

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Pengertian

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang terjadi akibat ketidakmampuan pankreas dalam memproduksi insulin yang cukup atau ketidakmampuan tubuh dalam menggunakan insulin secara efektif. Insulin sendiri berperan sebagai hormon yang mengatur kadar glukosa dalam darah. Secara umum, diabetes melitus termasuk dalam kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Berdasarkan klasifikasinya, diabetes melitus dibagi menjadi beberapa tipe, yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, serta tipe lainnya. Adapun gejala klinis yang sering ditemukan pada penderita diabetes melitus meliputi poliuri (sering buang air kecil), polifagi (mudah merasa lapar), serta penurunan berat badan (Lerik et al. 2025).

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang banyak ditemukan di masyarakat dan termasuk dalam kelompok penyakit metabolik. Penyakit ini ditandai oleh peningkatan kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) yang terjadi akibat gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau kombinasi keduanya. Ketidakefektifan kerja insulin pada penderita DM menyebabkan glukosa dalam darah tidak dapat masuk ke dalam sel dan jaringan tubuh secara optimal. Akibatnya, sebagian besar glukosa tetap berada dalam sirkulasi darah, sehingga memicu terjadinya kondisi hiperglikemia (Pratiwi 2022).

Diabetes melitus, yang sering dikenal sebagai penyakit kencing manis, merupakan gangguan metabolisme kronis yang terjadi akibat pankreas tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup atau tubuh tidak dapat memanfaatkan insulin secara efektif. Kondisi ini menyebabkan terganggunya pengaturan kadar glukosa dalam darah. Ketidakcukupan produksi insulin maupun ketidakefektifan penggunaannya mengakibatkan kadar glukosa dalam darah meningkat (hiperglikemia). Jika kondisi ini berlangsung secara terus-menerus,

dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang memengaruhi organ tubuh lainnya (Safitri 2022).

Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jaringan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang prevalensinya terus meningkat dari tahun ke tahun, sehingga menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang perlu mendapat perhatian serius. (Pratiwi 2022). Hiperglikemia merupakan kondisi peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal, yaitu melebihi kisaran 80–90 mg/dL pada kondisi puasa atau 140–160 mg/dL pada kondisi tidak puasa. Kondisi ini sering terjadi, terutama pada kelompok lanjut usia yang mengalami penurunan fungsi fisik, psikologis, sosial, maupun mental. Hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai komplikasi, sehingga memerlukan penanganan yang tepat. (Aminah 2022).

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan global yang signifikan. Data dari studi internasional menunjukkan bahwa jumlah penderita DM pada tahun 2011 telah mencapai 366 juta orang, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 552 juta pada tahun 2030 apabila tidak dilakukan upaya pencegahan dan pengendalian yang efektif. Penyakit ini juga menjadi penyebab sekitar 4,6 juta kematian, serta menimbulkan beban ekonomi yang besar dengan total pengeluaran kesehatan mencapai 465 miliar USD. *International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan bahwa sekitar 183 juta orang tidak menyadari bahwa mereka menderita DM. Sebagian besar penderita, yaitu sekitar 80%, berasal dari negara berpenghasilan rendah dan menengah. Di kawasan Asia Tenggara, jumlah penderita DM pada tahun 2006 tercatat lebih dari 50 juta orang, dengan kelompok usia terbanyak berada pada rentang 40–59 tahun (Setyorogo and Trisnawati 2013).

2. Klasifikasi

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 merupakan jenis diabetes yang disebabkan oleh kekurangan insulin akibat gangguan pada sel beta pankreas. Penyakit ini umumnya berkembang pada usia muda, terutama pada anak-anak dan remaja,

dengan kecenderungan lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Onset penyakit biasanya muncul pada rentang usia 6–8 tahun atau 10–13 tahun. Gejala klinis yang sering muncul meliputi poliuri (sering buang air kecil), polidipsi (sering merasa haus), peningkatan asupan cairan, serta kondisi mudah lelah, lemah, dan mudah marah. Gejala-gejala tersebut berkaitan dengan upaya tubuh dalam memperoleh sumber energi alternatif, yaitu dari pemecahan lemak dan protein akibat kekurangan insulin. Pengelolaan diabetes melitus tipe 1 dilakukan dengan pemberian terapi insulin secara rutin melalui suntikan untuk membantu mengontrol kadar glukosa dalam darah (Beno et al. 2022).

Diabetes melitus tipe 1 ditandai oleh kerusakan sel beta pankreas yang berperan dalam produksi insulin. Berdasarkan penyebabnya, tipe ini dibagi menjadi dua sub tipe, yaitu tipe IA yang disebabkan oleh proses autoimun (dimediasi oleh sistem imun), dan tipe IB yang bersifat idiopatik dengan penyebab yang belum diketahui secara pasti. Pada diabetes tipe 1, sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang dan menghancurkan sel beta pankreas. Diabetes melitus tipe 1 sebelumnya dikenal sebagai diabetes juvenil karena lebih sering terjadi pada usia muda, meskipun pada kenyataannya dapat menyerang individu pada berbagai kelompok usia. Penyakit ini bersifat katabolik, yang ditandai dengan defisiensi insulin, peningkatan kadar glukosa darah, serta pemecahan cadangan energi tubuh berupa protein dan lemak (Aminah 2022).

Diabetes melitus tipe 1 terjadi akibat kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan oleh proses autoimun. Pada kondisi ini, sekresi insulin menjadi sangat rendah atau bahkan tidak ada sama sekali, yang dapat dibuktikan melalui kadar C-peptida yang rendah hingga tidak terdeteksi. Manifestasi klinis awal yang sering muncul pada diabetes tipe 1 adalah ketoasidosis diabetik (Safitri 2022).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

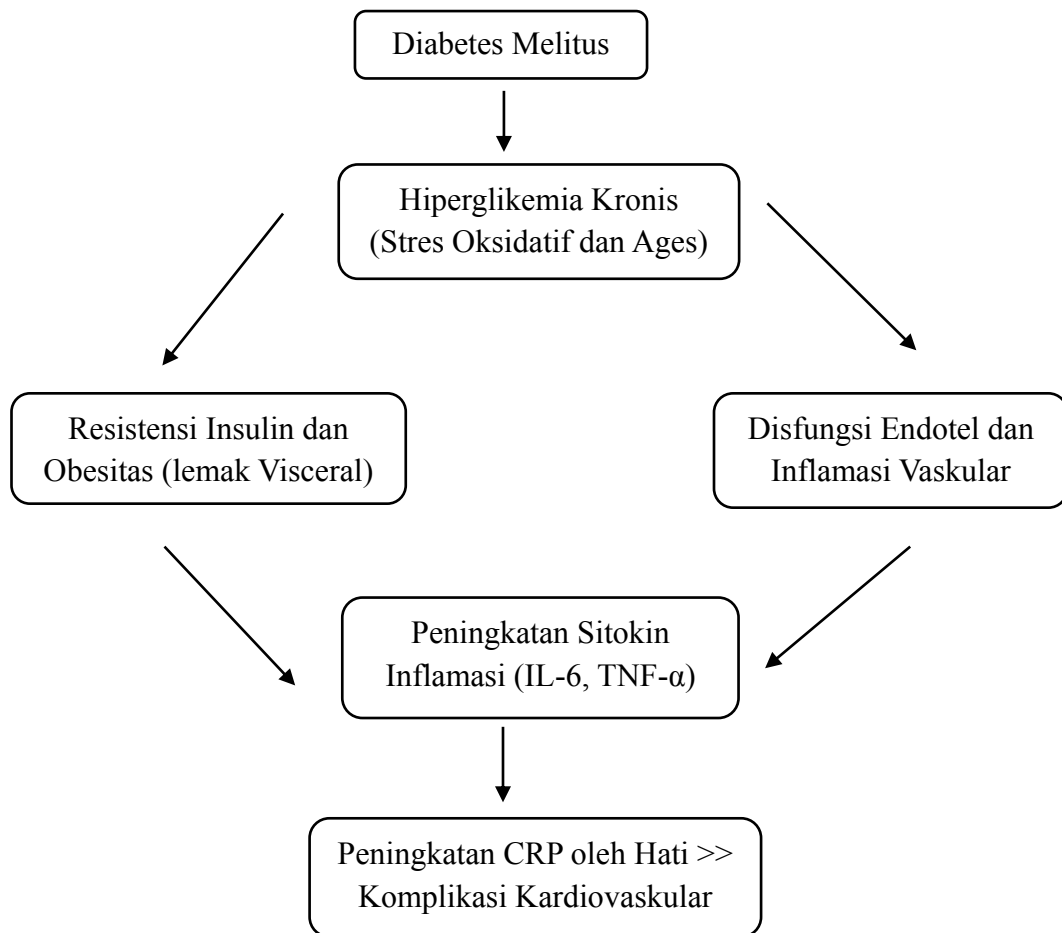
Diabetes melitus tipe 2 umumnya terjadi pada individu berusia di atas 40 tahun dan disebabkan oleh gangguan fungsi insulin, terutama akibat resistensi insulin. Pada kondisi ini, tubuh tidak mampu menggunakan insulin secara efektif meskipun produksinya masih ada. Gejala yang sering muncul meliputi poliuri (sering buang air kecil), mudah lelah, mulut kering, disfungsi ereksi pada laki-laki, gangguan siklus menstruasi pada perempuan, infeksi kulit, sariawan, rasa

gatal yang intens, serta proses penyembuhan luka yang lambat. Sebagian besar penderita diabetes tipe 2 memiliki kelebihan berat badan atau obesitas. Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis yang paling banyak ditemukan di masyarakat, dengan faktor utama yang mendasari adalah resistensi insulin (Beno et al. 2022).

Sebagian besar penderita diabetes melitus merupakan kasus diabetes melitus tipe 2. Penyakit ini ditandai dengan penurunan fungsi sel beta pankreas secara bertahap yang menyebabkan gangguan produksi insulin, serta adanya resistensi insulin sehingga tubuh tidak mampu merespons insulin secara efektif. Kondisi ini sering dikenal sebagai diabetes onset dewasa. Diabetes melitus tipe 2 berkembang ketika tubuh tidak menghasilkan insulin dalam jumlah yang cukup atau tidak dapat menggunakannya secara optimal untuk menjaga kadar glukosa darah tetap dalam batas normal. Perkembangan penyakit ini cenderung berlangsung secara perlahan dengan gejala yang bervariasi, sehingga sering kali tidak terdiagnosis dalam waktu yang lama. Penyakit ini lebih sering terjadi pada individu usia paruh baya hingga lanjut usia, terutama pada mereka yang mengalami kelebihan berat badan atau obesitas serta kurang melakukan aktivitas fisik. Kurangnya aktivitas fisik dapat mengganggu sirkulasi darah dan berkontribusi terhadap penumpukan lemak, yang pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya resistensi insulin (Aminah 2022).

Pada diabetes melitus tipe 2, dapat terjadi kondisi di mana kadar insulin dalam tubuh relatif tinggi, namun tidak dapat bekerja secara efektif akibat adanya resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan penurunan kemampuan insulin dalam merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer serta menghambat pemanfaatan glukosa oleh hati. Akibat resistensi tersebut, reseptor insulin tidak lagi berfungsi secara optimal meskipun kadar insulin dalam darah meningkat. Kondisi ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Seiring waktu, gangguan ini dapat memicu penurunan sekresi insulin lebih lanjut, terutama ketika kadar glukosa darah tetap tinggi. Hal tersebut berkontribusi terhadap terjadinya desensitisasi sel beta pankreas, sehingga kemampuan sel dalam memproduksi insulin semakin menurun (Safitri 2022).

3. Patofisiologi



Gambar 1 Alur patofisiologi peningkatan kadar CRP pada penderita Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia akibat gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Keadaan ini terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara sekresi insulin oleh pankreas dan sensitivitas jaringan tubuh terhadap insulin. Akibatnya, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel secara optimal dan tetap berada dalam sirkulasi darah. Proses ini memicu stres oksidatif, aktivasi jalur inflamasi, dan gangguan fungsi endotel, yang berkontribusi terhadap komplikasi mikro dan makrovaskular pada penderita diabetes. Kadar CRP yang meningkat pada diabetes melitus juga berhubungan dengan progresivitas kerusakan jaringan dan gangguan

fungsi organ yang terjadi akibat kondisi hiperglikemia kronis. Peningkatan glukosa darah yang terus-menerus menyebabkan aktivasi jalur poliol, peningkatan protein kinase C (PKC), serta produksi radikal bebas yang merusak sel-sel endotel dan jaringan perifer. Kerusakan ini memicu respons inflamasi lanjutan yang mendorong pelepasan lebih banyak sitokin proinflamasi, sehingga sintesis CRP oleh hati semakin meningkat. Di sisi lain, CRP itu sendiri dapat memperburuk kondisi dengan mempromosikan fagositosis, meningkatkan adhesi monosit ke endotel, dan berperan dalam proses aterogenesis. Dengan demikian, peningkatan CRP pada diabetes bukan hanya sebagai penanda inflamasi, tetapi juga sebagai kontributor aktif terhadap kerusakan vaskular, mempercepat terjadinya komplikasi seperti nefropati diabetik, retinopati, neuropati, serta penyakit kardiovaskular (Lerik et al. 2025).

Pada diabetes melitus, terutama tipe II, peningkatan kadar *C-reaktif protein* (CRP) terjadi karena adanya inflamasi kronis derajat rendah yang berhubungan dengan resistensi insulin dan obesitas. Jaringan adiposa, khususnya lemak visceral, menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), yang kemudian merangsang hati untuk memproduksi CRP dalam jumlah lebih tinggi. Hiperglikemia kronis pada diabetes juga menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan pembentukan produk akhir glikasi (AGEs), yang mengaktivasi reseptor RAGE pada sel-sel imun sehingga memperkuat pelepasan sitokin inflamasi. Selain itu, diabetes mengakibatkan disfungsi endotel dan inflamasi pada pembuluh darah, yang turut memperburuk peningkatan CRP dan menjelaskan tingginya risiko komplikasi kardiovaskular pada penderita diabetes. Pada diabetes tipe I, proses autoimun yang menghancurkan sel beta pankreas juga memicu pelepasan IL-1, IL-6, dan TNF- α yang berkontribusi terhadap peningkatan CRP, meskipun tidak sebesar pada diabetes tipe II. Gangguan metabolisme lipid akibat kekurangan insulin atau resistensi insulin seperti peningkatan lipolisis dan penumpukan lemak di hati juga menstimulasi hepatosit untuk menghasilkan lebih banyak CRP. Secara keseluruhan, peningkatan CRP pada penderita diabetes mencerminkan adanya inflamasi sistemik yang berkelanjutan yang memengaruhi berbagai aspek

metabolisme dan berperan penting dalam progresivitas penyakit serta risiko komplikasinya (Abror, Rahayu1, and Patria 2025).

4. Komplikasi Diabetes Melitus

Menurut (Wijayanti and Anggun M 2015) Diabetes melitus merupakan penyakit yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi, baik akut maupun kronis.

1. Komplikasi metabolik akut

Pada diabetes melitus terdapat beberapa komplikasi akut yang berkaitan dengan gangguan keseimbangan kadar glukosa darah dalam jangka pendek, antara lain:

a. Hipoglikemia

Hipoglikemia merupakan kondisi penurunan kadar glukosa darah yang umumnya terjadi akibat terapi atau pengobatan yang tidak tepat.

b. Ketoasidosis diabetik Ketoasidosis diabetetic

Ketoasidosis diabetik terjadi akibat peningkatan kadar glukosa darah yang disertai penurunan kadar insulin secara signifikan, sehingga menyebabkan gangguan metabolik yang ditandai dengan trias hiperglikemia, asidosis, dan ketosis.

c. Sindrom HHNK

Sindrom HHNK merupakan komplikasi akut yang ditandai dengan hiperglikemia berat, dengan kadar glukosa darah dapat melebihi 600 mg/dL, tanpa disertai ketosis yang signifikan.

2. Komplikasi metabolik kronik

Pada pasien DM dapat berupa kerusakan pada pembuluh darah kecil (mikrovaskuler) dan komplikasi pada pembuluh darah besar (makrovaskuler), diantaranya:

1) Komplikasi pembuluh darah kecil (mikrovaskuler)

- a) Kerusakan retina mata (Retinopati) merupakan kerusakan pada retina akibat mikroangiopati yang ditandai dengan kerusakan dan penyumbatan pembuluh darah kecil.

- b) Kerusakan ginjal (Nefropati diabetic) Nefropati diabetik ditandai dengan adanya albuminuria persisten (>300 mg/24 jam atau >200 μ g/menit) yang terdeteksi minimal dua kali dalam periode 3–6 bulan. Kondisi ini merupakan salah satu penyebab utama gagal ginjal tahap akhir.
 - c) Neuropati diabetik merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada penderita diabetes melitus, yang melibatkan kerusakan berbagai jenis saraf akibat gangguan metabolik kronis.
- 2) Komplikasi makrovaskular pada pasien diabetes melitus meliputi gangguan pada pembuluh darah besar, seperti stroke dan peningkatan risiko penyakit jantung koroner.
- a) Penyakit jantung koroner pada penderita diabetes terjadi akibat adanya iskemia atau infark miokard. Kondisi ini dalam beberapa kasus tidak disertai nyeri dada, sehingga dikenal sebagai *Silent Myocardial Infarction* (SMI).
 - b) Penyakit serebrovaskular pada pasien diabetes memiliki risiko sekitar dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan individu non-diabetes. Gejala yang muncul dapat menyerupai komplikasi akut diabetes, seperti pusing atau vertigo, gangguan penglihatan, kelemahan tubuh, serta gangguan bicara (bicara pelo).
 - c) Hipertensi atau tekanan darah tinggi pada penderita diabetes umumnya tidak menimbulkan gejala yang khas atau dramatis seperti pada komplikasi lain, misalnya kerusakan mata atau ginjal. Namun, pasien diabetes memiliki kecenderungan dua kali lebih besar untuk mengalami hipertensi. Secara umum, diabetes melitus menyebabkan kerusakan pembuluh darah, di mana sekitar 35–75% komplikasi yang terjadi berkaitan dengan hipertensi.

B. C-Reactive Protein (CRP)

1. Pengertian

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu protein fase akut yang secara normal terdapat dalam serum, meskipun dalam jumlah yang sangat kecil. Kadar CRP dapat meningkat pada kondisi tertentu yang melibatkan proses

inflamasi atau kerusakan jaringan (nekrosis), baik yang disebabkan oleh infeksi maupun non-infeksi (Pipit Mulyah 2020).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu penanda inflamasi dan termasuk protein fase akut yang disintesis di hati, yang berfungsi untuk memantau kondisi penyakit baik lokal maupun sistemik secara nonspesifik. Kadar CRP akan meningkat sebagai respons terhadap trauma, infeksi bakteri, maupun proses inflamasi. Sebagai biomarker, CRP dinilai praktis dan ekonomis untuk diukur dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya, serta sering digunakan sebagai indikator prognostik dalam kondisi peradangan. Peningkatan kadar CRP juga diketahui berkaitan dengan berbagai faktor risiko, seperti kebiasaan merokok, peningkatan indeks massa tubuh, pertambahan usia, hipertensi, resistensi insulin, diabetes melitus, penyakit ginjal kronis, penurunan fungsi ventrikel kiri, serta depresi (Pratiwi 2022).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hepar. Peningkatan kadar CRP mengindikasikan adanya proses inflamasi dalam tubuh, sehingga protein ini sering dimanfaatkan sebagai penanda inflamasi. Kadar CRP juga dapat mengalami peningkatan ringan pada kondisi inflamasi kronis, seperti diabetes melitus. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, peningkatan kadar CRP dapat memicu terjadinya stres oksidatif yang berkontribusi terhadap munculnya berbagai komplikasi, antara lain retinopati, neuropati, nefropati, serta penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung dan stroke (Khairinisa et al. 2022).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan biomarker inflamasi sekaligus protein fase akut yang disintesis di hati, yang berfungsi untuk memantau kondisi penyakit lokal maupun sistemik secara nonspesifik. CRP juga digunakan sebagai penanda prognostik dalam proses inflamasi karena pengukurannya relatif mudah dan ekonomis dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya. Kadar CRP akan meningkat sebagai respons terhadap trauma, infeksi bakteri, maupun proses inflamasi. Dalam kondisi normal, CRP terdapat dalam serum dalam jumlah yang sangat rendah, yaitu sekitar 1 mg/L. Namun, pada kondisi seperti infeksi bakteri atau virus, trauma, tindakan pembedahan, luka bakar, keganasan, kerusakan jaringan, serta penyakit autoimun, kadar CRP umumnya meningkat hingga lebih

dari 10 mg/L (Pipit Mulyah 2020). Pada individu normal, *C-Reactive Protein* (CRP) terdapat dalam jumlah yang sangat rendah, namun kadarnya akan meningkat pada kondisi inflamasi. Produksi CRP diatur oleh sitokin, terutama interleukin-6 (IL-6) dan interleukin-1 (IL-1). Sebagian besar CRP disintesis oleh hepatosit, meskipun produksi juga dapat terjadi pada neuron, plak aterosklerosis, monosit, dan limfosit. CRP memiliki peran penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap berbagai proses patologis. (Pratiwi 2022).

2. Fungsi *C-Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) berperan dalam sistem pertahanan tubuh melalui respons inflamasi alami sebagai garis pertahanan pertama. Selain itu, CRP juga bekerja secara sinergis dengan sistem imun adaptif dalam melawan patogen dan mikroorganisme. CRP mampu mengikat antigen melalui mekanisme yang melibatkan ion kalsium, sehingga dapat meningkatkan aktivitas fagositosis. Kadar CRP dalam serum dianggap mencapai tingkat patologis apabila melebihi 6 mg/L. Oleh karena itu, CRP dapat dimanfaatkan sebagai indikator untuk memantau proses inflamasi, baik yang disebabkan oleh infeksi maupun non-infeksi, serta untuk mengevaluasi efektivitas terapi yang diberikan (Agustin 2019).

3. Nilai Normal

C-Reactive Protein (CRP) terdapat dalam serum normal dalam jumlah yang sangat kecil, yaitu sekitar 1 mg/L. Pada kondisi tertentu, seperti reaksi inflamasi atau kerusakan jaringan akibat infeksi maupun non-infeksi, kadar CRP dapat meningkat hingga 100 kali lipat. Sintesis CRP di hati berlangsung cepat setelah adanya rangsangan, dengan peningkatan kadar serum di atas 5 mg/L dalam waktu 6–8 jam dan mencapai puncak dalam 24–48 jam. Kadar CRP akan menurun secara signifikan seiring meredanya proses inflamasi atau kerusakan jaringan, dan biasanya kembali ke nilai normal dalam waktu 24–48 jam. Pada kondisi seperti infeksi bakteri atau virus, trauma, tindakan pembedahan, luka bakar, keganasan, kerusakan jaringan, serta penyakit autoimun, kadar CRP umumnya meningkat hingga lebih dari 10 mg/L. Selain itu, peningkatan CRP juga dapat ditemukan pada kondisi seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, kebiasaan merokok, serta riwayat penyakit jantung. Oleh karena itu, CRP memiliki peran

penting sebagai penunjang dalam menegakkan diagnosis inflamasi maupun penyakit infeksi (Mentari et al. 2020).

C. ***High Sensitivity C-Reaktif Protein (hs-CRP)***

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan protein fase akut yang disintesis di hati sebagai respons terhadap stimulasi sitokin proinflamasi, terutama interleukin-6 (IL-6). Protein ini merupakan bagian dari sistem imun alami dan berperan sebagai penanda inflamasi dalam tubuh. Pemeriksaan hs-CRP digunakan untuk mendeteksi inflamasi dengan sensitivitas tinggi sehingga dapat membantu menilai risiko penyakit jantung koroner. Peningkatan kadar *High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)* berkaitan dengan proses aterosklerosis, yaitu penyempitan pembuluh darah yang terjadi akibat akumulasi plak pada dinding pembuluh darah. Selain berfungsi sebagai penanda inflamasi sistemik kronik, *High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)* juga berperan langsung dalam proses aterosklerosis melalui aktivasi sistem komplemen, induksi kerusakan jaringan, serta stimulasi sel endotel yang melapisi pembuluh darah. Aktivasi tersebut dapat memicu perubahan struktur pada dinding pembuluh darah. Oleh karena itu, *High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)* memiliki nilai prognostik pada pasien dengan sindrom koroner akut dan dapat dimanfaatkan sebagai alat untuk menilai risiko kejadian kardiovaskular di masa mendatang. Selain itu, kadar hs-CRP juga digunakan untuk mengklasifikasikan tingkat risiko penyakit kardiovaskular. (Indrati 2015).

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan penanda inflamasi yang sangat sensitif, yang mampu mendeteksi kadar CRP hingga serendah 0,1 mg/L. Pengukuran CRP dapat dilakukan baik pada serum maupun cairan serebrospinal (*cerebrospinal fluid/CSF*), akan meningkat secara signifikan pada fase akut infeksi bakteri dibandingkan dengan infeksi virus. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa kadar CRP yang tinggi saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk dan angka kematian. Albumin adalah komponen protein yang paling melimpah dalam plasma dan CSF. Hipoprotein selama fase akut peradangan disebabkan oleh pengikatan albumin terhadap stres oksidatif dan kondisi hiperkatabolik yang menyebabkan peningkatan difusi cairan dari intravaskular ke jaringan otak. Kondisi ini menyebabkan edema otak dan

peningkatan tekanan intrakranial (TIK) yang memperburuk hasil klinis pasien. Di antara berbagai biomarker inflamasi, CRP dan albumin memiliki pengaruh paling signifikan terhadap hasil klinis karena keduanya mengalami perubahan signifikan selama fase akut inflamasi (Hayati et al. 2023)

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan penanda inflamasi yang diduga memiliki hubungan erat dengan kejadian diabetes melitus tipe 2 serta penyakit kardiovaskular. Nilai hs-CRP juga digunakan untuk menilai tingkat risiko kejadian kardiovaskular di masa mendatang, yaitu risiko rendah (hs-CRP < 1 mg/L), risiko sedang (hs-CRP 1–3 mg/L), risiko tinggi (hs-CRP 3–10 mg/L), serta peningkatan nonspesifik (hs-CRP > 10 mg/L). Perkembangan diabetes melitus tipe 2 dapat dipantau melalui peningkatan kadar CRP dalam serum yang berkorelasi dengan kondisi toleransi glukosa terganggu. Selain itu, penyakit kardiovaskular diketahui melibatkan proses inflamasi, di mana CRP, khususnya hs-CRP, telah banyak diteliti perannya dalam proses pembentukan aterosklerosis (Wahyuni et al. 2023).

D. Metode-Metode Pemeriksaan *C-Reaktif Protein* (CRP)

CRP dipandang sebagai antigen yang dapat diidentifikasi menggunakan antibodi spesifik, yaitu antibodi anti-CRP. Dengan penggunaan antisera yang bersifat spesifik, CRP yang merupakan antigen terlarut dalam serum dapat dengan mudah mengalami presipitasi. Menurut (Pipit Mulyah 2020) dalam pemeriksaan CRP, digunakan beberapa metode, diantaranya:

1. Aglutinasi Tes

Aglutinasi dilakukan dengan menambahkan partikel latex yang dilapisi antibodi anti CRP pada serum atau plasma penderita sehingga terjadi aglutinasi. Untuk menentukan titer CRP, serum atau plasma penderita diencerkan dengan buffer glisin dengan pengenceran bertingkat (1/2, 1/4, 1/8, 1/16 dan seterusnya) lalu direaksikan dengan lateks. Titer CRP adalah pengenceran tertinggi yang masih terjadi aglutinasi. Metode ini bersifat kualitatif dan semi kuantitatif. Batas deteksi metoda aglutinasi terhadap *C-Reactive Protein* yaitu 6 mg/L.

2. Sandwich ELISA

Tes Sandwich ELISA untuk pemeriksaan CRP dilakukan dengan mengukur intensitas warna menggunakan *NycoCard Reader*. Pada prosedur ini, sampel

(serum, plasma, atau whole blood) dan konjugat diteteskan secara berurutan pada membran tes yang telah dilapisi antibodi monoklonal spesifik terhadap CRP. CRP yang terdapat dalam sampel akan berikatan dengan antibodi pada konjugat yang terikat partikel emas koloid (*gold colloidal particle*). Konjugat yang tidak berikatan kemudian dihilangkan melalui proses pencucian menggunakan larutan *washing solution*. Apabila dalam sampel terdapat CRP pada kadar patologis, akan terbentuk warna merah-coklat pada area tes, dengan intensitas warna yang sebanding dengan konsentrasi CRP. Intensitas warna tersebut kemudian diukur secara kuantitatif menggunakan *NycoCard Reader II*.

3. *High Sensitive C-Reaktif Protein* (hs-CRP)

a. *Fluorescence Immunoassay* (FIA)

Pemeriksaan *High-Sensitive C-Reactive Protein* (hs-CRP) merupakan metode kuantitatif untuk mengukur kadar CRP dengan tingkat sensitivitas dan akurasi yang lebih tinggi. Pemeriksaan ini menggunakan metode *Fluorescence Immunoassay* (FIA) dengan alat AFIAS-6, dengan rentang pengukuran antara 0,5–200 mg/L. Prinsip kerja metode ini adalah antibodi detektor yang terdapat dalam buffer akan berikatan dengan antigen (CRP) dalam sampel, membentuk kompleks antigen–antibodi. Kompleks tersebut kemudian bermigrasi melalui matriks nitroselulosa dan ditangkap oleh antibodi imobilisasi yang terdapat pada test strip. Jumlah antigen dalam sampel akan memengaruhi pembentukan kompleks antigen–antibodi, sehingga semakin tinggi kadar CRP, semakin kuat sinyal fluoresensi yang dihasilkan oleh antibodi detektor. Sinyal tersebut kemudian dibaca dan diproses oleh AFIAS-6 untuk menghasilkan nilai konsentrasi CRP dalam sampel secara kuantitatif.

Metode *Fluorescence Immunoassay* (FIA) memiliki beberapa kelebihan dan kekurangan dalam pemeriksaan CRP. Kelebihannya antara lain waktu pemeriksaan yang relatif lebih cepat serta hasil yang dapat langsung ditampilkan dalam satuan mg/L sehingga lebih mudah diinterpretasikan secara kuantitatif. Namun demikian, metode ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Tidak semua laboratorium telah menggunakan teknologi *Fluorescence Immunoassay* (FIA), sehingga ketersediaannya masih terbatas. Selain itu, alat yang digunakan cenderung lebih mahal dibandingkan metode aglutinasi lateks. Keterbatasan

lainnya adalah rentang pengukuran yang hanya berkisar antara 0,5–200 mg/L, sehingga kadar CRP di bawah atau di atas rentang tersebut tidak dapat terdeteksi secara akurat.

b. Imunoturbidimetri

Imunoturbidimetri merupakan metode pemeriksaan kuantitatif untuk menentukan kadar CRP dalam serum. Pada prinsipnya, CRP dalam serum akan bereaksi dengan antibodi spesifik anti-CRP sehingga membentuk kompleks imun. Pembentukan kompleks tersebut menyebabkan terjadinya kekeruhan (turbidity) yang kemudian diukur secara fotometrik. Besarnya kekeruhan yang dihasilkan sebanding dengan konsentrasi CRP, sehingga kadar CRP dapat ditentukan secara kuantitatif melalui pengukuran turbidimetri.

Analisis *high-sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) melalui metode imunoturbidimetri merupakan pendekatan kuantitatif yang sangat sensitif untuk mendeteksi inflamasi subklinis (risiko kardiovaskular) dengan prinsip aglutinasi kompleks antigen-antibodi, yang mampu mengukur konsentrasi CRP rendah (0,01–10 mg/L) menggunakan peralatan otomatis seperti Cobas atau ABX Pentra 400; teknik ini banyak diterapkan di laboratorium klinis untuk mengevaluasi risiko kardiovaskular melalui pengukuran kadar inflamasi minimal.

Berikut adalah kelebihan dan kekurangan metode imunoturbidimetri untuk pemeriksaan hs-CRP:

Kelebihan:

1. Sensitivitas Sangat Tinggi: Mampu mendeteksi CRP dalam kadar sangat rendah (0,01–10 mg/L), yang tidak dapat terdeteksi oleh metode CRP standar.
2. Akurasi yang Baik: Menghasilkan data kuantitatif yang presisi dan akurat karena menggunakan alat otomatis (automated analyzer).
3. Standarisasi Internasional: Hasil pemeriksaan hs-CRP umumnya sudah tersertifikasi dan distandarisasi secara internasional.
4. Waktu Pengerjaan Cepat: Cocok untuk alur kerja laboratorium klinik yang sibuk karena waktu penyelesaiannya yang relatif singkat.
5. Stabilitas Sampel: Sampel serum atau plasma K3 EDTA memiliki stabilitas yang baik untuk pengukuran ini.

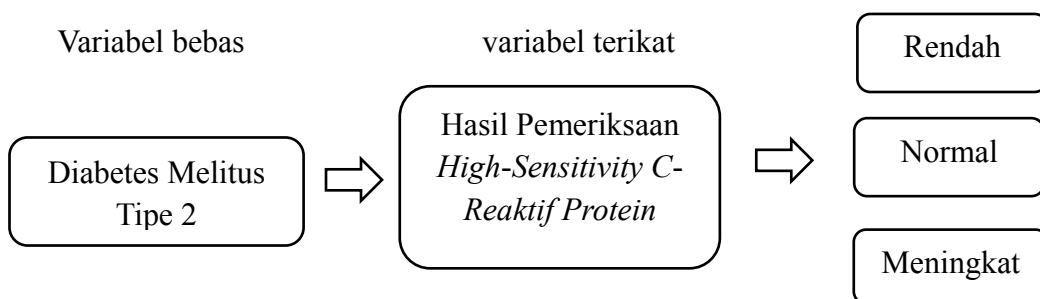
Kekurangan

1. Biaya Operasional Mahal: Reagen khusus dan alat automatic analyzer yang dibutuhkan memerlukan investasi biaya yang cukup tinggi.
2. Memerlukan Tenaga Ahli: Prosedur pengerjaan harus dilakukan oleh teknisi laboratorium medis yang terlatih agar hasilnya valid.
3. Potensi Interferensi:

Meskipun jarang, ikatan kompleks imun dapat terganggu oleh sampel yang hemolisis (pecah), ikterik, atau lipemik, meskipun hal ini umumnya dapat diminimalisir oleh alat modern. 4. Keterbatasan Spesifisitas: Metode ini tidak membedakan antara bentuk monomerik dan pentamerik CRP, melainkan total CRP.

E. Kerangka Konsep

Pemeriksaan kadar *High-Sensitivity C-Reaktif Protein* (hs-CRP) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUD Bunda Thamrin Medan.



Gambar 2 Kerangka konsep penelitian

F. Definisi Operasional

1. Diabetes melitus adalah suatu penyakit yang disebabkan karena adanya peningkatan kadar gula dalam darah akibat kekurangan insulin.
2. *High-sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) adalah protein fase akut yang diproduksi oleh hepar.
3. Nilai rendah: jika kadar hs-CRP < 1 mg/L.
4. Nilai Normal: jika kadar hs-CRP 1-3 mg/L.
5. Meningkat: jika kadar hs-CRP > 3 mg/L.