

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) termasuk penyakit tidak menular yang banyak menyebabkan kematian bahkan berada pada urutan nomor empat didunia. Penyakit ini disebabkan karena kelainan sekresi insulin, kelainan kerja insulin ataupun kedua-duanya dengan karakteristik hiperglikemia (Kalma, 2018). Berdasarkan data IDF 2019 diperkirakan 463,0 juta orang dewasa berusia 20-79 tahun diseluruh dunia menderita diabetes (IDF, 2019). Hasil riset Kesehatan dasar (Rskesdas) tahun 2018 secara nasional di Indonesia menunjukan bahwa prevalensi diabetes melitus pada penduduk semua umur adalah 1,5% (Rskesdas, 2018).

Diabetes melitus yang biasa disebut kencing manis adalah penyakit metabolismik yang berlangsung kronik progresif (lama dan bertambah parah) yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh banyak faktor, seperti pengeluaran insulin, gangguan kerja insulin atau keduanya (Yahya, 2018).

Dalam Kamus Besar Bahasa Indonesia, defenisi kencing manis adalah penyakit yang menyebabkan air kencing yang diproduksi bercampur dengan zat gula. Menurut WHO. Diabetes merupakan penyakit kronis yang serius dan terjadi baik saat pankreas tidak menghasilkan cukup insulin maupun jika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan secara efektif.

Insulin merupakan hormon yang diproduksi oleh sel beta pankreas untuk mengatur keseimbangan kadar glukosa darah dengan membantu proses penyerapan glukosa kedalam sel-sel tubuh sebagai sumber energi serta merubah sebagian glukosa lainnya menjadi glikogen untuk disimpan di hati, otot, dan jaringan sebagai energi cadangan. Tiap kali makan, pankreas memberi respons dengan mengeluarkan insulin kedalam aliran darah. Ibarat kunci, insulin membuka pintu sel agar glukosa dapat masuk. Dengan demikian kadar glukosa dalam darah menjadi turun (Tandra, 2016).

2.1.2. Sejarah Diabetes

Gejala banyak kencing dan haus, yang kemungkinan besar adalah diabetes, dilaporkan dalam sebuah catatan zaman Mesir Kuno tahun 1550 Sebelum Masehi. Catatan ini ditemukan pada tahun 1862 oleh seorang ahli Mesir Kuno dari Jerman, Georg Ebers, dan kemudian disebut sebagai *The Ebers Papyrus*.

Istilah “diabetes” pertama kali dipakai oleh Arteus dari Cappadocia pada abad ke-2, yang dalam bahasa Yunani berarti Siphon (air yang terus keluar 6 melalui tubuh manusia). Arteus menggambarkan orang yang terkena penyakit ini merasa haus yang berlebihan, banyak kencing, dan berat badan menurun. Ia mengatakan, tubuh makin habis mencair dan si pasien tidak hentinya memproduksi air keluar.

Pada abad ke-5, seorang dokter di India bernama Susruta melaporkan kencing pasien diabetes yang dicerumuni banyak semut. Pada abad ke-17, Eropa mulai mengenal luas penyakit ini. Seorang dokter di Inggris, Thomas Willis (1621-1675), dokter pribadi Raja Charles II, menemukan rasa manis pada urine pasien dengan mencicipinya. Pada abad ke-18, dokter di Liverpool Mathew Dobson (1735-1784) melaporkan rasa manis di urine dan darah adalah gula. Pada 1809, John Rollo untuk pertama kalinya menambahkan istilah “mellitus” pada pernyakit ini, yang dalam bahasa Yunani dan Latin berarti madu atau manis (Tandra, 2018).

2.1.3. Gejala Diabetes Melitus

Gejala klinis diabetes melitus dapat di golongkan menjadi gejala akut dan kronik (Perkeni, 2011).

- a. Gejala Akut Penyakit Diabetes Melitus Gejala penyakit diabetes melitus dari satu penderita ke penderita lain bervariasi, bahkan mungkin tidak menunjukkan gejala apapun sampai saat tertentu. Biasanya akan menunjukkan gejala awal yaitu banyak makan (*poliph agia*), banyak minum (*polidipsi*) dan banyak kencing (*polyuria*). Keadaan tersebut jika tidak segera diobati maka akan timbul gejala banyak minum, banyak kencing, nafsu makan mulai berkurang/berat badan turun dengan cepat (turun 5-10 kg dalam waktu 3-4 minggu), mudah lelah, dan bila tidak segera diobati, akan timbul rasa mual, bahkan penderita akan jatuh koma yang disebut dengan koma diabetik.

- b. Gejala Kronik Diabetes Melitus Gejala kronik yang sering dialami oleh penderita diabetes melitus adalah kesemutan, kulit terasa panas, atau seperti tertusuk tusuk jarum, rasa tebal di kulit, kram, mudah mengantuk, mata kabur, biasanya sering ganti kaca mata, gatal di sekitar kemaluan terutama wanita, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun, bahkan impotensi dan para ibu hamil sering mengalami 7-9 keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau bayi lahir dengan berat 4 kg.

2.1.4. Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi Diabetes Melitus Ada beberapa klasifikasi diabetes melitus yang dipakai sekarang ini, misalnya menurut ADA (*American Diabetes Association*), WHO (*World Health Organization*), dan PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia). Terdapat empat klasifikasi yang diklasifikasikan oleh PERKENI dan didasari oleh ADA. Keempat klasifikasi dari diabetes ini sudah disahkan oleh WHO yaitu:

Diabetes Melitus tipe I

Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut

- Autoimun

- Idiopati

Diabetes Melitus tipe II

Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin

Diabetes Melitus tipe lain

- Defek genetik fungsi sel beta

- Defek genetik kerja insulin

- Penyakit eksokrin pankreas

- Endokrinopati

- Karena obat atau zat kimia

- Infeksi
- Sebab imunologi yang jarang
- Sindrom imunologi yang jarang

2.1.5 Faktor Penyebab Diabetes Melitus

Umumnya diabetes mellitus disebabkan oleh rusaknya sebagian kecil atau sebagian besar dari sel-sel beta dari pulau-pulau langerhans pada pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin, akibatnya terjadi kekurangan insulin. Disamping itu diabetes mellitus juga dapat terjadi karena gangguan terhadap fungsi insulin dalam memasukkan glukosa kedalam sel. Gangguan itu dapat terjadi karena kegemukan atau sebab lain yang belum diketahui (Hasdianah, 2012).

Diabetes Melitus atau lebih dikenal dengan istilah penyakit kencing manis mempunyai beberapa faktor pemicu penyakit tersebut, antara lain :

1. Keturunan

Orang yang bertalian darah dengan orang yang mengidap diabetes lebih cenderung juga mengidap penyakit yang sama ketimbang dengan mereka yang keluarganya tidak memiliki riwayat penyakit tersebut. Risikonya bergantung pada jumlah anggota keluarga yang memiliki diabetes. Makin banyak jumlah sanak saudara yang mengidap diabetes, makin tinggi risiko yang ia hadapi. Terdapat sebesar 5% risiko mengidap diabetes jika orangtua atau saudar kandung juga 8 mengidap diabetes. Risiko dapat meningkat menjadi 50% jika memiliki kelebihan berat badan.

2. Pola Makan

Tidak Sehat Bermacam-macam pola makan tidak sehat banyak kita temui. Pola makan yang tidak sehat menjadi salah satu faktor penyebab terjadinya diabetes. Kita perlu menjaga diri dari makanan yang terlalu banyak mengandung gula dan makanan dengan indeks glikemik yang tinggi. Selain itu, makanan yang mengandung lemak tinggi dan kolesterol tinggi juga dapat memicu diabetes. Makanan jenis ini dapat memicu kegemukan atau obesitas.

3. Obesitas Hampir

80% orang yang terjangkit diabetes pada usia lanjut biasanya memiliki kelebihan berat badan. Kelebihan berat badan akan meningkatkan kebutuhan insulin pada tubuh. Orang dewasa yang obesitas memiliki sel-sel lemak yang lebih besar pada tubuh mereka. Diyakini, sel-sel lemak yang lebih besar tidak merespons insulin dengan baik.

4. Infeksi pada Kelenjar Pankreas

Hormon insulin yang mengatur kadar gula dalam darah dihasilkan oleh kelenjar pankreas. Jika terjadi infeksi dalam tubuh dan menyerang pankres maka organ tersebut tidak dapat memproduksi hormon insulin dengan baik sehingga tandanya diabetes akan muncul. Kecelakaan atau cedera yang merusak pankreas juga bisa merusak sel-sel beta sehingga menyebabkan diabetes.

5. Kurang Aktivitas Fisik (Olahraga)

Kebanyakan orang di zaman modern tidak sempat untuk melakukan olahraga. Padahal demi tubuh yang sehat seseorang dianjurkan untuk melakukan olahraga setiap hari. Jika tidak melakukan olahraga akan mengakibatkan efek lanjutan berupa obesitas. Sudah dijelaskan bahwa obesitas menjadi penyebab diabetes (Nadjibah Yahya, 2018).

2.2. Jenis-Jenis Diabetes Melitus

2.2.1. Diabetes Melitus Tipe I

Diabetes Melitus Tipe 1 adalah Diabetes yang bergantung pada insulin. Kasus ini muncul sebagai akibat dari kerusakan organ pankreas. Kerusakan organ pankreas menyebabkan tubuh tidak memiliki cukup hormon insulin untuk menyalurkan glukosa ke dalam darah ke seluruh sel di dalam tubuh.

Ketika tidak dapat disalurkan untuk diubah menjadi energi, glukosa hanya dibiarkan mengendap didalam darah, akibatnya dalam waktu yang cukup lama, kadar glukosa didalam darah meningkat dan menyebabkan penyakit diabetes mellitus.

Ada beberapa faktor yang dapat memicu kemunculan penyakit DM Tipe 1, yaitu sebagai berikut :

- 1) Memiliki faktor genetik penderita Diabetes Melitus
- 2) Mengalami gangguan pada sistem imun didalam tubuh

- 3) Kekurangan nutrisi
- 4) Serangan virus tertentu yang merusak organ pankreas (Nadjibah Yahya, 2018).

Jumlah kejadian Diabetes Melitus Tipe 1 ini hanya 1-10 % dari semua penderita diabetes di dunia. Di Indonesia sendiri, jumlahnya kurang lebih sekitar 1% dari semua penderita diabetes (Ulfah Nurrahmani, 2015).

2.2.2. Diabetes Melitus Tipe 2

Jika DM Tipe 1 muncul akibat kerusakan pada organ pankreas, DM Tipe 2 merupakan jenis diabetes yang muncul akibat gaya hidup yang tidak sehat. Penderita DM Tipe 2 ini tidak memiliki masalah apapun pada organ pankreas. Hormon insulin dapat diproduksi sesuai dengan jumlah yang dibutuhkan oleh tubuh. Persoalannya adalah sel didalam tubuh mengalami masalah resistensiatau tidak peka dengan hormon insulin lagi. Karena masalah tersebut, hormone insulin pun tidak dapat menyalurkan glukosa ke sel-sel didalam tubuh sehingga terjadi penumpukan glukosa didalam darah dan terjadilah diabetes.

Penderita DM Tipe 2 sebenarnya juga dapat mengalami kerusakan organ pankreas. Hal tersebut dapat terjadi jika masalah kepekaan sel didalam tubuh untuk menerima insulin tidak segera diatasi.

Tubuh akan terus memproduksi lebih banyak insulin agar dapat menyalurkan glukosa. Secara tidak langsung organ pankreas akan dipaksa bekerja lebih berat dari biasanya. Hal itulah yang menyebabkan ada kemungkinan besar bagi penderita DM Tipe 2 untuk mengalami kerusakan organ pankreas.

Sama halnya seperti DM Tipe 1, DM Tipe 2 ini pun memiliki beberapa faktor pemicu, yaitu sebagai berikut :

- 1) Obesitas
- 2) Sangat jarang berolahraga
- 3) Tidak mengatur pola makan
- 4) Sering mengalami stress akibat pekerjaan (Nadjibah Yahya, 2018).

2.2.3. Diabetes Gestasional

Diabetes yang terjadi pada saat hamil disebut diabetes gestasional. Keadaan ini terjadi karena pembentukan beberapa hormone pada wanita hamil yang menyebabkan resistensi insulin. (Finasim, 2013).

Pada ibu hamil, hormon tertentu yang dibuat di plasenta membantu pergeseran nutrisi dari ibu ke janin. Selain itu, ada hormone lain yang berusaha menjaga ibu agar tidak mengalami kadar gula yang rendah dan bekerja dengan melawan atau menghentikan insulin. Oleh karena itu, pankreas bekerja dengan menghasilkan lebih banyak insulin (tiga kali dari jumlah normal) untuk mencegah terjadinya kadar glukosa yang berlebih dalam tubuh. Jika pankreas tidak sanggup membuat cukup insulin, disinilah terjadi diabetes gestasional. (Tjahjadi, 2002).

2.3. C-Reactive Protein (CRP)

C-Reactive protein adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam serum normal walaupun dalam jumlah amat kecil. Dalam beberapa keadaan tertentu dengan reaksi radang atau kerusakan jaringan (nekrosis), baik yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun yang bukan oleh karena infeksi (Kalma, 2018).

C-Reaktive protein merupakan suatu alfa-globulin yang diproduksi di hepar dan kadarnya akan meningkat tinggi pada proses peradangan serta kerusakan jaringan (Nirmala Yekti, 2014).

2.3.1. Sejarah C-Reactive Protein (CRP)

Pada tahun 1930 William Tillett dan Thomas Francis di Institut Rockfeller mengobservasi substansi dalam serum penderita Pneumonia Pneumokokus. Serum penderita membentuk presipitasi ketika dicampur dengan capsular (C) Polisakarida dari dinding sel Pneumococcus. Aktivitas C-Reactive ini tidak dijumpai pada orang yang sehat. Macleod dan Avery kemudian menemukan substansi ini suatu protein dan menambahkan nama “acute phase” di akhir. Lofstrom menemukan respon fase akut yang mirip pada keadaan inflamasi akut dan kronik, dan kemudian diakui menjadi CRP yaitu protein fase akut nonspesifik.

C-Reactive Protein (CRP) suatu reaktan fase akut, dinamakan demikian karena ketika pertama kali diidentifikasi, CRP bereaksi terhadap C-Polisakarida Streptococcus Pneumoniae (Kate Ritten-Olson, 2017).

2.3.2. Fungsi Biologis

CRP termasuk dalam kelompok protein non-antibodi dan terlibat dengan baik untuk membangun sistem kekebalan tubuh. CRP memiliki banyak kesamaan dengan imunoglobulin, seperti pada fiksasi komplemen dan fagositosis. Namun, secara struktural dapat dibedakan dari imunoglobulin seperti berdasarkan antigenisitasnya dan memiliki lima subunit yang tampaknya identik. Ciri khas lain dari CRP adalah kekhususan pengikatannya dan tempat sintesisnya. Jadi, CRP telah dimasukkan ke dalam superfamili protein baru.

Berdasarkan bentuk struktural CRP yang memiliki lima subunit protomer yang memiliki fungsi masing-masing pada protomernya diantaranya yaitu:

1. Mencegah terjadinya adhesi antara sel neutrofil ke sel endotel
2. Proses modulasi inflamasi
3. Pembersihan atau pemrosesan non-inflamasi
4. Pertahanan inang bawaan melawan mikroba
5. Peningkatan inflamasi dinding vaskular (Ansar & Ghosh, 2016).

2.3.3. Nilai Normal Kadar Gula Darah

Nilai normal kadar gula darah pada manusia adalah :

1. Kadar Gula Darah Puasa : 70-100 mg/dl
2. Kadar Gula Darah 2 jam PP : 100-120 mg/dl
3. Kadar Gula Darah Sewaktu : < 140 mg/dl

2.4. Hubungan *C-Reactive Protein* Dengan Diabetes Melitus

Peningkatan kadar CRP pada penderita diabetes melitus disebabkan karena adanya respons inflamasi yang timbul akibat adanya komplikasi dari diabetes melitus. Terjadinya mortalitas dan morbiditas pada penderita diabetes melitus tidak secara langsung diakibatkan oleh hiperglikemia, tetapi berhubungan dengan komplikasi diabetes melitus yang terjadi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelainan vaskuler terjadi karena adanya *low grade chronic inflammation* pada endotelium. Keadaan tersebut diperkuat dengan peningkatan beberapa marker

inflamasi kronis seperti IL-6 dan CRP dan menunjukkan bahwa CRP merupakan marker yang cukup sensitif untuk mendeteksi adanya inflamasi subklinis tersebut. Dengan demikian disarankan bagi penderita diabetes melitus untuk melakukan pemeriksaan atau penentuan kadar CRP untuk mendeteksi dini penyakit kardiovaskuler (Yerizel *et al.*, 2015).

2.5. Prosedur Kerja Pemeriksaan C-Reactive Protein (CRP)

a. Metode pemeriksaan :

Fluorescence Immunoassay (FIA) menggunakan alat AFIAS-6.

b. Prinsip Kerja :

Antibodi detektor dalam buffer mengikat antigen dalam sampel, membentuk kompleks antigen-antibodi, dan bermigrasi ke matriks nitroselulosa untuk ditangkap oleh antibodi amobil lainnya pada test strip. Banyaknya antigen dalam sampel akan membentuk lebih banyak kompleks antigen-antibodi yang mengarah pada sinyal fluoresens yang lebih kuat oleh antibodi detektor, yang diproses AFIAS 6 untuk memperlihatkan konsentrasi CRP pada sampel. (Boditech, 2019).

c. Alat dan Bahan:

Alat:

1. AFIAS-6
2. Mikropipet dan yellow tip

Bahan:

1. Sampel (Serum)

d. Cara kerja :

1. Pilih “General Mode (Mode Umum)” di alat AFIAS 6.
2. Ambil 100 μ L sampel serum dengan pipet dan masukkan ke dalam sumur sampel pada kartrid.
3. Masukkan kartrid ke dalam tempat kartrid/dudukan kartrid.
4. Masukkan ujung pipet ke dalam lubang atau rongga yang terletak pada kartrid.
5. Tekan tombol “Start (Mulai)” di layar.
6. Hasil tes akan ditampilkan di layar setelah 3 menit dengan satuan mg/L.

e. **Interpretasi Hasil :**

Nilai Normal : $\leq 10 \text{ mg/L}$ (Boditech, 2019)

1. Kelebihan dan Kekurangan metode fluorescence immunoassay (FIA)

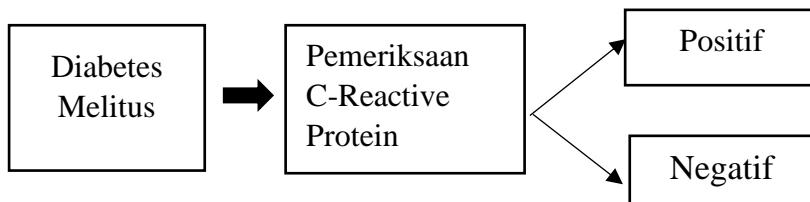
Kelebihan:

- Waktu pemeriksaan lebih cepat.
- Hasil tes ditampilkan dengan satuan mg/L.

Kekurangan:

- Tidak semua laboratorium sudah menggunakan metode fluorescence immunoassay (FIA).
- Alat yang digunakan lebih mahal daripada metode aglutinasi latex.
- Memiliki range kadar CRP 0,5-200 mg/L, sehingga jika dibawah atau diatas range tersebut tidak bisa di deteksi kadarnya.

2.6. Kerangka Konsep



2.7. Definisi Oprasional

- Diabetes melitus penyakit kronis yang ditandai dengan ciri-ciri berupa tingginya kadar gula darah.
- C-Reaktive Protein merupakan protein yang dihasilkan oleh hati sebagai respons inflamasi atau radang (Sandra, 2018).
- Positif ialah terbentuknya aglutinasi pada slide test.
- Negatif ialah tidak terbentuknya aglutinasi pada slide test.