

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik yang kompleks, ditandai oleh hiperglikemia kronik, yaitu peningkatan kadar glukosa darah secara terus-menerus akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau kombinasi keduanya. Kondisi ini terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah yang memadai atau ketika sel-sel tubuh gagal merespons insulin secara efektif, sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai sumber energi dan menumpuk dalam sirkulasi darah. Hiperglikemia yang berlangsung dalam jangka panjang menimbulkan komplikasi serius pada berbagai organ vital, termasuk mata, ginjal, sistem saraf, jantung, dan pembuluh darah. Diabetes melitus bukan sekadar gangguan kadar gula darah, melainkan penyakit sistemik yang melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, metabolik, dan lingkungan yang memengaruhi keseimbangan glukosa dalam tubuh (Kementerian Kesehatan RI, 2024).

2. Prevalensi Diabetes Melitus

International Diabetes Federation dalam Diabetes Atlas edisi ke-11 (2025), pada 2024 diperkirakan 589 juta orang dewasa usia 20–79 tahun menderita diabetes, atau sekitar satu dari sembilan orang dewasa, dan angka ini diproyeksikan meningkat menjadi 853 juta pada 2050. Sebagian besar kasus (81%) terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah, dengan sekitar 43% belum terdiagnosis, menimbulkan 3,4 juta kematian dan biaya kesehatan global sebesar USD 1,015 triliun pada 2024.

Di Indonesia, prevalensi diabetes cukup tinggi. Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023, menunjukkan 11,7% penduduk usia ≥ 15 tahun memenuhi kriteria diabetes, tetapi hanya 2,2% terdiagnosis dokter, menandakan kesenjangan yang membutuhkan peningkatan skrining, edukasi, dan pencegahan. Sejalan dengan kondisi tersebut, survei awal peneliti di RSUD Haji Medan menunjukkan bahwa diabetes melitus

merupakan penyakit dengan jumlah kasus tertinggi pada tahun 2023 sebanyak 1.484 pasien dan terus meningkat hingga tahun 2025.

Diabetes banyak ditemukan pada lansia, dengan lebih dari 29% penderita berusia >65 tahun, dan jumlah ini diperkirakan meningkat. Meski diabetes tipe 2 paling umum, kemajuan terapi membuat pasien tipe 1 juga mampu bertahan hingga usia lanjut (American Diabetes Association, 2025). *International Federation* (IDF) Tahun 2021 mencatat lebih dari 573 juta orang dewasa hidup dengan diabetes, diproyeksikan naik menjadi 783 juta pada 2045, mayoritas tipe 2. Komplikasi kronik yang sering muncul pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah nefropati diabetik, yaitu kerusakan ginjal progresif yang disebabkan oleh hiperglikemia berkepanjangan dan tekanan darah tinggi yang tidak terkontrol (Hussain *et al.*, 2021).

3. Klasifikasi Diabetes Melitus

Tandra (2020) menyatakan bahwa, diabetes dibagi ke dalam beberapa kategori utama sebagai berikut:

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes tipe 1 terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin atau produksinya sangat rendah, sehingga glukosa menumpuk dalam darah. Kondisi ini umumnya muncul pada anak-anak atau remaja, menyerang laki-laki maupun perempuan, dan gejalanya berkembang cepat.

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes tipe 2 adalah bentuk diabetes yang paling umum, biasanya terjadi pada usia >40 tahun namun dapat muncul pada anak atau remaja. Pankreas tetap memproduksi insulin, tetapi fungsinya menurun sehingga glukosa darah meningkat. Terapi umumnya menggunakan obat oral untuk meningkatkan efektivitas insulin, menurunkan kadar gula, dan memperbaiki metabolisme glukosa hati tanpa perlu suntikan insulin.

c. Diabetes Gestational (Diabetes pada Kehamilan)

Diabetes gestasional adalah kondisi diabetes yang terjadi akibat perubahan hormon selama kehamilan, yang menyebabkan tubuh menjadi resisten terhadap insulin. Kondisi ini biasanya terdeteksi pada trimester

kedua atau ketiga, meskipun gejala diabetes pada ibu hamil sering tidak terlihat secara jelas.

d. Diabetes Tipe Lain

Diabetes sekunder muncul akibat kondisi atau penyakit lain yang mengganggu produksi atau efektivitas insulin. Penyebab diabetes ini meliputi gangguan kelenjar adrenal atau hipofisis, penggunaan kortikosteroid, obat antihipertensi atau antikolesterol tertentu, malnutrisi, serta infeksi.

4. Patofisiologi Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe-2 merupakan gangguan metabolisme glukosa yang timbul akibat kombinasi resistensi insulin di jaringan perifer dan disfungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin menghambat masuknya glukosa ke sel otot, hati, dan jaringan adiposa, sedangkan disfungsi sel beta memperburuk hiperglikemia karena produksi insulin yang tidak mencukupi. Kondisi ini diperparah oleh peradangan kronis ringan yang terkait dengan obesitas dan akumulasi lemak visceral, yang memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$ dan IL-6. Sitokin ini mengganggu jalur sinyal insulin (PI3K/AKT, MAPK), memperburuk resistensi insulin dan menghambat transport glukosa ke dalam sel, sehingga produksi glukosa hepatis meningkat dan penyerapan glukosa perifer menurun, menghasilkan hiperglikemia kronis. Faktor genetik, epigenetik, serta disfungsi long non-coding RNAs (lncRNAs) juga turut memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel beta, yang berdampak pada gangguan metabolisme lipid, hiperglikemia, dan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskular (Guo, Wu and Li, 2023).

5. Komplikasi Kronis

Diabetes melitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati, yang berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas pasien. Komplikasi ini terjadi akibat perubahan patologis pada pembuluh darah yang dipengaruhi oleh hiperglikemia kronis.

a. Mikroangiopati

Mikroangiopati adalah komplikasi vaskular akibat kerusakan kapiler yang disebabkan hiperglikemia kronis. Glikasi berlebihan pada protein menghasilkan produk akhir glikasi lanjut (AGEs) yang merusak kapiler, menyebabkan penebalan membran basal, disfungsi endotel, dan peningkatan permeabilitas vaskular, yang berkontribusi pada berbagai komplikasi, antara lain:

- 1) Nefropati diabetik: Kerusakan pada glomerulus ginjal menyebabkan proteinuria, penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), dan dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis stadium akhir (ESRD). Nefropati diabetik merupakan penyebab utama gagal ginjal kronis di seluruh dunia.
- 2) Retinopati diabetik: Kerusakan kapiler retina dapat menimbulkan kebocoran cairan, perdarahan, dan pembentukan pembuluh darah baru, yang berpotensi menyebabkan kehilangan penglihatan permanen.
- 3) Neuropati diabetik: Kerusakan pada saraf perifer dapat menyebabkan gangguan sensasi, nyeri, dan kelemahan otot, serta meningkatkan risiko infeksi dan amputasi.

b. Makroangiopati

Makroangiopati mengacu pada komplikasi vaskular yang melibatkan pembuluh darah besar, yang terjadi akibat proses aterosklerosis yang dipercepat oleh hiperglikemia kronis. Diabetes meningkatkan risiko pembentukan plak aterosklerotik melalui mekanisme seperti disfungsi endotel, stres oksidatif, dan peradangan kronis. Komplikasi makroangiopati meliputi:

- 1) Penyakit jantung koroner: Peningkatan risiko infark miokard dan angina stabil atau tidak stabil.
- 2) Stroke: Peningkatan risiko stroke iskemik akibat penyumbatan pembuluh darah otak.

- 3) Penyakit arteri perifer: Penurunan aliran darah ke ekstremitas bawah, yang dapat menyebabkan klaudikasio intermiten dan meningkatkan risiko ulkus dan amputasi.

Hiperglikemia kronis pada diabetes melitus menyebabkan kerusakan ginjal melalui pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGEs), peningkatan stres oksidatif, dan peradangan kronis yang merusak sel endotel glomerulus. Disfungsi endotel menurunkan aliran darah ginjal, sementara hipertensi glomerulus mempercepat kerusakan jaringan, yang akhirnya mengakibatkan proteinuria, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan berpotensi berkembang menjadi gagal ginjal kronis (Li *et al.*, 2023).

B. Nefropati Diabetik

1. Definisi Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis paling serius pada diabetes melitus yang ditandai oleh kerusakan progresif pembuluh darah kecil ginjal akibat paparan hiperglikemia berkepanjangan. Hiperglikemia kronis memicu perubahan hemodinamik, metabolik, dan inflamasi pada ginjal, diawali dengan peningkatan reabsorpsi glukosa dan natrium di tubulus proksimal yang menurunkan umpan balik tubuloglomerular sehingga menyebabkan hiperfiltrasi glomerulus dan peningkatan tekanan intraglomerular. Kondisi ini diperberat oleh aktivasi jalur metabolik patologis seperti pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), stres oksidatif, dan aktivasi protein kinase C yang mengakibatkan disfungsi endotel, kerusakan podosit, serta proliferasi sel mesangial disertai peningkatan deposisi matriks ekstraseluler. Perubahan struktural glomerulus berupa penebalan membran basal, ekspansi matriks mesangial, dan glomerulosklerosis menyebabkan penurunan kemampuan filtrasi ginjal. Secara klinis, nefropati diabetik ditandai oleh mikroalbuminuria persisten dan penurunan laju filtrasi glomerulus (eGFR), dengan albuminuria dinilai signifikan apabila kadar albumin ≥ 30 mg/g pada dua pemeriksaan. Kombinasi albuminuria dan penurunan eGFR digunakan untuk menentukan stadium penyakit, memprediksi risiko komplikasi, serta merencanakan intervensi yang tepat. Akumulasi kerusakan struktural dan fungsional ini mencerminkan penurunan

fungsi ginjal yang bersifat progresif dan berisiko berkembang menjadi gagal ginjal kronis stadium akhir apabila tidak ditangani secara optimal (American Diabetes Association, 2025; Hou *et al.*, 2025).

2. Epidemiologi Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan salah satu komplikasi kronis tersering pada diabetes melitus dan menjadi penyebab utama penyakit ginjal kronis di seluruh dunia. Data global menunjukkan bahwa pada tahun 2021 terdapat lebih dari 107 juta kasus penyakit ginjal kronik pada diabetes tipe 2, meningkat sebesar 85,11% dibandingkan dengan 58 juta kasus pada tahun 1990. Sebuah meta-analisis tahun 2024 melaporkan prevalensi pooled nefropati di kalangan pasien diabetes sebesar 28,2%, dengan prevalensi di Kanada dan Meksiko sekitar 31,1% dan di Amerika Serikat sebesar 24,2% (He *et al.*, 2025). Data dari IDF Diabetes Atlas 2023 menunjukkan bahwa sekitar 30–40% individu dengan diabetes mengembangkan penyakit ginjal kronis, dan gagal ginjal kronis akibat diabetes tipe 2 meningkat secara global sekitar 74% antara tahun 1990 dan 2017.

3. Faktor Risiko Nefropati Diabetik

Zhou *et al.* (2025) mengungkapkan bahwa nefropati diabetik merupakan komplikasi serius dari diabetes melitus yang dapat berkembang hingga gagal ginjal stadium akhir. Perkembangan nefropati diabetik dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko utama, di antaranya hipertensi, kontrol glikemik yang buruk, obesitas, kebiasaan merokok, dan durasi menderita diabetes melitus. Hipertensi menjadi faktor risiko signifikan karena peningkatan tekanan darah memberikan beban berlebih pada pembuluh darah ginjal, mempercepat kerusakan glomerulus, dan meningkatkan ekskresi albumin dalam urin sebagai indikator awal kerusakan ginjal. Kontrol glikemik yang buruk berkontribusi terhadap nefropati diabetik melalui hiperglikemia kronik yang menyebabkan glikosilasi protein ginjal, merusak struktur glomerulus, dan meningkatkan permeabilitas terhadap protein seperti albumin. Obesitas berperan dalam meningkatkan tekanan intraglomerular dan inflamasi sistemik yang mempercepat kerusakan ginjal, sedangkan kebiasaan merokok

memperburuk kerusakan vaskular ginjal melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi. Durasi menderita diabetes melitus juga terbukti berperan penting dalam progresi gangguan fungsi ginjal hingga nefropati dan gagal ginjal stadium akhir, sebagaimana ditunjukkan dalam penelitian observasional di RSUP Prof. R. D. Kandou yang menemukan hubungan bermakna antara lama menderita diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian *End-Stage Renal Disease* (ESRD), yang ditandai oleh penurunan signifikan laju filtrasi glomerulus (eGFR) pada pasien dengan durasi penyakit yang lebih panjang menunjukkan bahwa paparan hiperglikemia kronik jangka panjang mempercepat kerusakan ginjal progresif apabila tidak dikendalikan secara optimal (Ayu Wati Ningsih, Weny I. Wiyono, 2023).

Faktor demografis seperti usia dan jenis kelamin juga berkontribusi terhadap risiko nefropati diabetik melalui mekanisme inflamasi. Proses penuaan diketahui meningkatkan inflamasi basal, yang pada pasien diabetes diperberat oleh penurunan fungsi ginjal, peningkatan stres oksidatif, dan kerusakan vaskular. Kadar penanda inflamasi seperti *C-Reactive Protein* (CRP) cenderung meningkat seiring bertambahnya usia dan lebih sering ditemukan pada pasien nefropati diabetik, sebagaimana dilaporkan dalam studi terhadap 927 pasien diabetes melitus tipe 2 dengan median usia 55 tahun (Sari *et al.*, 2025). Jenis kelamin turut memengaruhi tingkat inflamasi sistemik dan kerentanan terhadap kerusakan ginjal melalui perbedaan biologis antara pria dan wanita, termasuk faktor hormonal, distribusi lemak tubuh, dan respons imun, di mana dalam penelitian mengenai hubungan CRP dengan nefropati diabetik, jenis kelamin menjadi variabel penting yang diperhitungkan dalam analisis data dan berkontribusi terhadap progresi nefropati diabetik (Tang *et al.*, 2022).

4. Patofisiologi Nefropati Diabetik

Hiperglikemia kronis pada penderita diabetes melitus berperan penting dalam memicu respon inflamasi sistemik yang berkontribusi pada terjadinya nefropati diabetik. Mekanisme ini diawali dengan akumulasi produk akhir glikasi, aktivasi protein kinase C, dan peningkatan produksi *reactive oxygen*

species (ROS). Kondisi tersebut mengaktifkan jalur transkripsi NF- κ B yang selanjutnya meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan *interleukin-1 β* (IL-1 β). Sitokin-sitokin ini kemudian menstimulasi hati untuk menghasilkan CRP dalam jumlah tinggi, sehingga CRP meningkat dalam sirkulasi sebagai penanda inflamasi subklinis pada pasien diabetes (Samsu, 2021).

5. Manifestasi Klinis

Nefropati diabetik adalah komplikasi kronis yang umum pada pasien diabetes melitus terutama tipe 2, yang disebabkan oleh kerusakan progresif glomerulus akibat hiperglikemia kronis, hipertensi, dan faktor risiko lainnya. Gejala berkembang perlahan dan penting dikenali sejak dini sebagai indikator awal gangguan fungsi ginjal (Pratama Putri *et al.*, 2025).

a. Mikroalbuminuria

Mikroalbuminuria adalah gejala awal yang paling umum pada nefropati diabetik, ditandai oleh ekskresi albumin urin 30–300 mg/24 jam. Pada tahap ini, pasien biasanya asimtomatik sehingga deteksi hanya melalui pemeriksaan laboratorium urin. (Mentari, Atfal & Aini, 2023)

b. Penurunan Fungsi Ginjal (Laju Filtrasi Glomerulus / eGFR menurun

Penurunan laju filtrasi glomerulus menandakan gangguan signifikan pada fungsi ginjal, meskipun kadar albumin urin masih normal atau sedikit meningkat. Laju filtrasi glomerulus menjadi parameter penting untuk menilai derajat nefropati diabetik, sehingga pemeriksaan rutin diperlukan karena beberapa pasien dapat mengalami penurunan fungsi ginjal tanpa gejala atau proteinuria berat. (Pratama Putri *et al.*, 2025).

c. Albuminuria Berat (Makroalbuminuria)

Mikroalbuminuria dapat berkembang menjadi makroalbuminuria dengan ekskresi protein >300 mg/24 jam, menandakan kerusakan struktural glomerulus yang lebih lanjut. Pada tahap ini, urin sering tampak berbusa, dan makroalbuminuria menjadi salah satu kriteria diagnosis gagal ginjal kronis lanjut yang berkaitan dengan peningkatan risiko progresi ke gagal ginjal stadium akhir (Hu *et al.*, 2023).

d. Hipertensi

Hipertensi umum terjadi pada pasien dengan nefropati diabetik dan dapat berperan sebagai penyebab maupun akibat kerusakan ginjal. Tekanan darah yang terus meningkat akan menambah tekanan intraglomerulus, sehingga mempercepat kerusakan sel ginjal dan memperburuk perkembangan nefropati (Pratama Putri *et al.*, 2025).

e. Edema (Pembengkakan)

Edema merupakan manifestasi klinis pada nefropati diabetik stadium lanjut yang muncul akibat retensi cairan tubuh karena penurunan kemampuan ginjal mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit serta hipoalbuminemia. Edema paling sering terlihat pada ekstremitas bawah, seperti tungkai dan pergelangan kaki, serta dapat muncul di wajah terutama pada pagi hari. Kondisi ini menandakan kerusakan ginjal yang telah progresif (Rizky, 2023).

f. Anemia

Anemia merupakan komplikasi hematologis yang sering terjadi pada pasien nefropati diabetik akibat penurunan produksi eritropoietin oleh ginjal yang rusak, sehingga sintesis sel darah merah di sumsum tulang menurun (Ariza, Ferdhyanti & Ikhsan, 2022).

g. Gejala Sistemik Lainnya

Gejala sistemik lainnya yang sering ditemukan pada pasien nefropati diabetik terutama pada tahap lanjut, meliputi kelelahan yang berkepanjangan, penurunan nafsu makan, mual dan muntah, kulit gatal (pruritus) serta perubahan volume urin (baik peningkatan maupun penurunan). Gejala-gejala ini berkaitan dengan menurunnya fungsi ekskretoris dan metabolik ginjal yang menyebabkan penumpukan toksin dalam tubuh (Rizky, 2023).

C. *High Sensitivity C-Reactive Protein (CRP)*

1. Definisi *High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)*

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) adalah protein fase akut yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap proses inflamasi sistemik. Pemeriksaan hs-CRP diukur menggunakan metode pemeriksaan dengan

sensitivitas tinggi yang memungkinkan pendeteksian kadar *C-Reactive Protein* pada konsentrasi yang sangat rendah dalam darah. Berbeda dengan pemeriksaan CRP konvensional, pemeriksaan hs-CRP mampu mendeteksi peningkatan kecil CRP dalam rentang nilai normal, sehingga dapat menggambarkan adanya inflamasi sistemik ringan atau subklinis. Produksi hs-CRP terutama dipicu oleh peningkatan sitokin proinflamasi, khususnya interleukin-6 (IL-6), yang berperan dalam mengatur respons fase akut di hati.

Secara biologis, hs-CRP bersifat nonspesifik karena kadarnya dapat meningkat pada berbagai kondisi inflamasi, baik inflamasi akut maupun kronis. Peningkatan hs-CRP mencerminkan aktivasi proses inflamasi yang sedang berlangsung di dalam tubuh, tanpa menunjukkan lokasi atau penyebab inflamasi secara spesifik. Dengan sensitivitasnya yang tinggi terhadap perubahan kadar CRP, hs-CRP digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik yang lebih akurat dibandingkan CRP biasa, terutama untuk mendeteksi inflamasi tingkat rendah yang tidak terdeteksi secara klinis. Hs-CRP didefinisikan sebagai biomarker inflamasi sensitif yang menggambarkan respons fase akut tubuh terhadap rangsangan inflamasi (Nuriah, Iswanti & Pradipta, 2025).

2. Fungsi *High Sensitivity C-Reactive Protein*

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) merupakan parameter pemeriksaan laboratorium yang digunakan sebagai penanda terjadinya inflamasi atau infeksi dan diproduksi oleh organ hati. hs-CRP berfungsi sebagai biomarker untuk mendeteksi peradangan akut, di mana peningkatan kadar hs-CRP mencerminkan adanya proses inflamasi yang signifikan dalam tubuh. Pemeriksaan hs-CRP dapat membantu mengidentifikasi adanya kelainan fisiologis melalui proses diagnosis dan pendeteksian dini terhadap respons inflamasi. Peningkatan produksi hs-CRP oleh hati merupakan respons terhadap berbagai kondisi, antara lain infeksi, cedera jaringan, dan proses inflamasi. Adanya peradangan akan merangsang hati untuk meningkatkan sintesis hs-CRP, sehingga protein ini digolongkan sebagai salah satu protein fase akut.

Pemeriksaan hs-CRP digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis inflamasi atau infeksi, meskipun hasil pemeriksaan ini tidak dapat menentukan penyebab maupun lokasi terjadinya peradangan secara spesifik. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan penunjang tambahan, seperti pemeriksaan darah lengkap, analisis urin, pemeriksaan antibodi, serta pemeriksaan radiologi, guna memastikan diagnosis secara menyeluruh. Selain berperan dalam diagnosis, pemeriksaan hs-CRP juga digunakan untuk memantau tingkat inflamasi selama proses pengobatan, sehingga dapat memberikan gambaran mengenai respons tubuh terhadap terapi yang diberikan (Oktaria & Gunawan, 2024).

3. Pemeriksaan *High Sensitivity C-Reactive Protein*

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu protein fase akut yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap proses inflamasi sistemik. Peningkatan kadar CRP mencerminkan adanya aktivasi sistem imun dan inflamasi, yang berperan penting dalam patogenesis berbagai komplikasi kronik pada diabetes melitus, termasuk nefropati diabetik. Pemeriksaan CRP dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu metode konvensional (*conventional CRP*) dan metode sensitivitas tinggi (*high-sensitivity CRP* atau *hs-CRP*). Keduanya mengukur protein yang sama, namun hs-CRP memiliki kemampuan mendeteksi kadar CRP yang lebih rendah (<10 mg/L) sehingga lebih sensitif dalam menilai inflamasi ringan atau subklinis yang tidak terdeteksi oleh metode konvensional (Banait *et al.*, 2022)

a. CRP Konvensional

CRP konvensional digunakan untuk mendeteksi inflamasi akut atau proses infeksi yang jelas secara klinis. Kadar CRP pada pasien penyakit tidak menular (PTM) di Indonesia menunjukkan rentang yang sangat luas, mulai dari 0.02mg/L hingga 199,4 mg/L. Nilai terendah ditemukan pada pasien infark miokard akut, sedangkan nilai tertinggi pada kanker kolorektal.

Interpretasinya:

- 1) Kadar < 10 mg/L menandakan kondisi normal tanpa inflamasi bermakna.

- 2) Kadar 10–50 mg/L menunjukkan adanya inflamasi sedang, misalnya pada penyakit kardiovaskular, cedera jaringan, atau infeksi ringan.
- 3) Kadar > 50 mg/L umumnya ditemukan pada infeksi berat, proses inflamasi sistemik, atau keganasan (Muhammad, Berhimpon & Rambert, 2022).

b. *High-Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP)

High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) mampu mendeteksi kadar CRP yang sangat rendah (< 1 mg/L), sehingga lebih tepat digunakan untuk menilai inflamasi tingkat rendah kronik yang berperan dalam patogenesis aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Kadar hs-CRP diklasifikasikan sebagai berikut:

- 1) < 1 mg/L = risiko rendah
- 2) 1–3 mg/L = risiko sedang
- 3) > 3 mg/L = risiko tinggi terhadap kejadian penyakit kardiovaskular (Muhammad, Berhimpon and Rambert, 2022)

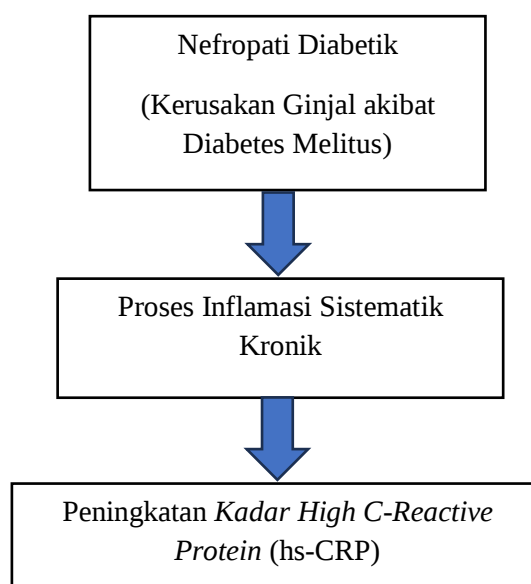
D. *High-Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) pada Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan komplikasi kronis diabetes mellitus yang melibatkan aktivasi jalur inflamasi akibat hiperglikemia yang menetap, yang memicu pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), stres oksidatif, serta aktivasi berbagai respons proinflamasi yang mempercepat kerusakan struktur ginjal, termasuk glomerulosklerosis dan fibrosis tubulointerstisial. AGEs dan faktor metabolik lainnya dalam lingkungan hiperglikemik mengaktifasi sel imun seperti makrofag dan limfosit, yang kemudian melepaskan sitokin proinflamasi, termasuk *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), serta merangsang aktivasi faktor transkripsi seperti NF- κ B yang berperan dalam memperkuat respons inflamasi lokal di jaringan ginjal. Sitokin IL-6 secara khusus juga merangsang hepatosit untuk meningkatkan produksi *C-reactive protein* (CRP), termasuk fraksi *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), sehingga kadar hs-CRP dalam sirkulasi meningkat sebagai manifestasi dari inflamasi kronis yang sedang berlangsung. Peningkatan kadar hs-CRP ini mencerminkan intensitas

inflamasi sistemik dan telah dikaitkan dengan peningkatan derajat kerusakan ginjal pada nefropati diabetik, sehingga hs-CRP berperan sebagai penanda inflamasi yang berkorelasi dengan risiko dan progresivitas nefropati diabetik pada pasien diabetes mellitus (Hou *et al.*, 2025).

Sejalan dengan mekanisme inflamasi tersebut, *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) banyak dikaji sebagai biomarker inflamasi yang berperan dalam patogenesis nefropati diabetik. Inflamasi kronis yang ditandai oleh peningkatan hs-CRP berkontribusi terhadap disfungsi endotel, peningkatan permeabilitas glomerular, serta kerusakan jaringan ginjal yang pada akhirnya mempercepat progresi penyakit ginjal diabetik. Bukti klinis dan epidemiologis menunjukkan bahwa kadar hs-CRP yang lebih tinggi secara konsisten berkaitan dengan peningkatan risiko nefropati diabetik, di mana meta-analisis terhadap 15 studi dengan lebih dari 16.000 subjek melaporkan bahwa kadar hs-CRP yang meningkat berhubungan dengan peningkatan odds nefropati diabetik sebesar sekitar 65 % dibandingkan kadar yang lebih rendah (OR = 1,65; 95 % CI 1,36–1,99; P = 0,002)(Bassami *et al.*, 2025). Temuan ini menunjukkan bahwa hs-CRP tidak hanya mencerminkan status inflamasi kronis pada diabetes mellitus, tetapi juga memiliki potensi aplikasi klinis sebagai indikator risiko serta alat penilaian progresivitas nefropati diabetik.

E. Kerangka Konsep



Gambar 1 Kerangka Konsep