

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Mellitus**

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolisme kronis dimana hormon insulin dalam tubuh tidak dapat lagi digunakan secara efektif untuk mengatur kadar gula darah sehingga menyebabkan kadar gula darah dalam tubuh meningkat (hiperglikemia). Penyakit diabetes melitus ini ditandai dengan tingginya kadar gula darah akibat rusaknya sel beta pankreas (tempat produksi insulin). (Febrinasari, 2020)

##### **2.1.1 Klasifikasi Diabetes Mellitus**

Menurut WHO, diabetes mellitus diklasifikasikan sebagai berikut :

a. **Diabetes Mellitus Tipe 1**

Ketika sel  $\beta$  pankreas memproduksi terlalu sedikit atau tidak sama sekali insulin, diabetes tipe 1 berkembang. Ini bisa bersifat autoimun atau idiopatik. Diabetes tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel  $\beta$  sehingga menyebabkan defisiensi insulin absolut. Penderita tipe 1 berkisar 5-10%.

b. **Diabetes Mellitus Tipe 2**

Diabetes melitus tipe 2 terjadi ketika tubuh masih memproduksi insulin, namun tidak cukup, atau ketika insulin tidak dapat bekerja maksimal. Kondisi pasien dengan tipe ini bervariasi dari resistensi insulin dengan defisiensi insulin relatif hingga defek sekresi insulin dominan dengan resistensi insulin. Diabetes tipe 2 sangat umum terjadi, sekitar 90-95%. (Riamah, 2022)

c. **Diabetes Mellitus Gestasional**

Diabetes gestasional adalah diagnosis diabetes yang terjadi pada wanita penderita diabetes dan gangguan toleransi glukosa atau yang pertama kali didiagnosis selama kehamilan. Diabetes gestasional biasanya terjadi pada 2 hingga 5% wanita hamil dan menghilang setelah kehamilan berakhir. Spesies ini lebih sering terjadi pada orang Amerika keturunan Afrika, Hispanik, penduduk asli Amerika, dan wanita dengan riwayat keluarga diabetes atau wanita dengan berat lahir 4 kg.

d. Diabetes Mellitus Tipe lainnya

Diabetes ini dapat disebabkan oleh defisiensi sel beta genetik, penyakit pankreas (seperti fibrosis kistik), atau kelainan akibat pengobatan. Cacat genetik pada sel beta dapat menyebabkan perkembangan diabetes. Beberapa hormon seperti hormon pertumbuhan, kortisol, glukagon dan adrenalin mempunyai efek antagonis atau menghambat insulin. Sekresi hormon ini secara berlebihan dapat menyebabkan diabetes. Selain itu, obat-obatan tertentu juga bisa menyebabkan diabetes. Jenis ini biasanya hanya menyumbang sekitar 1-2% (Maria, 2021).

### 2.1.2 Etiologi

Menurut Anugerah (2020) diabetes mellitus disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu:

a. Virus dan bakteri

Melalui mekanisme infeksi sitolitik sel beta, virus/bakteri dapat merusak sel dan juga merusak sel beta autoimun. Zat beracun yang dapat merusak sel beta secara langsung antara lain aloksan, *pirinuron* (suatu rodentisida), dan *stertozocting* (sejenis produk jamur). Zat lainnya adalah sianida yang diperoleh dari singkong..

b. Faktor genetik

Pakar kesehatan menyatakan bahwa diabetes merupakan penyakit yang berhubungan dengan kromosom seks. Biasanya, laki-laki terkena dampaknya dan perempuan bertanggung jawab atas gen yang diturunkan kepada anak-anak mereka.

c. *Glukotoksisitas*

Peningkatan kadar glukosa darah dalam jangka panjang menyebabkan peningkatan stres oksidatif, IL-1 $\beta$  dan NF- $\kappa$ B, yang menyebabkan peningkatan apoptosis sel beta.

d. *Lipotoksisitas*

Peningkatan asam lemak bebas, yang berasal dari jaringan adiposa selama proses lipolisis, dimetabolisme secara non-oksidatif menjadi ceramide, yang bersifat racun bagi sel beta hingga terjadi apoptosis.

e. Penumpukan *amyloid*

Dalam keadaan resistensi insulin, kadar gula darah meningkat akibat terhambatnya fungsi insulin. Oleh karena itu, sel beta meningkatkan sekresi insulin hingga menjadi jaringan amiloid dan menggantikan sel beta itu sendiri, hingga akhirnya jumlah sel beta di pulau Langerhans turun menjadi 50-60% dari jumlah normal.

f. Obesitas

Penyebab retensi urin pada diabetes sebenarnya belum sepenuhnya jelas, namun faktor tersebut memegang peranan besar. Obesitas terutama obesitas sentral (berbentuk apel), pola makan tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurang olah raga, faktor keturunan.

g. Efek *Inkretin*

*Inkretin* mempunyai efek langsung pada sel beta dengan meningkatkan proliferasi sel beta, meningkatkan sekresi insulin, dan mengurangi apoptosis sel beta.

h. *Pruritus*

Infeksi kulit terjadi karena infeksi bakteri dan jamur yang sering terjadi pada umumnya.

### 2.1.3 Patofisiologi

Diabetes adalah kelainan metabolisme heterogen secara genetis dan klinis yang bermanifestasi sebagai hilangnya toleransi karbohidrat. Peningkatan kadar gula darah disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh mengubah glukosa atau karbohidrat menjadi energi. Kurangnya produksi insulin dalam tubuh disebabkan karena insulin yang diproduksi tidak mencukupi atau glukosa yang dihasilkan tidak dapat digunakan sebagai energi dan malah terkonsentrasi di aliran darah. Kondisi ini dapat merusak berbagai jaringan tubuh. Dalam perkembangan klinis, diabetes ditandai dengan hiperglikemia puasa, aterosklerosis, mikroangiopati, dan neuropati. Manifestasi klinis hiperglikemia biasanya terjadi bertahun-tahun sebelum munculnya kelainan klinis penyakit pembuluh darah. Namun, pasien dengan intoleransi glukosa ringan dapat mengalami kelainan klinis penyakit pembuluh darah yang parah. (Sugianto, 2016)

### 2.1.4 Gejala

Gejala pada penderita diabetes mellitus dibedakan menjadi 2, yaitu :

a. Gejala akut

Gejala akut adalah gejala klinis yang muncul secara tiba-tiba pada tahap awal penyakit. Pada penderita diabetes, gejala akut dijadikan kriteria untuk mendeteksi diabetes. Diantaranya adalah sering buang air kecil terutama pada malam hari (poliuria), sering lapar (polifagia), dan rasa haus ringan (polidipsia).

b. Gejala kronis

Beberapa penderita diabetes pada awalnya tidak menunjukkan gejala akut namun segera mengalami gejala kronis. Gejala kronis biasanya baru muncul beberapa bulan atau tahun setelah sakit. Gejala kronis yang sering dialami penderita diabetes antara lain penurunan berat badan secara drastis tanpa sebab yang jelas, rasa kesemutan, pandangan kabur, dan gatal pada area kemaluan. (Bumi Medika, 2017)

### 2.1.5 Diagnosis

Seseorang dikatakan menderita diabetes ketika kadar gula darah lebih besar dari 140 mg/dL dalam 2 sampai 3 kali pengulangan cek darah di laboratorium atau nilai HbA1c-nya di atas 6,5%. Berikut kriteria seseorang dikatakan menderita diabetes menurut WHO yang disajikan dalam tabel 2.1 (Sunardi, 2022).

**Tabel 2.1.** Kriteria Diagnostik Diabetes (menurut WHO)

	<b>HbA1c (%)</b>	<b>GDP (mg/dL)</b>	<b>GDP2JPP (mg/dL)</b>
<b>Diabetes</b>	> 6,5	> 126	> 200
<b>Prediabetes</b>	5,7 – 6,4	100 – 125	140 – 199
<b>Normal</b>	< 5,7	< 100	< 140

### 2.1.6 Komplikasi

Komplikasi diabetes mellitus dibagi menjadi 2, yaitu komplikasi akut (jangka pendek) dan kronik (jangka panjang).

a) Komplikasi Akut

- Hipoglikemia

Hipoglikemia adalah suatu kondisi dimana kadar gula darah turun drastis akibat terlalu banyak insulin dalam tubuh. Kadar gula darah yang rendah dapat menyebabkan pingsan, kejang, bahkan koma.

- KAD (*Ketoadidosis Diabetik*)

Ketoadidosis diabetik adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh tingginya kadar gula darah. Kondisi ini dapat menyebabkan penumpukan asam berbahaya dalam darah, yang dapat menyebabkan dehidrasi, koma, sesak napas, dan bahkan kematian.

- HHS (*Hyperosmolar Hyperglycemic State*)

Kondisi ini disebabkan oleh peningkatan kadar gula darah yang sangat besar dalam jangka waktu tertentu. Angka kematian akibat kondisi ini adalah 20%.

b) Komplikasi Kronis

- Retinopati Diabetik

Kadar gula darah yang tinggi dapat merusak pembuluh darah di retina dan berpotensi menyebabkan kebutaan.

- Nefropati Diabetik

Kondisi ini bisa menyebabkan gagal ginjal bahkan kematian jika tidak ditangani dengan baik.

- Neuropati Diabetik

Kondisi ini terjadi karena rusaknya saraf, baik secara langsung akibat tingginya kadar gula darah, maupun berkurangnya aliran darah ke saraf. Kerusakan saraf ini dapat mempengaruhi saluran pencernaan atau disebut dengan gastroparesis. Kerusakan saraf ini bahkan bisa berujung pada disfungsi ereksi atau impotensi pada pria.

- Masalah Kaki dan Kulit

Kadar gula darah yang tinggi mendorong pertumbuhan bakteri dan jamur. Selain itu, diabetes juga mengakibatkan berkurangnya kemampuan tubuh untuk menyembuhkan dirinya sendiri. Luka pada

kaki penderita diabetes jika tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan infeksi penyebab gangren dan tukak diabetik.

- Penyakit Kardiovaskular

Komplikasi yang menyerang jantung dan pembuluh darah antara lain penyakit jantung, stroke, serangan jantung, dan penyempitan pembuluh darah (aterosklerosis). (Febrinasari dkk, 2020)

## **2.2 *Aspergillus sp***

*Aspergillus* adalah jamur yang dapat tumbuh dimana saja: di tanah, air, udara, dan bahan organik yang membusuk. Secara umum, hanya ada empat spesies jamur *Aspergillus* penyebab penyakit, yaitu *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, dan *Aspergillus flavus*. Infeksi jamur *Aspergillus* biasanya terjadi melalui udara ketika seseorang menghirup spora yang tersebar di udara. (Rittenhouse-Olson & De Nardin, 2017).

### **2.2.1 Morfologi**

*Aspergillus sp* mempunyai koloni yang biasanya tumbuh dengan cepat; warnanya berkisar dari putih, kuning, coklat-kuning, coklat sampai hitam atau nuansa hijau; Biasanya terdiri dari konidia tegak yang terasa kokoh. Konidia berbentuk uniseluler, berdinding halus atau kasar, hialin atau berpigmen, dan membentuk rantai kering panjang yang dapat terpisah atau dikumpulkan dalam kolom kompak. Beberapa spesies dapat membentuk sel sklerotia. (Kidd dkk, 2016).

### **2.2.2 Taksonomi**

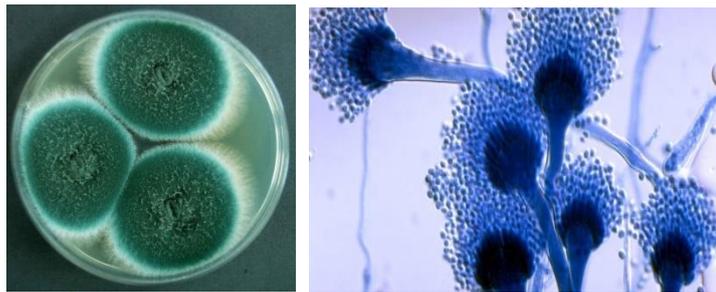
*Aspergillus* adalah genus dengan beberapa ratus spesies jamur yang terdapat di seluruh dunia. *Aspergillus* pertama kali ditemukan pada tahun 1729 oleh pendeta dan ahli biologi Italia Pier Antonio Micheli. Saat Micheli mengamati jamur itu di bawah mikroskop, bentuknya mengingatkannya pada *aspergillum* (alat untuk memercikkan air suci) dari bahasa Latin *spargere* (memercikan). *Aspergillum* adalah struktur sporulasi aseksual yang umum pada semua spesies *Aspergillus*. (Muliani & Srimurni, 2022).

Nomenklatur ilmiah jamur *Aspergillus sp* menurut Jawezt (2021) adalah sebagai berikut :

Kingdom : *Fungi*  
Divisi : *Ascomycota*  
Kelas : *Eurotiomycetes*  
Ordo : *Eurotiales*  
Famili : *Trichocomaceae*  
Genus : *Aspergillus*  
Spesies : *Aspergillus fumigatus*  
*Aspergillus flavus*  
*Aspergillus niger*

a) *Aspergillus fumigatus*

*Aspergillus fumigatus* merupakan jamur saprotrofik yang hidup di dalam tanah melalui bahan organik yang membusuk. Koloni *Aspergillus fumigatus* mempunyai ciri-ciri makroskopis yaitu warna koloni hijau dan warna pembalikan koloni putih, bentuk koloni bulat dengan tepi koloni rata, serta tekstur koloni rata dan seperti beludru. Pengamatan mikroskopis menunjukkan hifa bersepta, bentuk konidia bulat, bahkan ada yang setengah lingkaran dan berwarna hijau, berdinding kasar, vesikel berbentuk gada dan konidiofor tunggal. (Fathoni dkk, 2017)



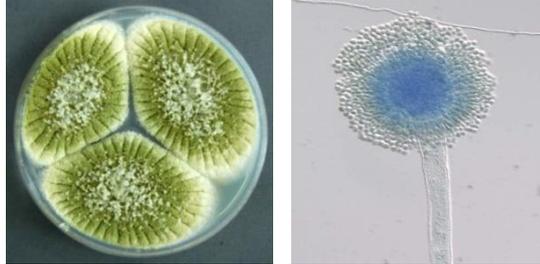
**Gambar 2.1** *Aspergillus fumigatus*

Sumber: Putri, 2018

b) *Aspergillus flavus*

*Aspergillus flavus* merupakan jamur saprofit yang dapat ditemukan di tempat seperti tanah dan luar ruangan, serta pada bahan makanan tertentu seperti kacang tanah. *Aspergillus flavus* dapat tumbuh pada suhu 10° - 40°C, pH 5 - 8 dan kelembaban 80% - 90%. Spora *Aspergillus flavus* yang

tersebar di udara dapat mengkontaminasi bahan makanan. *Aspergillus flavus* mempunyai ciri-ciri koloni berbentuk bulat dan berwarna hijau kekuningan serta tekstur koloni halus seperti kapas.

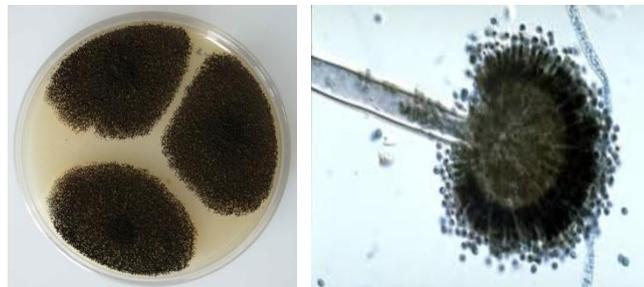


**Gambar 2.2** *Aspergillus flavus*

Sumber: Putri, 2018

c) *Aspergillus niger*

*Aspergillus niger* hidup di lingkungan yang memiliki cukup oksigen karena sifatnya yang aerobik, pH yang dibutuhkan untuk tumbuh yaitu 2 – 8,5. *Aspergillus niger* memiliki ciri berbentuk halus dan berwarna hitam, panjang konidiofor 400 – 3000  $\mu\text{m}$ , vesikel bulat dengan diameter sekitar 30 – 75  $\mu\text{m}$ . *Aspergillus niger* ini banyak ditemukan pada ikan yang terisolasi. (Yanuhar & Caesar, 2020)



**Gambar 2.3** *Aspergillus niger*

Sumber: Putri, 2018

### 2.2.3 Komplikasi

a) *Non-Invasif Aspergillosis*

- *Allergik Bronchopulmonary Aspergillosis*

Ini adalah alergi kronis akibat kolonisasi *Aspergillus*. Kriteria diagnostik khusus adalah: 1) obstruksi bronkus episodik (asma); 2) eosinofilia perifer; 3) respon tes kulit cepat terhadap antigen *Aspergillus*; 4) adanya antibodi terhadap *Aspergillus*; 5) peningkatan kadar IgE serum; 6) Riwayat infiltrat paru atau ada; 7) Adanya

bronkiektasis sentral. Gejala umum berupa demam, asma dengan perbaikan klinis lambat, batuk produktif, malaise, dan penurunan berat badan.

- *Pulmonary Aspergilloma*

Aspergilloma (bola jamur) adalah suatu massa padat tak berbentuk akibat penimbunan hifa *Aspergillus*, sisa-sisa seluler dan fibrin, yang dapat ditemukan pada sisa-sisa rongga paru akibat tuberkulosis, sarkoidosis, bronkiektasis, pneumokoniosis atau ankylosing spondylitis. Gejala aspergilloma yang paling umum adalah batuk darah (hemoptisis), yang dapat mengancam jiwa. Organ yang paling sering terkena aspergilloma adalah paru-paru. Aspergilloma juga dapat berkembang di organ lain seperti otak atau ginjal, yang biasanya terjadi pada orang dengan imunitas lemah (defisiensi imun, seperti diabetes). Aspergilloma juga dapat berkembang di rongga tubuh seperti tulang sphenoid atau sinus paranasal, saluran telinga, dan katup jantung.

*b) Invasif – Aspergillosis*

Kondisi ini biasanya didiagnosis secara klinis pada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah, seperti setelah transplantasi sumsum tulang, dengan jumlah sel darah putih yang rendah setelah pengobatan kanker, AIDS, atau luka bakar parah. Pasien dengan aspergillosis invasif biasanya mengalami demam dan gejala paru (batuk, nyeri atau rasa tidak nyaman di dada, atau sesak napas) yang tidak merespons antibiotik standar (Joegijantoro, 2019).

#### **2.2.4 Pemeriksaan Laboratorium**

a) Pemeriksaan Langsung

Pemeriksaan klinis langsung dilakukan dengan KOH 10% untuk mendeteksi hifa hialin berseptasi spesies *Aspergillus*. Pemeriksaan langsung dengan larutan KOH dapat berhasil jika jumlah jamur cukup banyak. Kelebihan penelitian ini adalah dapat dilakukan secara sederhana dan dapat dilihat hubungan antara jumlah dan bentuk jamur dengan reaksi jaringan (Mutiawati, 2016).

b) Kultur jamur

Pemeriksaan kultur dilakukan dengan cara menumbuhkan kultur pada Sabouraud dextrose agar (SDA). Metode kultur pada media SDA dapat memberikan hasil yang akurat dan membantu mendiagnosis jamur penyebab infeksi. Spesies *Aspergillus* patogen umumnya dapat ditumbuhkan dengan mudah dan relatif cepat pada media mikologi. Bahan diinokulasi antibiotik pada media SDA pada suhu 25°C dan 37°C. (Mayumi dkk, 2023).