BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia yang terjadi akibat penurunan sensitivitas sel terhadap insulin. Pada kondisi ini, kadar insulin mungkin sedikit berkurang atau tetap dalam rentang normal. Karena pankreas masih memproduksi insulin melalui sel beta, diabetes Melitus tipe 2 diklasifikasikan sebagai diabetes Melitus *non-insulin-dependent* (Situmorang *et al*., 2023). Diabetes Melitus yang tidak terkelola dengan baik dapat menyebabkan berbagai komplikasi. Pada penderita diabetes Melitus tipe 2, komplikasi umumnya terkait dengan hiperglikemia yang berkepanjangan. Dampak jangka panjang kondisi ini dapat melibatkan gangguan pada sistem kardiovaskular, sistem saraf tepi, perubahan mood, dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Selain itu, aterosklerosis pada pembuluh darah ekstremitas bawah dapat berkembang dan meningkatkan risiko amputasi pada pasien diabetes (Lenca *et al.,* 2023).

Hiperglikemia jangka panjang, yang disertai dengan gangguan metabolik lainnya pada pasien dengan diabetes melitus, dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem organ. Kondisi ini memicu stres oksidatif, proses peradangan, dan gangguan pada tingkat lokal maupun sistemik (Magliano *et al*., 2021).

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

a. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes Melitus tipe 1 adalah kondisi metabolik yang ditandai dengan kadar glukosa darah yang tinggi dan tidak stabil, yang disebabkan oleh proses autoimun yang merusak sel β pankreas. Hal ini menyebabkan insulin yang berperan penting dalam mengatur kadar glukosa darah diproduksi secara tidak memadai (Lestari et al. 2021).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 adalah kondisi yang disebabkan oleh resistensi insulin dan produksi insulin yang tidak memadai untuk mengatur kadar gula darah dalam tubuh (Khan et al. 2020). Diabetes Melitus tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia yang terjadi akibat ketidakpekaaan sel terhadap insulin. Karena insulin masih diproduksi oleh sel beta pankreas, penyakit ini dikategorikan sebagai diabetes *non insulin dependent.*

c. Diabetes *Gestasional*

Diabetes *Gestasional* didefinisikan sebagai kondisi intoleransi terhadap karbohidrat yang muncul atau pertama kali teridentifikasi selama masa kehamilan, yang ditandai oleh produksi insulin yang tidak mencukupi untuk menangani peningkatan kadar glukosa darah. Penyebab utamanya adalah perubahan hormonal dan metabolik yang terjadi selama kehamilan, yang memicu resistensi insulin serta kenaikan kadar glukosa darah (Vounzoulaki *et al.,* 2020).

3. Gejala Klinis Diabetes Melitus Tipe 2

a. Poliuri (sering buang air kecil)

Frekuensi buang air kecil yang meningkat, terutama pada malam hari (poliuri), hal ini terjadi karena kadar glukosa darah melebihi ambang batas ginjal (>180 mg/dL), menyebabkan glukosa diekskresikan dalam urine. Untuk menurunkan konsentrasi urine, tubuh menarik lebih banyak cairan ke dalam urine, mengakibatkan volume urine yang besar dan menyebabkan pasien buang air kecil secara sering. Dalam kondisi normal, produksi urine harian sekitar 1,5 liter, tetapi pada diabetes yang tidak terkontrol, jumlah ini dapat meningkat hingga lima kali lipat (Lestari *et al.,* 2021).

b. Polifagi (cepat merasa lapar)

Naiknya nafsu makan (polifagi) dan merasa kurang bertenaga. Pada penderita diabetes Melitus tipe 2, gangguan fungsi insulin menyebabkan penyerapan glukosa ke dalam sel tidak optimal, sehingga produksi energi

menjadi terbatas. Kondisi ini membuat penderita merasa lelah dengan cepat. Selain itu, penurunan kadar glukosa dalam sel menyebabkan otak menginterpretasikan kekurangan energi sebagai akibat dari asupan makanan yang tidak cukup. Sebagai respons, tubuh memicu rasa lapar untuk meningkatkan konsumsi makanan (Lestari *et al.*,2021).

c. Berat Badan Menurun

Ketika tubuh tidak mendapatkan energi yang cukup dari glukosa akibat kekurangan insulin, tubuh akan segera memecah cadangan lemak dan protein untuk digunakan sebagai sumber energi alternatif. Pada pasien dengan diabetes Melitus yang tidak terkontrol, proses pengeluaran glukosa melalui urine dapat mencapai sekitar 500 gram dalam 24 jam, yang setara dengan kehilangan sekitar 2000 kalori per hari dari tubuh (Lestari *et al.*, 2021).

4. Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2

a. Faktor Risiko Yang Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko diabetes Melitus tipe 2 yang dapat dimodifikasi yaitu : obesitas, kurangnya aktivitas fisik, tekanan darah tinggi, kebiasaan makan yang tidak sehat, riwayat glukosa puasa terganggu (< 140 mg/dL) atau toleransi glukosa terganggu (140–199 mg/dL), serta kebiasaan seperti konsumsi alkohol, merokok, dan konsumsi berlebihan makanan dan minuman yang tinggi gula (Lin et al. 2020).

b. Faktor Risiko Yang Tidak Dapat Dimodifikasi

Sementara itu, faktor risiko diabetes Melitus tipe 2 yang tidak dapat dimodifikasi meliputi : jenis kelamin, usia dan aspek genetik, seperti riwayat keluarga dengan diabetes (Utomo *et al*., 2020).

1) Usia

Usia dewasa termasuk dalam kelompok usia produktif. Rentang usia produktif ini umumnya mencakup usia 15 hingga 64 tahun (Kemenkes 2021). Individu yang berusia produktif diklasifikasikan sebagai kelompok berisiko tinggi untuk diabetes Melitus. Kondisi ini terkait dengan kurangnya perhatian

terhadap kesehatan, sehingga kemungkinan mengembangkan diabetes Melitus tipe 2 meningkat seiring bertambahnya usia (Rosita et al. 2022). Pada individu yang memasuki usia 40 tahun, tubuh umumnya mulai mengalami penurunan fungsi secara bertahap. Proses fisiologis dan metabolik, terutama yang berkaitan dengan fungsi pankreas, cenderung melambat seiring bertambahnya usia. Pankreas memainkan peran penting dalam mengatur kadar gula darah, sehingga penurunan kinerjanya dapat meningkatkan risiko resistensi insulin. Kondisi ini berkontribusi pada meningkatnya insiden diabetes Melitus tipe 2 akibat gangguan kontrol gula darah (Milita *et al.*, 2021).

2) Jenis Kelamin

Secara umum, diabetes Melitus dapat terjadi pada kedua jenis kelamin dengan risiko yang relatif sama. Namun, wanita memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan pria. Perbedaan ini dipengaruhi oleh faktor fisiologis, terutama kemampuan wanita untuk menyimpan lemak tubuh lebih banyak. Perubahan hormonal pascamenopause juga berperan dalam penambahan berat badan, terutama di bagian tubuh tertentu, yang dapat meningkatkan kemungkinan mengembangkan diabetes Melitus tipe 2 (Ahmed et al. 2023). Selama kehamilan, terjadi perubahan hormonal yang signifikan, terutama peningkatan kadar progesteron, yang berperan dalam mendukung pertumbuhan sel-sel tubuh, termasuk perkembangan janin. Peningkatan hormon ini dapat merangsang rasa lapar yang lebih kuat pada wanita hamil. Di sisi lain, selama kehamilan, kemampuan sistem metabolisme tubuh untuk menyerap dan memanfaatkan seluruh asupan kalori mungkin berkurang, yang berpotensi menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Rohmatulloh *et al.*, 2024).

3) Riwayat Keluarga (Genetik)

Pada penderita Diabetes Melitus tipe 2, penyakit ini menunjukkan kecenderungan pola keturunan yang kuat. Risiko terjadinya DM tipe 2 juga cukup tinggi pada anggota keluarga, yaitu sekitar 40% pada saudara kandung dan sekitar 33% pada keturunan langsung. Pernyataan tersebut menunjukkan

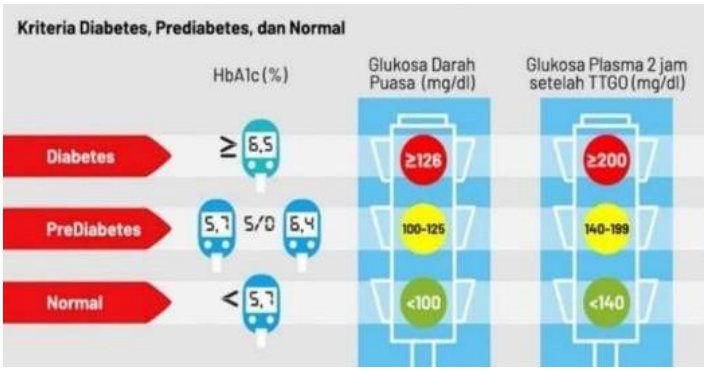
bahwa faktor genetik memiliki peran yang sangat dominan dalam terjadinya Diabetes Melitus tipe 2.

5. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin pada sel otot dan hati serta penurunan fungsi sel beta pankreas diketahui sebagai mekanisme utama yang memicu diabetes Melitus tipe 2. Temuan terbaru menunjukkan bahwa disfungsi sel beta terjadi lebih awal dan lebih parah dari apa yang diperkirakan sebelumnya. Selain itu, beberapa organ lain juga berperan seperti jaringan lemak (peningkatan lipolisis), saluran pencernaan (penurunan hormon incretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan reabsorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang secara kolektif berkontribusi pada gangguan toleransi glukosa. Saat ini, tiga jalur patogenik tambahan dari konsep "octet yang mengkhawatirkan" telah diidentifikasi yang berperan dalam perkembangan hiperglikemia pada diabetes Melitus tipe 2 (Perkeni 2021).

6. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Diagnosis diabetes Melitus didasarkan pada tes kadar glukosa darah. Metode yang direkomendasikan adalah tes enzimatik menggunakan sampel plasma darah vena.



Gambar 1. Kriteria Diabetes, Prediabetes, dan Normal (Kemenkes RI, 2020)

Kriteria diagnostik diabetes Melitus meliputi empat poin,yaitu:

a. Kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, dengan syarat pasien tidak mengonsumsi kalori apa pun selama minimal 8 jam.
b. Kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL dua jam setelah tes toleransi glukosa oral (OGTT) menggunakan beban glukosa 75 gram.
c. Kadar glukosa plasma acak ≥ 200 mg/dL disertai gejala khas.
d. Nilai HbA1c ≥ 6,5%. dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glychohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Hasil tes yang tidak termasuk dalam kategori normal atau diabetes diklasifikasikan sebagai pra-diabetes, yang mencakup toleransi glukosa terganggu (IGT) dan glukosa puasa terganggu (IFG). FPGT didefinisikan sebagai kadar glukosa plasma puasa antara 100 dan 125 mg/dL, dengan hasil tes toleransi glukosa oral (OGTT) dua jam < 140 mg/dL. Sementara itu, IGT didiagnosis ketika kadar glukosa plasma dua jam setelah OGTT berada dalam rentang 140–199 mg/dL, dan kadar glukosa darah puasa tercatat sebagai < 100 mg/dL (Kemenkes RI, 2020).

7. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Gula darah yang tidak terkendali dengan baik dapat menyebabkan berbagai gangguan, baik akut (jangka pendek) maupun kronis (jangka panjang). Komplikasi akut meliputi hipoglikemia dan ketoasidosis, sementara komplikasi kronis terjadi ketika diabetes Melitus mulai mempengaruhi organ-organ seperti ginjal, kulit dan kaki, saluran pencernaan, mata, jantung, dan sistem saraf (Febrinasari et al. 2020).

a. Komplikasi Akut

1) Hipoglikemia

Hipoglikemia ditandai dengan menurunnya kadar gula darah <70 mg/dL. Hipoglikemia didefenisikan sebagai penurunan konsentrasi glukosa serum dengan atau tanpa adanya gejala. Tetapi tidak semua pasien Diabetes Melitus Tipe 2 mengalami tanda dan gejala hipoglikemia meskipun hasil pemeriksaan gula darah rendah (Perkeni 2024).

2) Ketoasidosis Diabetik (KAD)

Ketoasidosis Diabetik ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah (300-600 mg/dL) dan disertai tanda dan gejala asidosis dan plasma keton kuat (Perkeni 2024). Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan salah satu komplikasi akut diabetes Melitus yang serius dan merupakan keadaan darurat medis yang memerlukan penanganan segera.

b. Komplikasi Kronis

1) Makroangiopati

Komplikasi ini merupakan komplikasi yang dapat menyebabkan kematian individu akibat asteokerosis yaitu penyakit kardiovaskular asterosklerosis (Perkeni 2024).

2) Mikroangiopati

a. Retinopati Diabetik

Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 harus menjalani pemeriksaan optometris ketika awal didiagnosa diabetes Melitus (Perkeni 2024).

b. Neuropati

Neuropati perifer pada pasien dengan diabetes Melitus ditandai dengan berkurangnya sensasi pada bagian distal tubuh, yang merupakan faktor utama dalam meningkatkan risiko luka kaki dan berpotensi menyebabkan amputasi. Keluhan umum meliputi sensasi terbakar pada kaki, sensasi kesemutan, dan nyeri yang cenderung memburuk pada malam hari. Setelah diagnosis diabetes Melitus tipe 2 dikonfirmasi, setiap pasien harus menjalani skrining neuropati perifer sebagai bagian dari upaya deteksi dini, yang kemudian harus diulang setiap tahun (Perkeni 2024).

B. *High Sensitivity* C-Reakive Protein (hs-CRP)

1. Definisi *High Sensitivity* C-Reaktive Protein

High Sensitivity C-Reaktive Protein adalah biomarker inflamasi yang diklasifikasikan sebagai protein fase akut dan diproduksi oleh hati. Tes ini

digunakan untuk memantau respons inflamasi nonspesifik pada berbagai kondisi penyakit, baik lokal maupun sistemik. Konsentrasi hs-CRP cenderung meningkat akibat trauma, infeksi bakteri, dan proses inflamasi. Kadar hs-CRP dapat meningkat pada kondisi tertentu yang berkaitan dengan peradangan atau kerusakan jaringan (nekrosis), baik akibat infeksi maupun penyebab non-infeksi (Burhanuddin *et al.*, 2021). Tingkat CRP yang meningkat biasanya terdeteksi dalam 6–10 jam setelah onset peradangan dan mencapai puncaknya dalam 24–48 jam. Pada individu dengan kondisi normal, tingkat CRP dalam serum umumnya di bawah 5 mg/L, tetapi nilai-nilai ini dapat meningkat secara tajam selama proses peradangan, baik akut maupun kronis (Nurisani et al. 2022).

2. Mekanisme *High Sensitivity* C-Reaktive Protein (hs-CRP)

Peran CRP dalam tubuh belum sepenuhnya diketahui, banyak orang masih berspekulasi. Meskipun CRP bukanlah antibodi, CRP memiliki fungsi biologis yang berbeda yang mewakili perannya dalam peradangan dan pertahanan kekebalan tubuh terhadap infeksi. Ada beberapa hal yang belum diketahui mengenai fungsi biologis CRP adalah:

a. C-Reactive Protein dapat mengikat C-polisakarida (CPS) dari banyak bakteri dengan reaksi presipitasi/aglutinasi.
b. C-Reactive Protein dapat meningkatkan aktivitas dan motilitas sel fagosit **(**granulosit dan monosit/makrofag).
c. Dibandingkan dengan CRP mampu secara selektif mengikat limfosit T. Diduga CRP berperan sebagai pengaturan beberapa fungsi dalam proses inflamasi.
d. CRP dengan demikian mengenali residu fosforilkolin dari fosfolipid, lipoprotein membran sel yang rusak, kromatin nuklir, dan kompleks DNA-histone.
e. CRP mampu mengikat dan mendetoksifikasi racun endogen akibat kerusakan jaringan (Panggabean, 2020).

3. Metode Pemeriksaan C-Reaktive Protein

CRP biasanya beredar pada konsentrasi vertebra yang rendah, tetapi peradangan, infeksi, atau kerusakan jaringan dapat menyebabkan peningkatan sintesis C-Reactive Protein di hati. Oleh karena itu, penting untuk melakukan uji C-Reactive Protein. Saat menguji C-Reactive Protein, digunakan beberapa metode, yaitu:

a. Aglutinasi lateks (Kualitatif dan Semi Kuantitatif)

Uji aglutinasi dilakukan dengan menambahkan partikel lateks yang dilapisi antibodi Anti C-Reactive Protein ke dalam serum atau plasma pasien sehingga membentuk aglutinasi. Untuk dapat mendeteksi titer C-Reaktive Protein serum atau plasma pasien diencerkan menggunakan buffer glisin pengenceran bertingkat (1/2,1/4,1/8,1/16 dan seterusnya) kemudian mereaksikan dengan larutan latex. Titer C-Reactive Protein merupakan pengenceran tertinggi yang terjadi aglutinasi. Cara ini bersifat kualitatif dan semi kuantitatif. Batas pendeteksi metode aglutinasi untuk CRP adalah 6 mg/l (Yuliana et al. 2024).

b. *High Sensitivity* C-Reaktive Protein (Kuantitatif)

Pemeriksaan *High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)* dilakukan menggunakan teknik immunoturbidimetri ultrasensitif. Metode ini merupakan pengembangan terbaru yang mampu mendeteksi peningkatan kekeruhan akibat terbentuknya kompleks imun antara antigen dan antibodi. Proses tersebut terjadi ketika sampel serum yang mengandung antigen dicampurkan dengan reagen berupa antibodi spesifik, sehingga terbentuk kompleks antigen–antibodi. Pemeriksaan hs-CRP ini memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi, yaitu hingga 0,1 mg/L. Kekeruhan (turbiditas) yang dihasilkan dari reaksi tersebut diukur secara fotometrik, dan kadar CRP kemudian ditentukan secara kuantitatif melalui metode turbidimetri (Sembiring 2021). Pemeriksaan hs-CRP juga dapat dilakukan menggunakan alat iChroma dengan menerapkan metode *Fluorescence Immunoassay* (FIA), yang memungkinkan pengukuran kadar CRP secara kuantitatif berdasarkan prinsip fluoresensi.

c. Imunoassay

Antibodi dengan tingkat sensitivitas tinggi telah dikembangkan untuk pemeriksaan CRP dalam bentuk uji yang cepat, spesifik, dan sangat sensitif. Berbagai metode seperti Radioimmunoassay (RIA) dan Enzyme Immunoassay (EIA) dapat digunakan untuk mengukur kadar CRP pada beragam kondisi klinis. Shapiro dan Shenkin melaporkan bahwa metode immunoradiometric assay (IRMA), baik dengan teknik radial imunodifusi maupun enzyme multiplied immunoassay, masih mampu mendeteksi kadar CRP serum hingga 0,5 μ/L dengan tingkat presisi yang baik. Rentang nilai rujukan CRP pada orang dewasa normal dilaporkan berada antara 0,05 hingga 4,0 mg/L (Sembiring 2021).

C. Hubungan Pemeriksaan *High Sensitivity* C-Reaktive Protein (hs-CRP) Terhadap Diabetes Melitus Tipe 2

Peningkatan konsentrasi C-Reaktive Protein (CRP) dalam serum terkait dengan gangguan toleransi glukosa, menunjukkan bahwa CRP dapat digunakan sebagai indikator dalam perkembangan diabetes Melitus tipe 2. Kondisi ini sering ditemukan pada penderita diabetes Melitus tipe 2 dan erat kaitannya dengan timbulnya komplikasi akibat peradangan kronis yang terkait dengan penyakit diabetes Melitus dan kardiovaskular. Respons inflamasi yang timbul akibat diabetes Melitus dapat menyebabkan peningkatan kadar *C-Reaktive Protein* (CRP) pada penderita diabetes Melitus tipe 2 (Wahyuni *et al.*, 2023).

D. Kerangka Konsep

