BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi batas normal. Kondisi hiperglikemia ini dipicu oleh ketidakmampuan tubuh dalam memanfaatkan hormon insulin secara optimal. Insulin memiliki peran krusial dalam proses penyerapan glukosa masuk ke dalam sel. Ketika produksi insulin mengalami defisiensi atau tidak tersedia, sel-sel tubuh akan mengalami kegagalan dalam menjalankan fungsinya dengan baik (Handayati, Anggraini and Roaini, 2020).

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang meningkat melebihi nilai normal. Kadar gula darah dianggap tidak terkontrol jika mencapai 200 mg/dL atau lebih setelah makan, dan 126 mg/dL atau lebih saat puasa. Diabetes melitus (DM) sering dijuluki sebagai "*silent killer*" karena gejalanya kerap tidak disadari oleh penderitanya. Akibatnya, ketika diagnosis akhirnya ditegakkan, kondisi tersebut sering kali sudah disertai dengan berbagai komplikasi serius. Penyakit ini dapat menyerang hampir seluruh organ tubuh, mulai dari kulit hingga jantung, serta beresiko menimbulkan berbagai komplikasi (Petersmann *et al.*, 2019).

Menurut (Perkeni, 2024), Diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan apabila memenuhi kriteria tertentu, yaitu kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL, kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL, dan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl .

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe I

Diabetes melitus tipe I, atau yang juga disebut *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM), merupakan salah satu jenis diabetes melitus yang ditandai oleh ketergantungan penderita terhadap pemberian insulin dari luar tubuh. Kondisi ini umumnya disebabkan

oleh infeksi virus atau gangguan autoimun, yaitu ketika sistem kekebalan tubuh menyerang dan merusak sel beta di pankreas sel yang bertanggung jawab untuk memproduksi insulin. Akibat kerusakan ini, pankreas tidak lagi mampu menghasilkan insulin, sehingga penderita harus mendapatkan insulin dari luar, baik melalui suntikan maupun metode lain, untuk mempertahankan fungsi tubuh dan kelangsungan hidupnya (Setiawan, 2021).

b. Diabetes Melitus Tipe II

Diabetes melitus tipe Il, yang juga disebut *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM), adalah jenis diabetes melitus yang ditandai oleh menurunnya efektivitas insulin di jaringan perifer, yang dikenal sebagai resistensi insulin, serta adanya gangguan pada fungsi sel beta pankreas. Kondisi tersebut mengakibatkan pankreas tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengatasi resistensi insulin yang terjadi. Akibatnya, kedua keadaan tersebut menimbulkan defisiensi insulin relatif. Kondisi ini kerap berhubungan dengan kelebihan berat badan atau obesitas dan umumnya dialami oleh individu berusia di atas 40 tahun. Pada diabetes melitus tipe II, kadar insulin dalam tubuh dapat berada pada tingkat tinggi, rendah, atau normal, sehingga penderita biasanya tidak memerlukan pemberian insulin dari luar tubuh (Setiawan, 2021).

c. Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes melitus gestasional (GDM) adalah kondisi yang terjadi pada masa kehamilan normal, ditandai dengan peningkatan resistensi insulin sehingga ibu hamil mengalami kesulitan untuk menjaga kadar glukosa darah tetap berada dalam batas normal (euglikemia). Beberapa faktor risiko yang berkontribusi terhadap terjadinya diabetes melitus gestasional antara lain riwayat keluarga diabetes melitus, kelebihan berat badan, dan glikosuria. Pada kasus diabetes melitus gestasional, angka morbiditas pada bayi baru lahir cenderung meningkat, yang dapat ditandai dengan kondisi seperti hipoglikemia, makrosomia, polisitemia, dan ikterus. Kondisi tersebut terjadi karena bayi yang dilahirkan oleh ibu yang mengalami diabetes

melitus gestasional cenderung memproduksi insulin dalam jumlah berlebihan, yang kemudian mendorong pertumbuhan berlebihan pada bayi dan menyebabkan makrosomia. Insidensi diabetes melitus gestasional diperkirakan sekitar 3-5%, dan ibu yang mengalaminya berisiko tinggi mengembangkan diabetes melitus di masa depan (Setiawan, 2021).

3. Patofisiologi Diabetes Melitus

Patofisiologi diabetes melitus tipe II dapat disebabkan oleh dua faktor utama, yaitu resistensi insulin dan gangguan fungsi sel β pankreas. Sementara itu, diabetes melitus tipe 1 terjadi akibat kerusakan pada sel β pankreas yang berperan dalam memproduksi insulin, sehingga proses sekresi insulin menjadi terganggu. Kerusakan tersebut dipicu oleh reaksi autoimun, yaitu kondisi ketika sistem imun menyerang sel β pankreas akibat adanya peradangan. Keadaan ini mendorong terbentuknya antibodi terhadap sel β pankreas yang disebut *Islet Cell Antibodies* (ICA). Interaksi antara antigen berupa sel β pankreas dan antibodi ICA kemudian menyebabkan kerusakan hingga penghancuran sel β pankreas (Sagita *et al.*, 2021).

Diabetes melitus tipe 2 terjadi ketika sel-sel tubuh yang menjadi sasaran kerja insulin tidak memberikan respons yang memadai terhadap hormon tersebut, suatu kondisi yang disebut sebagai resistensi insulin. Keadaan ini umumnya berkembang akibat obesitas, kurangnya aktivitas fisik, serta pertambahan usia. Pada penderita diabetes tipe 2, hati memproduksi glukosa dalam jumlah yang melebihi batas normal, tetapi kondisi tersebut tidak disertai oleh kerusakan autoimun pada sel β pankreas (Fatmona et al., 2023).

Pada penderita diabetes melitus tipe 2, gangguan fungsi insulin bersifat relatif, bukan berarti insulin sama sekali tidak diproduksi. Seiring perkembangan penyakit, sel β pankreas mengalami gangguan terutama pada fase awal sekresi insulin, sehingga jumlah insulin yang dihasilkan tidak mampu mengimbangi kondisi resistensi insulin. Apabila keadaan ini tidak ditangani secara optimal, kerusakan pada pada sel β dapat terus berlangsung secara progresif. Dampaknya, produksi insulin semakin menurun dan pada tahap tertentu penderita memerlukan pemberian insulin dari luar tubuh

(insulin eksogen). Secara umum, diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat kombinasi dua faktor utama, yaitu resistensi insulin dan defisiensi insulin (Fatmona et al., 2023).

4. Gejala Klinis Diabetes Melitus

a. Gejala Akut

1) Poliuria (sering buang air kecil)

Frekuensi buang air kecil yang meningkat, terutama pada malam hari, dikenal sebagai poliuria. Kondisi ini umumnya terjadi ketika kadar glukosa darah melampaui ambang kemampuan ginjal untuk menyaringnya, yaitu lebih dari 180 mg/dL. Pada saat kadar glukosa darah mencapai batas tersebut, kelebihan glukosa darah akan dikeluarkan melalui urine. Untuk menurunkan konsentrasi glukosa dalam urine, tubuh menarik lebih banyak air ke dalam saluran kemih, sehingga volume dan frekuensi buang air kecil pun meningkat. Dalam keadaan normal, produksi urine per hari berkisar sekitar 1,5 liter. Namun, pada penderita diabetes melitus yang tidak terkontrol, jumlah tersebut dapat meningkat hingga lima kali lipat (Lestari, Zulkarnain and Sijid, 2021).

2) Polidipsia (banyak minum)

Polidipsia merupakan kondisi ketika seseorang merasakan haus secara berlebihan sehingga mengonsumsi air dalam jumlah banyak. Pada penderita diabetes, kadar glukosa darah yang terus meningkat menyebabkan cairan dari jaringan tubuh tertarik keluar, sehingga menimbulkan dehidrasi. Sebagai respon terhadap kekurangan cairan tersebut, tubuh memicu rasa haus agar kebutuhan cairan Kembali terpenuhi. Akibatnya, penderita cenderung sering minum, terutama minuman yang dingin, manis, dan menyegarkan dalam jumlah besar (Lestari, Zulkarnain and Sijid, 2021).

3) Polifagia (cepat merasa lapar)

Polifagia merupakan kondisi ketika seseorang mudah merasa lapar dan mengalami peningkatan nafsu makan. Pada penderita diabetes melitus (DM), gangguan fungsi insulin

menyebabkan proses masuknya glukosa ke dalam sel-sel tubuh tidak berlangsung secara optimal. Akibatnya, produksi energi berkurang, menyebabkan tubuh merasa lemah dan kekurangan energi. Selain itu, karena sel-sel tidak menerima cukup glukosa, otak menginterpretasikan hal ini sebagai akibat dari asupan makanan yang tidak cukup. Sebagai respons, tubuh merangsang rasa lapar untuk mendorong asupan energi tambahan (Lestari, Zulkarnain and Sijid, 2021).

4) Berat badan menurun

Ketika tubuh tidak memperoleh energi yang memadai dari glukosa karena kekurangan insulin, tubuh akan memanfaatkan cadangan lemak dan protein sebagai sumber energi pengganti. Pada penderita diabetes melitus yang tidak terkontrol, proses ini dapat menyebabkan glukosa dikeluarkan melalui urine hingga sekitar 500 gram per hari, yang setara dengan kehilangan sekitar 2000 kalori per hari. Selain itu, dapat timbul berbagai gejala lain yang berkaitan dengan komplikasi diabetes, seperti kesemutan pada kaki, rasa gatal, dan luka yang sulit sembuh. Pada wanita, keluhan ini kadang-kadang disertai dengan gatal pada area genital (*pruritus vulva*), sedangkan pada pria, dapat muncul nyeri pada ujung penis (*balanitis*) (Lestari, Zulkarnain and Sijid, 2021).

b. Gejela tambahan

Penurunan berat badan secara drastis tanpa sebab yang pasti, rasa kesemutan, gatal di area genital pada wanita, keputihan, luka yang sulit sembuh, bisul yang sering kambuh, gangguan penglihatan, kelelahan, kantuk yang sering, dan disfungsi ereksi pada pria adalah beberapa gejala yang dapat menyertai diabetes yang tidak terkontrol (Kemenkes Republik Indonesia, 2019).

5. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Diabetes Melitus

Beberapa kondisi berikut dapat menjadi faktor yang memicu terjadinya diabetes melitus menurut (Tandra, 2020), meliputi :

a. Usia : Seiring bertambahnya usia, fungsi pankreas dan efektivitas insulin cenderung menurun. Jika kondisi ini disertai dengan

konsumsi berlebihan makanan tinggi kalori atau kaya karbohidrat, risiko terkena diabetes melitus akan meningkat.

b. Ras atau Etnis : Orang dengan kulit gelap diketahui memiliki risiko diabetes yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang berkulit putih.
c. Gaya Hidup : Kebiasaan gaya hidup tidak sehat, seperti melewatkan sarapan, makan larut malam, mengonsumsi makanan berat sebelum tidur, merokok, kurang aktivitas fisik, dan obesitas, dapat memicu resistensi insulin. Lebih dari 80% individu dengan obesitas berisiko tinggi mengembangkan diabetes, serta meningkatkan kemungkinan terkena penyakit jantung dan stroke. Penumpukan lemak berlebih, terutama di area perut, juga menyebabkan efektivitas insulin menurun.
d. Penggunaan Obat-obatan : Obat-obatan steroid yang sering digunakan oleh penderita asma atau rematik memiliki efek antagonis terhadap aksi insulin, sehingga meningkatkan kadar glukosa darah. Selain itu, sejumlah obat lain, seperti obat antihipertensi (beta blocker dan diuretik), obat penurun kolesterol (niacin), obat antituberkulosis (INH), obat asma (salbutamol dan terbutaline), obat untuk terapi HIV (pentamidine dan inhibitor protease), serta hormon tiroid (levothyroxine) juga memiliki efek serupa dalam meningkatkan kadar gula darah.
e. Infeksi Pankreas : Kelainan pada pankreas, seperti pankreatitis, dan penyakit yang mempengaruhi kelenjar pituitari, seperti akromegali, dapat berperan dalam perkembangan diabetes.
f. Kehamilan : Sekitar 2-5% wanita hamil mengalami diabetes gestasional.
g. Faktor Genetik : Orang yang memiliki riwayat keluarga dengan diabetes melitus cenderung memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit tersebut.

h. Stres : Stres dapat memicu pelepasan hormon yang bekerja berlawanan dengan insulin, sehingga menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah.

6. Komplikasi Diabetes Melitus

Beberapa faktor dapat memicu komplikasi pada individu dengan diabetes. Berdasarkan penelitian oleh (Korsa *et al.*, 2019), komplikasi yang terjadi pada pasien diabetes melitus dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (BMI), lama menderita diabetes, riwayat keluarga dengan diabetes, jenis pengobatan, dan adanya penyakit kronis lainnya. Komplikasi yang timbul akibat diabetes melitus diklasifikasikan menjadi dua kategori, yaitu komplikasi akut dan komplikasi kronis.

a. Komplikasi akut

1) Hipoglikemia

Hipoglikemia merupakan kondisi ketika kadar glukosa darah menurun hingga kurang dari 70 mg/dL. Keadaan ini diartikan sebagai turunnya konsentrasi glukosa dalam serum, baik disertai maupun tanpa gejala otonom, sebagaimana ditunjukkan dalam *whipple's triad*. Pada beberapa pasien dengan diabetes melitus (DM), gejala dan tanda hipoglikemia dapat muncul meskipun hasil tes glukosa darah menunjukkan nilai normal. Sebaliknya, tidak semua pasien DM mengalami gejala hipoglikemia, meskipun hasil tes glukosa darah mereka menunjukkan nilai rendah (Perkeni, 2024).

2) Hiperglikemia

- **Ketoasidosis Diabetik (KAD)**

Ketoasidosis Diabetik (KAD) ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah yang cukup tinggi, yaitu sekitar 300-600 mg/dL, disertai gejala serta tanda asidosis dan adanya keton plasma yang menunjukkan hasil positif kuat (+). Selain itu, kondisi ini juga disertai peningkatan osmolalitas plasma hingga 300-320 mOs/mL, serta peningkatan celah anion (Perkeni, 2024).

- **Status Hiperglikemia Hiperosmolar (SHH)**

  Dalam kondisi ini, kadar glukosa darah meningkat secara ekstrem > 600 mg/dL, tanpa adanya tanda atau gejala asidosis. Osmolaritas plasma juga meningkat secara signifikan > 320 mOs/L, disertai dengan adanya keton plasma yang bervariasi (+/-), dan celah anion yang tetap normal atau hanya mengalami peningkatan ringan (Perkeni, 2024).

b. Komplikasi Kronis

Komplikasi kronis terbagi menjadi komplikasi mikrovaskular dan komplikasi makrovaskular. Dalam konteks komplikasi mikrovaskular yang terkait dengan diabetes, seperti retinopati, nefropati, dan neuropati, mencerminkan sifat progresif dan parah dari penyakit ini. Retinopati diabetes sering menjadi penyebab utama kebutaan pada dewasa, ditandai dengan kerusakan bertahap pada pembuluh darah retina. Selain itu, nefropati diabetes secara perlahan merusak fungsi ginjal, yang pada akhirnya dapat menyebabkan gagal ginjal stadium akhir pada sejumlah besar pasien. Di sisi lain, neuropati diabetes secara signifikan mempengaruhi saraf perifer, menyebabkan nyeri, gangguan persepsi sensorik, dan risiko amputasi anggota tubuh (Sugandh *et al.*, 2023).

Selain dampaknya pada sistem mikrovaskular, diabetes juga memiliki dampak negatif pada sistem makrovaskular, memicu aterosklerosis, penyakit arteri koroner (CAD), stroke, dan penyakit arteri perifer (PAD). Pasien dengan diabetes berisiko jauh lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit arteri koroner (CAD), karena dinding arteri mereka lebih rentan membentuk plak aterosklerotik dengan kecepatan yang lebih tinggi. Akibatnya, hal ini meningkatkan insiden infark miokard dan angina tidak stabil. Diabetes juga meningkatkan kemungkinan terjadinya stroke, baik iskemik maupun hemoragik, yang pada gilirannya mempengaruhi sistem serebrovaskular. Selain itu, individu dengan diabetes lebih rentan terhadap penyakit arteri perifer, suatu kondisi yang ditandai dengan gangguan aliran darah ke

ekstremitas. Kondisi ini tidak hanya terjadi lebih sering, tetapi juga berkembang lebih cepat pada orang dengan diabetes (Jyotsna *et al.*, 2023).

B. Leukosit

1. Pengertian Leukosit

Leukosit atau sel darah putih merupakan salah satu komponen utama dalam sistem pertahanan tubuh. Berdasarkan keberadaan granula di dalam sitoplasmanya, leukosit dikelompokkan menjadi dua jenis, yaitu granulosit dan agranulosit. Kelompok granulosit meliputi neutrofil, eosinofil, dan basofil . Sedangkan kelompok agranulosit terdiri atas monosit dan limfosit. Setelah terbentuk, leukosit beredar melalui aliran darah ke berbagai jaringan di tubuh yang memerlukan perlindungan. Peran utama sel darah putih terletak pada kemampuannya untuk secara selektif berpindah ke lokasi infeksi atau peradangan parah, memberikan respons pertahanan yang cepat dan efektif terhadap mikroorganisme penyebab penyakit (Guyton and Hall, 2021).

Jumlah leukosit dalam darah secara fisiologis berada dalam kisaran antara 4.000–11.000 sel/μL (4,0 – 11,0 × 10^3/L). Dalam pemeriksaan hitung leukosit, kelainan sering ditemukan pada jumlah total sel leukosit . Leukositosis adalah kondisi ketika jumlah sel darah putih dalam darah meningkat melebihi nilai normal, yaitu >11.000/μL (>11 × 10^3/L). Sebaliknya, leukopenia merupakan keadaan ketika jumlah sel darah putih berada di bawah kisaran normal, yaitu < 4.000/μL (< 4 × 10^3/L) (Kimaka and Obeagu, 2024) .

2. Proses Terbentuknya Leukosit

Proses pembentukan leukosit (sel darah putih) berawal dari sel punca hematopoietik multipotent yang berada di sumsum tulang yang berdiferensiasi menjadi dua garis utama, yaitu mielositik dan limfositik. Pada mielositik, sel-sel berkembang dari mieloblast menjadi berbagai bentuk precursor seperti promielosit, mielosit, dan metamielosit, yang pada akhirnya membentuk tiga jenis utama granulosit: neutrofil, eosinofil, dan basofil. Selain itu, monosit juga terbentuk dari garis ini, yang kemudian

dapat bermigrasi ke jaringan dan berdiferensiasi lebih lanjut menjadi makrofag jaringan (Guyton and Hall, 2021).

Dalam limfosit, proses pembentukan dimulai dengan limfoblast, yaitu sel awal yang akan berkembang menjadi berbagai jenis limfosit. Limfosit diproduksi terutama di jaringan limfoid tubuh, seperti kelenjar getah bening, limpa, timus, amandel, dan plak Peyer di dinding usus. Beberapa limfosit juga berasal dari sel precursor di sumsum tulang yang bermigrasi ke jaringan limfoid untuk menyelesaikan proses pematangan. Di organ-organ ini, limfosit berkembang dan berfungsi dalam pengenalan dan pertahanan terhadap antigen asing. Beberapa limfosit tetap berada di jaringan limfoid sebagai cadangan, sementara yang lain beredar dalam darah selama periode tertentu sebelum kembali ke jaringan (Guyton and Hall, 2021).

3. Pemeriksaan Hitung Leukosit

Pemeriksaan Hitung Leukosit dapat dilakukan melalui dua metode, yaitu secara manual menggunakan bilik hitung (Improved Neubauer), dan secara otomatis menggunakan alat *Hematology analyzer*.

a. Untuk menghitung jumlah Leukosit secara manual

Larutan Turk disiapkan dengan mencampurkan 2% asam asetat gletser, 1% gentian violet, dan aquades hingga volume 100 ml. Dalam larutan ini, asam asetat gletser berfungsi untuk melisis sel-sel selain leukosit, sedangkan gentian violet digunakan untuk mewarnai inti dan granula leukosit sehingga lebih mudah diamati di bawah mikroskop. Dengan prinsip yaitu darah terlebih dahulu dilarutkan menggunakan larutan pengencer leukosit. Proses ini menyebabkan eritrosit dan trombosit mengalami hemolisis, sementara leukosit tetap utuh. Setelah itu, jumlah leukosit dihitung secara mikroskopis dalam kamar hitung, dan hasilnya dinyatakan sebagai jumlah sel per mm^3 darah (Mujiburizal, 2018).

b. Untuk menghitung jumlah Leukosit secara otomatis

Menggunakan alat hematology analyzer, Metode yang digunakan didasarkan pada prinsip impedansi, yaitu resistansi listrik.

Prinsip ini bekerja dengan mendeteksi dan mengukur perubahan resistansi listrik yang terjadi saat sel darah melewati celah sempit (apertur). Jumlah leukosit yang terdeteksi oleh perangkat analisis otomatis akan dicatat dalam laporan sebagai Sel Darah Utuh (WBC). Penggunaan metode otomatis melalui penghitung sel darah menawarkan sejumlah keuntungan, seperti kemampuan menganalisis jumlah sel yang besar, efisiensi waktu dan tenaga, serta penyediaan hasil yang cepat, sehingga tenaga medis dapat segera memanfaatkannya dalam perawatan pasien (Mujiburizal, 2018).

4. Abnormalitas Jumlah Leukosit

Menurut (Kimaka and Obeagu, 2024) , abnormalitas jumlah leukosit terbagi menjadi dua bentuk, yaitu peningkatan jumlah leukosit yang disebut leukositosis serta penurunan jumlah leukosit yang disebut leukopenia .

a. Peningkatan jumlah Leukosit (Leukositosis)

Leukositosis adalah keadaan ketika jumlah sel darah putih (leukosit) meningkat hingga melampaui kisaran nilai normal, yaitu > 11 × 10^9/L dalam darah. Kondisi ini mencerminkan respons sistem hematopoietik terhadap berbagai rangsangan, baik fisiologis maupun patologis. Leukositosis dapat dipicu oleh infeksi, peradangan, stres, trauma, kehamilan, merokok, penggunaan obat-obatan seperti kortikosteroid, dan penyakit ganas seperti leukemia dan gangguan mieloproliferatif. Pada kasus yang parah, peningkatan drastis jumlah leukosit berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan, disfungsi organ, dan bahkan komplikasi sistemik seperti sepsis.

b. Penurunan jumlah Leukosit (lekopenia)

Leukopenia adalah keadaan ketika jumlah sel darah putih (leukosit) menurun hingga di bawah kisaran nilai normal, yaitu < 4 × 10^3/L dalam darah. Kondisi ini menandakan adanya masalah dalam proses produksi atau peningkatan destruksi sel darah putih. Faktor-faktor yang dapat memicu leukopenia meliputi infeksi virus seperti hepatitis, HIV, dan influenza; penyakit autoimun seperti lupus,

artritis reumatoid, dan sindrom Sjögren; efek samping obat-obatan dan kemoterapi; gangguan genetik; dan hipersplenisme.

C. Kaitan Jumlah Leukosit Dengan Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh kondisi hiperglikemia, yaitu meningkatnya kadar glukosa dalam darah hingga melampaui batas normal. Kondisi ini terjadi akibat gangguan pada produksi insulin, kerja insulin, atau kombinasi dari keduanya. Selain mempengaruhi metabolisme tubuh, diabetes melitus juga dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh melalui berbagai mekanisme. Kadar gula darah yang tidak terkontrol dalam jangka yang lama dapat mengurangi kemampuan fagositik leukosit, sehingga meningkatkan risiko infeksi dan memicu peradangan yang meningkatkan jumlah leukosit (Dianita, Yuantari and Handayani, 2022).

Peningkatan jumlah leukosit dipicu oleh hiperglikemia yang berkepanjangan, yang pada gilirannya menyebabkan stress oksidatif, kerusakan jaringan, dan inflamasi (Handayati, Anggraini and Roaini, 2020). Selain itu, stress oksidatif dapat menyebabkan munculnya berbagai komplikasi, antara lain retinopati, neuropati, nefropati, serta gangguan kardiovaskular seperti penyakit jantung dan stroke (Permatasari *et al.*, 2020).

Hiperglikemia turut memicu aktivasi sitokin proinflamasi yang kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Sitokin proinflamasi berperan sebagai molekul sinyal yang merespons peningkatan kadar glukosa dengan memulai proses inflamasi. Kondisi hiperglikemia kronis, yaitu kadar glukosa darah yang tetap tinggi dalam jangka waktu lama, merangsang peningkatan produksi berbagai sitokin inflamasi, termasuk IL-6, IL-1, dan TNF-α, yang semakin diperparah oleh obesitas dan resistensi insulin akibat penumpukan jaringan adiposa sebagai sumber mediator inflamasi, yang lebih lanjut meningkatkan jumlah leukosit. Selain itu, pada penderita diabetes melitus, hiperglikemia dapat meningkatkan stress oksidatif dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), yang berkontribusi pada kerusakan jaringan. Saat terjadi proses peradangan, sistem hemopoietik, khususnya sumsum tulang, akan melepaskan leukosit ke dalam sirkulasi

sehingga jumlah leukosit dalam aliran darah akan meningkat. Peningkatan jumlah leukosit tersebut berperan dalam mekanisme pertahanan tubuh dengan merangsan serta mengarahkan leukosit lainnya menuju jaringan yang mengalami inflamasi (Handayati, Anggraini and Roaini, 2020).

TNF-α adalah protein yang terlibat dalam berbagai mekanisme imun dan proses inflamasi. Sitokin-sitokin tersebut dapat dihasilkan oleh berbagai jenis sel, di antaranya sel mast, monosit, sel T, neutrofil, keratinosit, makrofag, dan fibroblas. Selain itu, TNF-α berperan dalam menstimulasi pelepasan sitokin lain, seperti IL-1 dan IL-6. Interleukin-6 diproduksi oleh astrosit, leukosit, sel endotel, dan sel mikroglia. Sitokin ini berfungsi merangsang hati untuk menghasilkan fibrinogen, C-Reaktif Protein (CRP), dan berbagai protein fase akut lainnya (Prabuningrat and Hunaifi, 2022). Sementara itu, Interleukin-1 (IL-1) adalah sitokin dengan aktivitas inflamasi yang kuat dan respons imun yang meningkat, yang terutama diproduksi oleh makrofag selama mekanisme pertahanan tubuh (Boraschi, 2022).

D. Kerangka Konsep

