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes, osteoarthritis, dan arthritis rheumatoid. (Indahsari., 2021).