

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Diabetes Melitus

##### 1. Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolisme yang berupa kelainan metabolisme karbohidrat sebagai akibat dari kekurangan insulin absolut atau relatif, serta berkurangnya sensitivitas insulin yang menyebabkan meningginya gula darah atau *hiperglikemia*. Penyakit ini bisa terjadi karena interaksi berbagai faktor, seperti genetika, imunologi, usia dan gaya hidup. Diabetes melitus juga biasanya disebut sebagai penyakit gula. Penyakit ini disebabkan oleh peningkatan gula darah pankreas. Peningkatan tersebut disebabkan adanya gangguan metabolisme pada produksi insulin secara kronis di pankreas. Insulin sangat membantu transfer kadar gula ke sel-sel tubuh (Irianto, 2014).

Diabetes merupakan kelainan metabolisme yang disebabkan oleh ketidakmampuan mengoksidasi karbohidrat, menghambat mekanisme insulin, dan ditandai dengan *hiperglikemia*, *glikosuria*, *poliuria* (Sya'diyah *et al.*, 2020).

Diabetes merupakan suatu penyakit menahun yang disebabkan oleh tidak berfungsinya pankreas, yaitu tidak mampu memproduksi insulin dalam batas normal atau ketika tubuh tidak mampu menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. *Hiperglikemia* atau peningkatan gula darah, adalah akibat umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan seiring

berjalannya waktu menyebabkan kerusakan serius pada beberapa sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah (WHO, 2022).

## **2. Macam-macam Diabetes Melitus**

### **a. Diabetes Melitus Tipe 1 (DM Tipe 1)**

Diabetes tipe ini jarang terjadi atau populasinya sedikit, diperkirakan kurang dari 5-10% dari seluruh penderita diabetes. Penghancuran autoimun dari sel- sel  $\beta$  pulau langerhans kelenjar pankreas mengakibatkan sekresi insulin tidak mencukupi. Kekurangan insulin menyebabkan gangguan metabolik yang berhubungan dengan DM tipe 1. Selain kekurangan insulin, fungsi sel-sel  $\alpha$  pankreas juga pada pasien dengan DM tipe 1 tidak normal (Febrinasari *et al.*, 2020).

### **b. Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2)**

DM tipe 2 atau biasa disebut juga dengan *Diabetes Non Insulin-Dependent* adalah diabetes yang disebabkan karena resistensi terhadap insulin. Jumlah insulin yang cukup, namun tidak bekerja maksimal dapat menimbulkan kadar gula darah tinggi dalam tubuh (Fatimah, 2015).

Diabetes tipe ini merupakan tipe yang paling umum terjadi karena diabetes tipe 2 berkembang sangat lambat dan bisa berlangsung bertahun-tahun, oleh karena itu, gejala dan tanda seringkali tidak akurat. Penderita diabetes pasien tipe 2 biasanya adalah pasien yang mempunyai riwayat penyakit diabetes. Jika tidak ada gejala klasik yang biasanya dikeluhkan adalah cepat lelah, berat

badan yang menurun walaupun mengonsumsi makanan yang banyak atau akan merasakan kesemutan di anggota tubuh (Kurniadi *et al.*, 2015).

**c. Diabetes Gestasional**

*Diabetes gestasional* (GDM = *Gestational Diabetes Melitus*) adalah suatu kondisi intoleransi karbohidrat yang terjadi dalam derajat yang berbeda-beda selama kehamilan atau pertama kali ditemukan selama kehamilan. Sekitar 4-5% wanita hamil diketahui menderita GDM dan biasanya terdeteksi selama atau setelah trimester pertama kehamilan, kehamilan kedua atau ketiga tanpa diabetes sebelum hamil (Soelistija *et al.*, 2021).

**d. Diabetes Melitus Tipe Lain**

Diabetes tipe lain disebabkan oleh sejumlah faktor, termasuk penggunaan obat-obatan atau bahan kimia seperti glukokortikoid dalam pengobatan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) / *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) atau setelah transplantasi organ (Soelistija *et al.*, 2021).

**3. Etiologi & Faktor Resiko**

Etiologi diabetes adalah kombinasi faktor genetik dan terhadap lingkungan. Etiologi diabetes lainnya, gangguan sekresi atau fungsi insulin, kelainan mitokondria dan kondisi lain yang mengganggu toleransi glukosa (Putra & Berawi, 2015).

Adapun terdapat faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan diabetes melitus yaitu :

a. Kelainan genetik

Diabetes merupakan penyakit genetik atau keturunan, artinya jika orang tua mengidap DM tipe 2 maka anak atau keturunannya juga akan menderita DM tipe 2. Sebab, ada kombinasi gen yang membawa DM tipe 2 sehingga seseorang lebih cepat terdiagnosis (Nababan *et al.*, 2020).

b. Usia

Seiring bertambahnya usia, kemampuan jaringan dalam menyerap gula darah menurun. Penyakit ini lebih sering terjadi berusia di atas 45 tahun (Fatimah, 2015).

c. Pola makan tidak sehat

Pola makan menjadi suatu faktor yang sangat penting untuk menjaga keseimbangan tubuh. Asupan nutrisi yang tidak seimbang dan kurangnya makan teratur dalam porsi yang telah ditentukan menyebabkan kadar gula darah dalam tubuh tidak terkontrol (Dafriani, 2016).

d. Obesitas

Obesitas adalah suatu kondisi dimana indeks massa tubuh (IMT) sebesar  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Pada orang yang mengalami obesitas, jumlah asam lemak bebas meningkat, sehingga mengganggu penyerapan glukosa ke

dalam sel otot sehingga meningkatkan resiko terkena diabetes melitus (Nasution *et al.*, 2018).

e. **Aktivitas fisik**

Aktivitas fisik bermanfaat dalam mengendalikan gula darah. Saat tubuh menjalankan aktivitas, tubuh akan membakar gula yang ada di dalam lalu mengubahnya menjadi energi, sehingga jumlah insulin berkurang. Ketika seseorang tidak cukup melakukan aktivitas fisik dan nutrisi masuk ke dalam tubuh maka zat makanan akan menjadi lemak dan gula sehingga dapat membuat semakin beresiko terkena diabetes melitus (Imelda, 2019).

#### **4. Patogenesis**

Menurut PERKENI (2021), patogenesis diabetes melitus adalah resistensi insulin pada sel otot dan hati serta kekurangan sel beta pankreas. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih awal dan lebih parah dari perkiraan sebelumnya. Organ lain yang terlibat dalam DM tipe 2 adalah jaringan lemak (peningkatan lipolisis), saluran pencernaan (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (*hiperglukagonemia*), ginjal (peningkatan penyerapan glukosa), dan otak (resistensi insulin) gangguan toleransi glukosa. Saat ini telah ditemukan tiga jalur patogenik baru pada defisiensi insulin, yaitu:

- a. Rusaknya sel-sel B pankreas karena pengaruh dari luar (virus, zat kimia, dll)
- b. Desensitasi atau penurunan reseptor glukosa pada kelenjar pankreas

c. Desensitasi atau kerusakan reseptor insulin di jaringan perifer.

## 5. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis penyakit diabetes melitus menurut Fatimah (2015) dibagi menjadi dua bagian yaitu :

- a. Gejala akut : *Poliphagia* (makan banyak), *polidipsia* (banyak minum), *poliuria* (banyak/sering buang air kecil pada malam hari), nafsu makan meningkat namun berat badan menurun dengan cepat (5-10 kg dalam 2-4 minggu), mudah lelah.
- b. Gejala kronik : Sensasi perih pada kulit, kesemutan, mati rasa pada kulit, kram, mudah lelah, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual melemah bahkan impotensi bisa terjadi pada pria, sering terjadi keguguran pada ibu hamil atau kematian janin dalam kandungan dan bayi yang lahir dengan berat lebih dari 4 kg.

## 6. Nilai Normal Kadar Gula Darah

Nilai normal kadar gula darah pada manusia adalah :

- a. Kadar Gula Darah Puasa : 70-120 mg/dl
- b. Kadar Gula Darah 2 jam PP : 100-120 mg/dl
- c. Kadar Gula Darah Sewaktu : <140 mg/dl

## **B. Glukosa Darah**

### **1. Pengertian Glukosa Darah**

Menurut (Harymbawa, 2016), kadar gula darah adalah suatu angka konsentrasi glukosa dalam plasma darah. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kadar gula darah yaitu meningkatkan jumlahnya makanan yang dikonsumsi, peningkatan stres, faktor emosional, penambahan berat badan, usia dan olahraga.

Gula darah yang rendah adalah *hipoglikemia* dan gula darah yang tinggi disebut *hiperglikemia*. Kadar gula darah normal yang dianjurkan adalah 120-140 mg/dl lalu dalam keadaan puasa adalah 80 - 100 mg/dl. Jika kadar gula darah seseorang melebihi batas normal, akan beresiko terkena penyakit diabetes melitus (DM) (Kasengke *et al.*, 2015).

### **2. Macam-macam Pemeriksaan Glukosa Darah**

#### **a. Glukosa Sewaktu**

Glukosa sewaktu adalah pengukuran kadar darah ambil kapan saja, terlepas dari makan terakhir. Nilai normal glukosa sewaktu adalah <200 mg/dL. Dan kadar glukosa darah sewaktu adalah kadar glukosa darah sepanjang hari bervariasi, yang meningkat setelah makan dan kembali normal dalam waktu 2 jam. Nilai gula darah sewaktu pada orang dewasa (di atas 45 tahun), menurut WHO adalah 70-130 mg/dL.

#### **b. Glukosa Puasa**

Tes ini memerlukan puasa 8 jam sebelum pengambilan darah yang harus diperiksa. Puasa adalah keadaan tidak ada makanan (kalori) yang masuk selama 8 jam, namun bisa minum air putih. Jadi bukan puasa makan dan minum secara normal. Jika gula darah puasa >126 mg/dl, maka tergolong diabetes (Soelistija *et al.*, 2015).

#### **c. Glukosa 2 jam setelah makan atau 2 jam pp**

Glukosa 2 jam setelah makan (2 jam *postprandial*) adalah tes glukosa dilakukan 2 jam setelah pelepasan glukosa, yang setara dengan 75 gram glukosa. Pemeriksaan ini bisa dilakukan digunakan untuk mengukur insulin dalam tubuh. Kadar glukosa normal 2 pp jam adalah 140 mg/dl (Soelistija *et al.*, 2015)

### **3. Nilai Normal Kadar Gula Darah**

- a. Kadar gula darah puasa : 70-120 mg/dl
- b. Kadar gula darah 2 jam PP : 100-120 mg/dl
- c. Kadar gula darah sewaktu : <140 mg/dl

### **C. C-Reactive Protein**

#### **1. Pengertian C-Reactive Protein (CRP)**

*C-Reactive Protein* adalah protein inflamasi fase akut homopentamerik, merupakan protein plasma yang pertama kali ditemukan oleh Tillet dan Francis pada tahun 1930 ketika mereka mempelajari serum pasien dengan infeksi pneumokokus fase akut dan disebut CRP

berdasarkan reaksi host dengan *Polisakarida kapsul pneumokokus (C)* (Chandra & Fatoni, 2021).

CRP adalah penanda peradangan dan merupakan salah satunya protein fase akut yang disintesis di hati untuk pemantauan non-spesifik penyakit lokal dan sistemik. Setelah itu, kadar protein C-reactive akan meningkat pada kondisi trauma, infeksi bakteri dan peradangan (Dewi *et al.*, 2016).

CRP merupakan alfa globulin yang diproduksi di hepar dan kadarnya meningkat saat terjadi peradangan dan kerusakan jaringan (Yekti *et al.*, 2014).

Kadar CRP dapat meningkat ribuan kali lipat selama episode inflamasi akut, sehingga digunakan sebagai parameter diagnostik untuk memantau peradangan (Ritten & Ernesto, 2017).

## **2. Fungsi C-Reactive Protein (CRP)**

CRP berperan dalam tubuh manusia sebagai pertahanan pertama tubuh melalui respon inflamasi alami. CRP bekerja dengan sistem kekebalan untuk melawan patogen dan mikroba. CRP berikatan dengan antigen dengan mekanisme yang melibatkan kalsium yang mempunyai fungsi menambah aktivitas proses fagositosis. Meskipun CRP bukan suatu antibody, tetapi CRP memiliki fungsi biologis yaitu pada proses peradangan dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap infeksi (Nasty, 2018).

## **3. Nilai Normal CRP**

Nilai normal CRP adalah  $< 6$  mg/dl

#### 4. Pemeriksaan CRP

Terdapat banyak cara yang dapat digunakan untuk menentukan kadar CRP, beberapa diantaranya yaitu (Ginting, 2019) :

##### a. Cara Presipitasi Tabung Kapiler

Tabung kapiler bersih (0,4-0,9 mm) ditempatkan di botol sera anti CRP dan biarkan cairan naik setinggi 3 cm. Ujung atas ditutup menggunakan jari dan keluarkan anti sera dari tabung kapiler. Ujungnya dibersihkan dengan celulosa tissue kemudian dimasukkan kedalam serum pasien. Serum dibiarkan naik hingga ketinggian 3 cm. Kemudian kocok perlahan tabung kapiler untuk mencampurkan serum dan antiserum, lalu masukkan tabung kapiler secara vertical pada blok plastisin. Inkubasi dilakukan pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$  selama 2 jam lalu biarkan semalaman pada suhu ruang. Pembacaan hasil pengujian dilakukan dengan mengukur ketinggian presipitasi dalam satuan milimeter.

a. 1 mm = +

b. 2 mm = ++

c. Serum baku = ++++

##### b. Cara Aglutinasi Lateks

Satu tetes serum dicampur dengan satu tetes reagen CRP lateks (Partikel lateks dilapisi dengan antibodi anti-CRP), pada petak slide, dengan batang pengaduk. Hal yang sama juga dilakukan untuk serum

kontrol positif dan negatif. Lalu petak slide digoyangkan dengan rotator/tangan dan hasilnya dibaca setelah 3-5 menit.

Pembacaan hasilnya yaitu :

- a. Reaktif (+) : terjadi aglutinasi
  - b. Non Reaktif (-) : tidak terjadi aglutinasi
- c. Uji Imunodifusi Radial (RID)

Serum normal dan serum pasien ditambahkan ke dalam sumur /lempengan RID-CRP. Setelah inkubasi selama 48 jam, diukur diameter presipitasi. Buat kurva standar dengan serum standar lalu tentukan CRP serum pasien menggunakan kurva standar.

- d. Uji Imunokromatografik dari CRP (*Nycocard*)

Campurkan 5  $\mu$ L serum sampel/kontrol dengan larutan pengencer sampel buffer borat (Ph 9)+ tween 20 selama 10 detik. Kemudian ditambahkan 50  $\mu$ l sampel/kontrol encer ke dalam membran dan biarkan hingga meresap dalam waktu sekitar 30 detik. Selanjutnya ditambahkan 1 tetes larutan pencuci (buffer borat Ph 9 + tween 20) pada membrane dan biarkan menyerap selama 20 detik. Hasil tes dibaca dalam waktu 5 menit dengan *nycocard reader II*, ambang atas nilai rujukannya 6 mg/l.

Nilai rujukan :

1. Untuk uji aglutinasi lateks, yaitu titer 1 : 40
2. Untuk uji RIA dalam serum 1,3 mg/l (0,068-8,2 mg/l) dalam darah tali pusat normal, rerata 0,07 mg/l.

3. Uji imunokromatografik 6 mg/l.

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

Pada kelompok pasien yang berisiko terkena *aterosklerosis* (penyakit jantung koroner dan stroke), proses inflamasi yang diakibatkannya bersifat kronis dan biasanya tidak ada gejala, sehingga kadar CRP juga relatif pada situasi ini rendah. Dalam hal ini, untuk mengetahui resiko *aterosklerosis* pada seseorang yang dicurigai diperlukan sarana laboratorium yang sensitif, yang dapat mengukur kadar CRP hingga <0,2-0,3 mg/l, disebut hs-CRP. Uji Hc-CRP dilakukan dengan metode imunoturbidometri Reagen Tina-quant CRP (lateks)-Roche menggunakan alat (*analyzer* otomatis) yang diproduksi oleh Hitachi. Nilai kisarannya adalah 0,1-20 mg/l pada pengujian ulang, kisaran nilainya adalah 0,1-300 mg/l.

Pemeriksaan ini dipengaruhi oleh :

1. Hemolisis; sampai kadar Hb 10 g/l
2. Bilirubin; sampai kadar bilirubin *direct* dan *indirect* 0,6 g/l
3. Lipemia; sampai kadar trigliserida 10 g/l
4. Faktor Rematid; sampai kadar 1200 IU/ml

## 5. Hubungan CRP dengan Diabetes Melitus

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kelainan vaskular terjadi akibat peradangan endotel kronis tingkat rendah. Situasi ini diperkuat oleh peningkatan CRP penanda inflamasi kronis. Hal ini menunjukkan bahwa CRP merupakan penanda yang cukup sensitif untuk mendeteksi

peradangan subklinis yang terkait dengan perkembangan dan perkembangan *aterosklerosis* (Yerizel *et al.*, 2015).

Peningkatan nilai CRP merupakan indikator penting, jika tanda-tanda peradangan ini terdeteksi pada penderita diabetes pada tahap awal, pengobatan dapat segera dimulai untuk menghindari komplikasi kronis (Kalma, 2018).