

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes mellitus

1. Definisi *Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan produksi atau fungsi insulin, atau keduanya. DM dapat menimbulkan komplikasi akut maupun kronis, termasuk neuropati diabetik, dan berisiko meningkatkan mortalitas. Kepatuhan pasien terhadap terapi jangka panjang sangat penting, namun masih rendah terutama di negara berkembang, yang berkontribusi pada peningkatan kasus penyakit tidak menular. Di Indonesia, prevalensi tertinggi terdapat pada kelompok usia 55–64 tahun (6,3%) dan 65–74 tahun (6,03%).

2. Pengertian Kadar Glukosa Darah

Kadar glukosa darah adalah jumlah glukosa yang terdapat di dalam darah dan digunakan tubuh sebagai sumber energi utama. Glukosa berasal dari makanan yang mengandung karbohidrat, kemudian diserap di usus dan diedarkan melalui aliran darah ke seluruh tubuh. Pengaturan kadar glukosa darah dilakukan oleh hormon insulin yang diproduksi oleh sel β pankreas. Insulin berfungsi membantu glukosa masuk ke dalam sel untuk digunakan sebagai energi atau disimpan sebagai cadangan energi.

Apabila produksi insulin terganggu atau kerja insulin menurun, maka kadar glukosa darah akan meningkat dan menyebabkan hiperglikemia yang merupakan tanda utama diabetes mellitus. Hiperglikemia kronis dapat menimbulkan berbagai komplikasi, baik mikrovaskular maupun makrovaskular, termasuk neuropati diabetik.

Pemeriksaan kadar glukosa darah dilakukan untuk menilai keadaan metabolisme glukosa dalam tubuh serta membantu menegaskan diagnosis diabetes mellitus maupun prediabetes. Pemeriksaan ini juga digunakan untuk memantau keberhasilan terapi dan pengendalian gula darah pada pasien diabetes mellitus. (*CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS*, 2020)

3. Jenis Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah

Pemeriksaan kadar glukosa darah yang umum digunakan meliputi:

a. Glukosa Darah Puasa (GDP)

Pemeriksaan glukosa darah puasa dilakukan setelah pasien berpuasa selama minimal 8 jam. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui kadar glukosa dasar dalam tubuh tanpa dipengaruhi asupan makanan. GDP sering digunakan sebagai pemeriksaan utama dalam skrining dan diagnosis diabetes mellitus.

b. Glukosa Darah Sewaktu (GDS)

Glukosa darah sewaktu adalah pemeriksaan kadar glukosa darah yang dilakukan tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Pemeriksaan ini digunakan untuk menilai kadar glukosa darah secara cepat, terutama pada pasien yang menunjukkan gejala klasik diabetes seperti poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan.

c. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Tes toleransi glukosa oral dilakukan dengan mengukur kadar glukosa darah setelah pasien mengonsumsi larutan glukosa standar sebanyak 75 gram. Pemeriksaan dilakukan 2 jam setelah pemberian glukosa untuk menilai kemampuan tubuh dalam mengontrol kadar gula darah. TTGO sering digunakan untuk mendeteksi prediabetes dan diabetes mellitus yang belum teridentifikasi melalui pemeriksaan rutin.

d. Hemoglobin A1c (HbA1c)

HbA1c merupakan pemeriksaan yang menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah selama 2–3 bulan terakhir. Pemeriksaan ini digunakan untuk diagnosis diabetes mellitus sekaligus evaluasi pengendalian gula darah jangka panjang pada pasien diabetes. Nilai HbA1c yang tinggi menunjukkan kontrol glukosa darah yang buruk.

4. Klasifikasi Kadar Glukosa Darah

Berdasarkan pedoman *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2025, klasifikasi kadar glukosa darah dibagi menjadi normal, prediabetes, dan diabetes mellitus sebagai berikut:

Pemeriksaan	Normal	Prediabetes	Diabetes Mellitus
Glukosa Darah Puasa	< 100 mg/dL	100–125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
TTGO 2 jam	< 140 mg/dL	140–199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
HbA1c	< 5,7%	5,7–6,4%	≥ 6,5%
Glukosa Darah Sewaktu	< 200 mg/dL	—	≥ 200 mg/dL disertai gejala klasik

5. Penjelasan Klasifikasi Kadar Glukosa Darah

a. Kadar Glukosa Darah Normal

Kadar glukosa darah normal menunjukkan bahwa tubuh masih mampu mempertahankan keseimbangan glukosa melalui kerja insulin yang optimal. Pada kondisi ini, glukosa dapat masuk ke dalam sel dan digunakan sebagai sumber energi secara normal.

Nilai normal meliputi:

- 1) GDP < 100 mg/dL
- 2) HbA1c < 5,7%

Meskipun demikian, pada pasien diabetes mellitus yang menjalani terapi rutin, kadar glukosa darah dapat kembali berada dalam rentang normal akibat keberhasilan pengobatan, pengaturan pola makan, olahraga, dan kepatuhan kontrol kesehatan. Oleh karena itu, hasil glukosa darah normal tidak selalu menunjukkan seseorang bebas dari diabetes mellitus, tetapi dapat mencerminkan pengendalian gula darah yang baik.

b. Prediabetes

Prediabetes adalah kondisi ketika kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal tetapi belum memenuhi kriteria diabetes mellitus. Kondisi ini merupakan tahap awal gangguan metabolisme glukosa dan menjadi faktor risiko berkembangnya diabetes mellitus tipe 2.

Kriteria prediabetes meliputi:

- 1) GDP 100–125 mg/dL
- 2) HbA1c 5,7–6,4%
- 3) TTGO 140–199 mg/dL

Pada kondisi prediabetes mulai terjadi resistensi insulin, yaitu keadaan ketika insulin tidak bekerja secara optimal sehingga glukosa sulit masuk ke dalam sel. Akibatnya, kadar glukosa darah meningkat secara perlahan. Prediabetes dapat dicegah berkembang menjadi diabetes melalui perubahan gaya hidup seperti pengaturan pola makan sehat, aktivitas fisik rutin, penurunan berat badan, dan pemeriksaan kesehatan secara berkala.

c. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau keduanya. Pada kondisi ini, kadar glukosa darah meningkat secara terus-menerus sehingga dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ tubuh.

Kriteria diabetes mellitus meliputi:

- 1) GDP $\geq$ 126 mg/dL
- 2) HbA1c $\geq$ 6,5%
- 3) TTGO $\geq$ 200 mg/dL
- 4) GDS $\geq$ 200 mg/dL disertai gejala klasik diabetes

Hiperglikemia kronis pada diabetes mellitus dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti neuropati diabetik, nefropati diabetik, retinopati diabetik, penyakit jantung, dan stroke. Oleh karena itu, pengendalian kadar glukosa darah sangat penting untuk mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang. (Care & Suppl, 2025)

6. Klasifikasi Diabetes mellitus

American Diabetes Assosiation/World Health Organization mengklasifikasikan 4 macam penyakit diabetes mellitus berdasarkan penyebabnya, yaitu:(Ricixa, 2023)

a. *Diabetes mellitus* Tipe 1

Diabetes tipe 1 adalah diabetes insulin-dependent yang biasanya muncul pada usia muda, tetapi bisa juga pada orang dewasa. Penyakit ini disebabkan kerusakan autoimun atau infeksi virus yang menghancurkan sel β pankreas secara menyeluruh. Akibatnya, pankreas tidak dapat memproduksi insulin sama sekali. Penderita harus menerima insulin dari luar untuk bertahan hidup. Diabetes tipe 1 ditandai oleh onset yang relatif cepat dan sering muncul gejala klasik hiperglikemia (Ricixa, 2023)

b. *Diabetes mellitus* Tipe II

Dalam kutipan Suryati 2021, *Diabetes mellitus* tipe 2 adalah Ditandai oleh resistensi insulin dan/atau gangguan sekresi insulin, terutama di hati dan otot. Pada awalnya, sel β pankreas masih mampu mengimbangi resistensi insulin sehingga gula darah tetap normal atau sedikit meningkat. Seiring waktu, produksi insulin tidak cukup untuk mengatasi resistensi, menyebabkan hiperglikemia kronis. Tipe ini paling umum ($\pm 90\%$ kasus), terkait obesitas, faktor genetik, dan gaya hidup. Hiperglikemia kronis akan merusak sel β lebih lanjut, memperburuk resistensi insulin, dan memperparah kondisi diabetes.

c. *Diabetes mellitus* Gestasional (*Diabetes mellitus* pada Kehamilan)

Terjadi pada wanita hamil yang sebelumnya tidak memiliki diabetes, tetapi menunjukkan kadar gula darah tinggi selama kehamilan. Biasanya muncul pada usia kehamilan ≥ 24 minggu dan sering hilang setelah persalinan. Sekitar separuh kasus dapat muncul kembali di kemudian hari, sehingga pemantauan pasca-kehamilan sangat penting. DMG dapat meningkatkan risiko komplikasi pada ibu dan janin jika tidak ditangani.

d. *Diabetes mellitus* Lainnya

Mencakup diabetes akibat kelainan genetik sel β pankreas atau fungsi insulin, gangguan pankreas, gangguan endokrin, infeksi, obat-obatan, serta bentuk langka lainnya. Penyebabnya spesifik dan berbeda dari tipe 1, tipe 2, atau gestasional. Jenis ini jarang terjadi, namun penting diketahui karena memerlukan penanganan khusus.

7. Pathofisiologi

a. Diabetes Tipe1

Pada diabetes tipe 1, sel β pankreas rusak akibat proses autoimun, sehingga tubuh tidak mampu memproduksi insulin. Glukosa dari makanan tetap berada dalam darah dan tidak tersimpan di hati, menyebabkan hiperglikemia. Jika kadar glukosa sangat tinggi, ginjal gagal menyerap kembali glukosa, sehingga muncul di urin. Pemecahan lemak meningkat, menghasilkan badan keton, yang dapat menimbulkan ketoasidosis. Terapi meliputi pemberian insulin, cairan, elektrolit, diet seimbang, olahraga, dan pemantauan rutin kadar gula darah.

b. Diabetes Tipe2

Ditandai oleh resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Insulin menjadi kurang efektif dalam merangsang pengambilan glukosa oleh sel, sehingga kadar glukosa meningkat bila sel β pankreas tidak mampu memenuhi kebutuhan insulin. Berbeda dengan tipe 1, masih terdapat cukup insulin untuk mencegah ketoasidosis, namun komplikasi akut lain, seperti Sindrom Hiperglikemik Hiperosmolar Non-Ketotik (HHNK), dapat terjadi. Diabetes tipe 2 berkembang perlahan, sehingga sering tidak terdeteksi hingga muncul gejala ringan seperti mudah lelah, sering buang air kecil, haus berlebihan, luka sulit sembuh, infeksi, atau penglihatan kabur.

8. Komplikasi Kronis

Diabetes memengaruhi berbagai organ melalui komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. *Neuropati Diabetik* adalah komplikasi mikrovaskuler yang umum, terutama pada kaki, akibat kerusakan saraf oleh hiperglikemia kronis. Gejalanya meliputi kesemutan, mati rasa, sensasi tersengat listrik, dan penurunan fungsi anggota gerak, yang dapat meningkatkan risiko luka, amputasi, gangguan berkemih, gangguan keseimbangan, serta impotensi pada pria. Pengendalian kadar gula darah merupakan cara paling efektif untuk mencegah dan memperlambat perkembangan neuropati (Ricixa, 2023)

Salah satu komplikasi kronis yang paling sering ditemukan dan berhubungan erat dengan proses inflamasi sistemik pada *Diabetes mellitus* adalah *Neuropati Diabetik*, yang akan dibahas pada subbab berikut.

B. Neuropati Diabetik

1. Definisi *Neuropati Diabetik*

Neuropati diabetik (ND) adalah komplikasi saraf yang sering terjadi pada penderita diabetes. Menurut *International Diabetes Federation*, 382 juta orang di dunia menderita diabetes, salah satu penyebab utama neuropati. Bentuk klinis paling umum adalah *polineuropati distal simetris (PNDS)*, yang ditemukan pada >90% pasien. PNDS biasanya dimulai di jari-jari kaki dan daerah distal kaki, berkembang perlahan ke arah proksimal, dan ditandai dengan kehilangan serat saraf somatik dan otonom. Komplikasi klinis utama meliputi luka pada kaki dan nyeri neuropatik, yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas.

Neuropati diabetik mencakup disfungsi saraf sensorimotor perifer dan saraf otonom. Gejalanya bervariasi, termasuk sensasi terbakar, ditusuk, kesemutan, mati rasa, serta sensasi panas, dingin, atau gatal, biasanya mulai dari distal ke proksimal. Diagnosis ND bersifat eksklusif, yang mensyaratkan pengecualian penyebab neuropati lain, seperti konsumsi alkohol, defisiensi vitamin B12, kemoterapi neurotoksik,

hipotiroidisme, penyakit ginjal, infeksi HIV, neuropati inflamasi kronis, neuropati genetik, dan vaskulitis (Rachmantoko *et al.*, 2021)

2. Epidemiologi

Nyeri Neuropati kronis memengaruhi 13–26% pasien diabetes dan berdampak signifikan pada kualitas hidup, termasuk gangguan tidur, aktivitas sehari-hari, dan kesejahteraan psikologis. Sebuah studi di Augsburg, Jerman, melaporkan prevalensi polineuropati nyeri sebesar 13,3% pada penderita diabetes, 8,7% pada gangguan toleransi glukosa, 4,2% pada gangguan glukosa puasa, dan 1,2% pada individu dengan toleransi glukosa normal. Faktor yang berhubungan signifikan dengan nyeri neuropatik diabetik (DPN) antara lain usia, indeks massa tubuh, dan penyakit arteri perifer (Rachmantoko *et al.*, 2021)

3. Faktor Resiko

Faktor utama risiko neuropati diabetik meliputi lama menderita diabetes dan kadar HbA1c, indikator rata-rata glukosa darah. Pada diabetes tipe 2, resistensi insulin, hipertensi, dan obesitas juga berperan, sedangkan komponen sindrom metabolik (hipertrigliseridemia, hipertensi, obesitas, HDL rendah) berkaitan konsisten dengan neuropati. Faktor independen lain termasuk merokok, konsumsi alkohol berlebihan, usia, serta faktor genetik, terutama polimorfisme ACE dan MTHFR. Peran genetika masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami pengaruhnya terhadap perkembangan neuropati (Rachmantoko *et al.*, 2021)

4. Manifestasi Klinik

Pasien dengan *Neuropati Diabetik* nyeri umumnya mengeluhkan kesemutan, mati rasa, sensasi terbakar, dan nyeri tajam, yang terkadang menetap. Kondisi ini biasanya berupa neuropati sensorimotor distal simetris (*mixed sensorimotor*), dimulai dari ujung ekstremitas dengan pola “sarung tangan dan kaus kaki”, kemudian menyebar ke lengan atas, batang tubuh, hingga kepala. Terjadi gangguan sensasi sentuh, tekanan, getaran, dan proprioception. Gejala sering muncul di malam hari dan

berdampak pada mobilitas, pekerjaan, tidur, suasana hati, kepercayaan diri, hobi, dan interaksi social (Rachmantoko *et al.*, 2021)

5. Patofisiologi

Pada keadaan hiperglikemia jangka panjang, aktivasi sel-sel imun dan sel endotel memperbesar produksi sitokin yang bersifat proinflamasi, khususnya interleukin-6 (IL-6), yang memiliki peran krusial dalam menjaga inflamasi kronis yang berlangsung pada tingkat rendah. IL-6 mengaktifkan jalur pensinyalan di dalam sel seperti *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)* dan *nuclear factor kappa B (NF- κ B)*, sehingga merangsang respons inflamasi yang bersifat sistemik serta neuroinflamasi dalam jaringan saraf perifer.

Aktivasi jalur tersebut mengakibatkan disfungsi endotel, peningkatan kebocoran pembuluh darah, dan gangguan mikrosirkulasi saraf yang memperparah kerusakan akson serta mielin. Selain berkontribusi secara langsung terhadap inflamasi saraf, IL-6 juga merangsang hepatosit di organ hati untuk meningkatkan produksi *C-Reactive Protein (CRP)*, sehingga kadar *high-sensitivity CRP (hs-CRP)* mengalami peningkatan yang mencerminkan adanya inflamasi sistemik yang bersifat subklinis. Kenaikan hs-CRP menunjukkan adanya proses inflamasi yang terus berlangsung dan berkontribusi terhadap stres oksidatif, gangguan aliran darah saraf, serta perkembangan *Neuropati Diabetik* (Nashtahosseini *et al.*, 2025 & Panou *et al.*, 2025)

Interleukin-6 (IL-6) berperan sebagai mediator inflamasi utama yang menjembatani hiperglikemia kronik dengan terjadinya *Neuropati Diabetik* melalui mekanisme neuroinflamasi dan gangguan mikrosirkulasi saraf.

Neuropati Diabetik muncul akibat interaksi kompleks faktor metabolik, vaskular, imunologis, dan molekuler pada sistem saraf. Hiperglikemia kronis mengganggu keseimbangan sel saraf, aliran darah mikro, dan regulasi sistem imun, menyebabkan kerusakan struktur dan fungsi saraf perifer. Mekanisme utama meliputi disfungsi mikroperifer

yang mengurangi aliran darah ke saraf, akumulasi sorbitol dan produk glikasi yang merusak protein saraf, aktivasi jalur inflamasi via protein kinase C, serta stres oksidatif dan nitrosatif yang memperlambat konduksi saraf. Interaksi mekanisme ini menjelaskan patofisiologi neuropati, meskipun variasi gejala nyeri antar individu belum sepenuhnya dipahami (Rachmantoko *et al.*, 2021 & Sanada *et al.*, 2020)

6. Peran hs-CRP sebagai Biomarker Inflamasi Pendukung pada Neuropati Diabetik

Diagnosis *Neuropati Diabetik* secara klinis ditegakkan berdasarkan kombinasi anamnesis, pemeriksaan fisik neurologis, serta pemeriksaan penunjang seperti uji konduksi saraf. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, pemeriksaan biomarker inflamasi seperti *high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)* mulai digunakan sebagai parameter tambahan untuk mendukung penilaian *Neuropati Diabetik*. hs-CRP merupakan penanda inflamasi sistemik dengan sensitivitas tinggi yang mampu mendeteksi inflamasi kronis tingkat rendah (*low-grade inflammation*), suatu kondisi yang berperan penting dalam patogenesis neuropati diabetik. Pada pasien *Diabetes mellitus* tipe 2, hiperglikemia kronis memicu aktivasi sistem imun dan pelepasan sitokin proinflamasi, terutama interleukin-6 (IL-6), yang selanjutnya merangsang produksi CRP di hati.

C. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)

1. Definisi *high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)*

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) adalah bentuk pengukuran *C-reactive protein* yang memiliki sensitivitas tinggi untuk mendeteksi kadar CRP dalam konsentrasi rendah, sehingga dapat mengidentifikasi adanya inflamasi kronis tingkat rendah (*low-grade inflammation*) yang tidak terdeteksi oleh pemeriksaan CRP konvensional. hs-CRP diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi, terutama interleukin-6 (IL-6), yang meningkat pada keadaan inflamasi sistemik.

Sebagai biomarker inflamasi, hs-CRP telah digunakan secara luas untuk menilai risiko kejadian kardiovaskular dan kondisi inflamasi kronis lain, serta memberikan gambaran mengenai status inflamasi yang mendasari gangguan metabolik seperti diabetes melitus dan komplikasinya. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar hs-CRP berkorelasi dengan risiko komplikasi diabetes dan gangguan mikrovaskular, sehingga pemeriksaan hs-CRP sering dimanfaatkan dalam studi epidemiologis dan klinis untuk menggambarkan keadaan inflamasi pada populasi pasien tertentu, termasuk pasien neuropati diabetik (Nuriah *et al.*, n.d.)

2. Fungsi Fisiologis High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) pada Neuropati Diabetik

High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) adalah bentuk pengukuran *C-reactive protein* dengan sensitivitas tinggi yang diproduksi terutama oleh hepatosit (sel hati) sebagai respons terhadap sitokin proinflamasi, terutama interleukin-6 (IL-6) selama proses inflamasi akut maupun kronis. hs-CRP merupakan protein fase akut yang berperan dalam sistem imun bawaan, termasuk aktivasi jalur komplemen, promosi fagositosis debris seluler, dan modulasi respon sel imun terhadap cedera jaringan atau infeksi. Selain itu, hs-CRP juga terlibat dalam mekanisme patologis seperti fungsi endotel vaskular, di mana peningkatan hs-CRP dapat mempengaruhi pelepasan *nitric oxide (NO)* dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada endotel, sehingga berkontribusi terhadap disfungsi vaskular dalam kondisi inflamasi kronis seperti aterosklerosis dan gangguan metabolik. Dengan demikian, hs-CRP tidak hanya berperan sebagai penanda inflamasi sistemik, tetapi juga memiliki fungsi biologis dalam proses imun dan respon inflamasi yang mencerminkan aktivitas inflamasi dalam berbagai kondisi penyakit kronis. Oleh karena itu, kenaikan CRP tidak hanya berfungsi sebagai indikator peradangan, tetapi juga menunjukkan mekanisme penyakit yang mendasari kerusakan saraf perifer pada individu dengan diabetes (Banait *et al.*, 2022)

3. Jenis dan Pemeriksaan

C-reactive protein (CRP) dapat diperiksa menggunakan metode CRP konvensional maupun High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP). Perbedaan utama keduanya terletak pada tingkat sensitivitas pemeriksaan. CRP konvensional digunakan untuk mendeteksi inflamasi akut dengan kadar CRP yang tinggi, seperti pada infeksi berat atau inflamasi sistemik. Sebaliknya, hs-CRP memiliki sensitivitas yang lebih tinggi sehingga mampu mendeteksi peningkatan CRP dalam kadar rendah yang mencerminkan inflamasi kronis tingkat rendah (low-grade inflammation). Oleh karena itu, hs-CRP lebih banyak digunakan pada penyakit metabolik kronis seperti diabetes melitus dan komplikasinya, termasuk neuropati diabetik (Dewi, n.d.)

d. **CRP Konvensional :**

Digunakan untuk mendeteksi inflamasi akut atau infeksi yang jelas secara klinis. Kadar CRP pada pasien penyakit tidak menular (PTM) di Indonesia menunjukkan rentang yang sangat luas, mulai 0,02 mg/L hingga 199,4 mg/L. Interpretasinya adalah:

- 1) Kadar < 10 mg/L: kondisi normal tanpa inflamasi bermakna.
- 2) Kadar 10–50 mg/L: inflamasi sedang, misalnya pada penyakit kardiovaskular, cedera jaringan, atau infeksi ringan.
- 3) Kadar > 50 mg/L: infeksi berat, proses inflamasi sistemik, atau keganasan.

e. **High-Sensitivity CRP (hs-CRP) :**

Lebih sensitif dalam mendeteksi inflamasi ringan atau subklinis, dengan kemampuan mendeteksi kadar CRP yang lebih rendah (<10 mg/L). Klasifikasi risiko berdasarkan hs-CRP adalah:

1. Inflamasi rendah

- a. Kadar hs-CRP: < 5,0 mg/L

Interpretasi:

Menunjukkan kondisi inflamasi ringan atau minimal, namun masih dapat mencerminkan adanya aktivitas inflamasi kronis subklinis pada pasien diabetes melitus.

2. Inflamasi meningkat

b. Kadar hs-CRP: $\geq 5,0$ mg/L

Interpretasi:

Menunjukkan adanya peningkatan inflamasi sistemik yang berkaitan dengan aktivasi sitokin proinflamasi, disfungsi endotel, serta berperan dalam perkembangan dan keparahan neuropati diabetik.

f. Cara kerja CRP secara teori

Pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP) dilakukan berdasarkan prinsip reaksi antigen-antibodi antara protein CRP dalam sampel darah dengan reagen spesifik. Pada pemeriksaan CRP konvensional, metode aglutinasi lateks digunakan untuk mendeteksi adanya peningkatan kadar CRP secara kualitatif maupun semi-kuantitatif. Reaksi positif ditandai dengan terbentuknya aglutinasi akibat ikatan antigen dan antibodi.

Sementara itu, pemeriksaan *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) menggunakan metode dengan sensitivitas yang lebih tinggi, seperti fluorescence immunoassay, sehingga mampu mendeteksi kadar CRP dalam konsentrasi rendah yang mencerminkan inflamasi kronis tingkat rendah (*low-grade inflammation*). Oleh karena itu, hs-CRP lebih banyak digunakan pada penyakit metabolik kronis, termasuk diabetes melitus dan komplikasi neuropati diabetik.

1). Prosedur pemeriksaan CRP kualitatif

1. Persiapan alat dan bahan
2. Tambahkan 50 μ l serum pada bulatan sumur slidet test 1
3. Tambahkan 1 tetes reagen latexs crp, homogenkan
4. Setelah itu rotator selama 5 menit, baca hasil

2). Prosedur pemeriksaan CRP Kuantitatif

1. Persiapan alat dan bahan
2. NaCL 50 ul di 3 sumur
3. Sumur 1 + 50 ul serum homogen
4. Ambil 50 ul serum dari sumur 1 Pindah ke sumur ke 2

5. Ambil 50 ul serum dari sumur 2 Pindah ke sumur ke 3
6. Ambil 50 ul serum dari sumur 3 Pindah ke sumur ke 4 (sumur 4 tidak menggunakan NACL)
7. Di sumur 1,2,3 di tambahkan masing" 1 tetes Reagen crp
8. Homogenkan, Rotator 15 menit, Baca hasil

4. Nilai Rujukan High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) pada Neuropati Diabetik

Dalam konteks neuropati diabetik, hs-CRP lebih berperan dibandingkan CRP konvensional karena mampu mendeteksi inflamasi kronis tingkat rendah (*low-grade inflammation*) yang tidak teridentifikasi oleh pemeriksaan CRP biasa. Inflamasi jenis ini berperan penting dalam kerusakan mikrosirkulasi dan saraf perifer pada diabetes melitus.

a. Neuropati Diabetik Tanpa Nyeri

- 1) Kadar hs-CRP: <1 mg/L
- 2) Interpretasi: Menunjukkan kondisi inflamasi minimal atau ringan, namun tetap mencerminkan adanya aktivitas inflamasi kronis subklinis yang berperan dalam tahap awal neuropati diabetik.

b. Neuropati Diabetik dengan Nyeri

1. Kadar hs-CRP: 1-3 mg/L atau lebih
2. Interpretasi: Menggambarkan peningkatan inflamasi sistemik yang berhubungan dengan aktivasi sitokin proinflamasi, disfungsi endotel, dan nyeri neuropatik yang lebih berat.

c. hs-CRP Tinggi

1. Kadar hs-CRP: > 3 mg/L
2. Interpretasi: Menunjukkan inflamasi sistemik yang bermakna dan berhubungan dengan peningkatan risiko neuropati diabetik yang lebih progresif, serta peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular dan kardiovaskular.

d. Rasio hs-CRP/Albumin (CAR) Tinggi

1. Nilai CAR: > 0,07
2. Interpretasi: Mengindikasikan ketidakseimbangan antara proses inflamasi dan status nutrisi, yang berhubungan dengan tingginya

risiko keparahan neuropati diabetik dan progresivitas kerusakan saraf perifer.

5. Hubungan High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) dengan Neuropati Diabetik

Neuropati Diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular *Diabetes mellitus* yang berkembang akibat hiperglikemia kronis dan inflamasi sistemik tingkat rendah yang berlangsung secara persisten. Kondisi hiperglikemia jangka panjang memicu aktivasi jalur metabolik dan imunologis yang menyebabkan peningkatan stres oksidatif, disfungsi endotel, serta pelepasan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-6 (IL-6). Peningkatan IL-6 selanjutnya merangsang hati untuk memproduksi protein fase akut, termasuk *C-reactive protein (CRP)*, yang dalam kadar rendah hanya dapat dideteksi secara sensitif melalui pemeriksaan *high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)*.

Peningkatan kadar hs-CRP mencerminkan adanya inflamasi kronis tingkat rendah (*low-grade inflammation*) yang berperan penting dalam patogenesis neuropati diabetik. Inflamasi tersebut menyebabkan gangguan fungsi endotel dan kerusakan mikrosirkulasi pada *vasa nervorum*, sehingga menghambat suplai oksigen dan nutrisi ke saraf perifer. Akibatnya, terjadi kerusakan akson, demielinisasi, serta penurunan kecepatan hantaran saraf, yang secara klinis termanifestasi sebagai nyeri, baal, kesemutan, dan gangguan sensorik pada pasien neuropati diabetik.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kadar hs-CRP lebih tinggi pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan neuropati dibandingkan pasien tanpa neuropati. Selain itu, peningkatan hs-CRP juga dilaporkan berhubungan dengan tingkat keparahan neuropati, termasuk neuropati diabetik dengan nyeri. Hal ini menunjukkan bahwa hs-CRP tidak hanya berperan sebagai penanda inflamasi sistemik, tetapi juga mencerminkan aktivitas proses inflamasi yang berkontribusi terhadap progresivitas kerusakan saraf perifer.

Dengan demikian, pemeriksaan hs-CRP memiliki peran penting dalam memberikan gambaran status inflamasi sistemik pada pasien *Diabetes Mellitus* dengan *Neuropati Diabetik*. Pengukuran hs-CRP dapat digunakan sebagai parameter pendukung dalam penilaian risiko dan keparahan neuropati diabetik, meskipun tidak digunakan sebagai alat diagnosis tunggal. Pemeriksaan ini bermanfaat sebagai bagian dari evaluasi komprehensif untuk memahami keterlibatan inflamasi kronis dalam perkembangan komplikasi neuropati pada diabetes mellitus (Stanimirovic *et al.*, 2022)

D. Faktor-Faktor Pasien yang Mempengaruhi Inflamasi dan Risiko Neuropati pada Pasien Diabetes

1. Umur

Penuaan meningkatkan inflamasi sistemik (*inflamm-aging*) dan memperburuk stres oksidatif serta kerusakan saraf perifer. Pada pasien diabetes, usia lanjut berhubungan dengan kadar biomarker inflamasi (CRP, IL-6, TNF- α) yang lebih tinggi, sehingga meningkatkan risiko neuropati. Dalam meta-analisis 12.116 pasien, usia tua merupakan faktor risiko signifikan untuk neuropati diabetik (Jlist, n.d.)

2. Jenis Kelamin

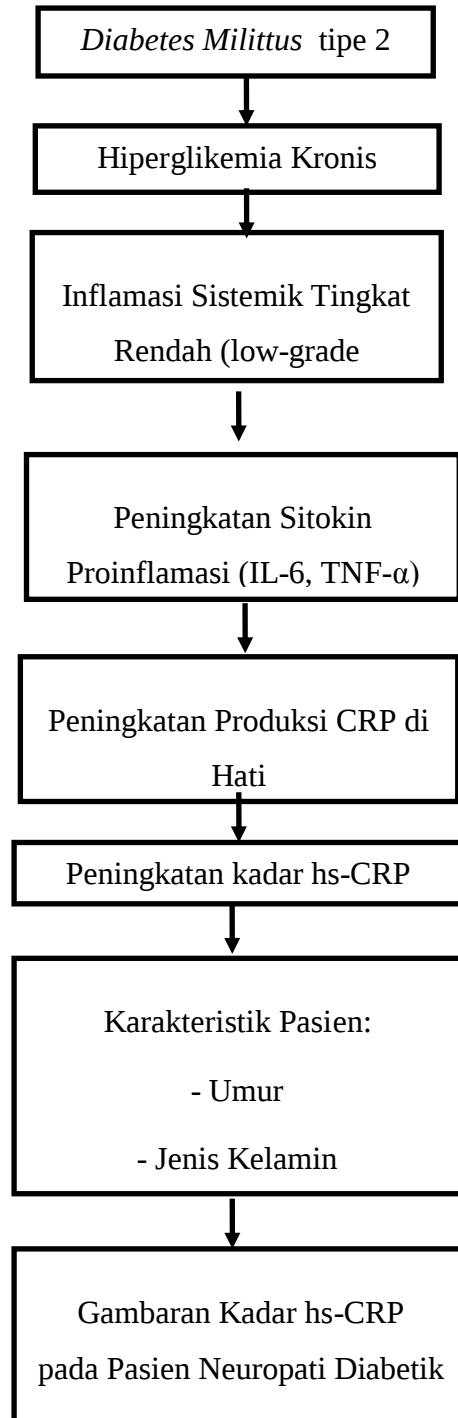
Perbedaan hormonal dan distribusi lemak antara pria dan wanita memengaruhi respons inflamasi dan kerentanan terhadap kerusakan saraf. Studi kohort menunjukkan bahwa jenis kelamin merupakan variabel klinis penting dalam analisis risiko neuropati, di mana pria cenderung memiliki prevalensi neuropati lebih tinggi akibat inflamasi dan faktor vaskular yang lebih dominan (Jlist, n.d.)

3. Durasi Diabetes Melitus

Semakin lama seseorang menderita diabetes, semakin besar paparan terhadap hiperglikemia kronis, stres oksidatif, dan disfungsi endotel. Proses ini memicu inflamasi saraf perifer dan mempercepat terjadinya neuropati. Studi prospektif 5 tahun menunjukkan bahwa durasi diabetes yang panjang serta tingginya sitokin proinflamasi (TNF- α ,

ICAM-1) merupakan prediktor kuat terjadinya neuropati diabetik (Manea *et al.*, 2024)

E. Kerangka Konsep



Gambar 1 Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian ini menggambarkan bagaimana hasil pemeriksaan *high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)* pada pasien neuropati

diabetik di Rumah Sakit Umum Haji Medan sebagai gambaran status inflamasi sistemik yang berperan dalam terjadinya komplikasi neuropati pada diabetes melitus.