

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus (DM)

1. Definisi DM

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit tidak menular yang muncul akibat gangguan metabolisme pada pankreas, ditandai dengan peningkatan kadar gula darah atau kondisi hiperglikemia yang terjadi karena penurunan produksi insulin oleh pankreas (Lestari, Zulkarnain & Aisyah Sijid, 2021).

2. Klasifikasi DM

Diabetes diklasifikasikan dalam sejumlah kategori umum yaitu sebagai berikut (Hartono & Ediyono, 2024) :

a. DM tipe 1

Pankreas tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai atau bahkan tidak memproduksinya sama sekali, dimana gula akan terakumulasi dalam aliran darah karena tidak dapat diangkut ke dalam sel.

b. DM tipe 2

Meningkatnya kadar gula darah karena hasil dari situasi di mana pankreas masih mampu memproduksi insulin, tetapi kualitasnya buruk dan mengalami malfungsi.

c. Diabetes gestational

Resistensi insulin yang disebabkan oleh perubahan hormon pada wanita hamil dikenal sebagai diabetes gestasional. Pada trimester kedua atau ketiga

kehamilan, diabetes melitus gestasional bisa diidentifikasi bahkan tanpa adanya tanda-tanda nyata dari kondisi tersebut.

d. Diabetes tipe lain

Diabetes yang tidak termasuk dalam satu dari sekian kategori yang disebutkan di atas dikenal sebagai diabetes sekunder. Jenis diabetes ini mengganggu fungsi insulin atau mengganggu sintesisnya. Penggunaan hormon kortikosteroid, masalah dengan kelenjar pituitari atau adrenal dan berbagai obat antihipertensi atau antikolesterol.

3. Gejala DM

Lestari, Zulkarnain & Aisyah Sijid (2021) menjelaskan bahwa gejala – gejala yang dapat muncul pada DM antara lain:

a. Poliuri (sering buang air kecil)

Seringnya buang air kecil (poliuria), terutama pada malam hari disebabkan oleh tingginya kadar gula darah yang melampaui ambang filtrasi ginjal (lebih dari 180 mg/dL) sehingga glukosa ikut terbuang bersama urin. Peningkatan frekuensi dan volume urin ini disebabkan oleh mekanisme tubuh yang menarik lebih banyak air ke dalam urin guna menurunkan konsentrasi glukosa yang dikeluarkan. Rata-rata orang menghasilkan 1,5liter urin setiap hari, sementara orang dengan DM yang tidak diobati menghasilkan lima kali lebih banyak.

b. Polidipsia (sering merasa haus)

Dehidrasi atau kehilangan cairan akibat ekskresi urine yang berlebih akan terjadi di dalam tubuh. Tubuh akan menciptakan rasa haus untuk mengatasi masalah ini, sehingga penderitanya selalu ingin minum banyak air terutama air dingin, manis, dan segar.

c. Polifagi (nafsu makan meningkat)

Penderita DM mengalami kesulitan memproduksi insulin yang mengakibatkan asupan gula yang tidak memadai ke dalam sel-sel tubuh dan berkurangnya produksi energi. Hal ini menyebabkan kenaikan nafsu makan atau polifagi. Tubuh menimbulkan rasa lapar guna mendorong peningkatan asupan makanan agar kebutuhan energi tercukupi.

d. Berat badan menurun

Ketika jumlah insulin tidak mencukupi untuk membantu tubuh mendapatkan energi dari glukosa, tubuh akan segera memecah protein dan lemak sebagai sumber energi alternatif. 500gram glukosa dapat dikeluarkan dari tubuh setiap 24 jam oleh pasien DM yang tidak terkontrol, yang setara dengan 2000 kalori per hari. Masalah ini juga dapat menimbulkan gejala tambahan seperti rasa gatal, kesemutan pada kaki, serta luka yang sulit sembuh. Pada pria, kondisi tersebut bisa menyebabkan *balanitis* (nyeri di ujung penis) sedangkan pada wanita dapat muncul *pruritus vulva* (rasa gatal di area selangkangan).

4. Faktor risiko DM

Tandra, H (2020) dalam (Hartono & Ediyono, 2024), memaparkan bahwa sejumlah keadaan dibawah ini bisa menyebabkan timbulnya penyakit DM:

a. Usia

Jika tubuh terus mengonsumsi makanan berkalori tinggi seiring bertambahnya usia, diabetes akan berkembang karena fungsi pankreas dan insulin melemah.

b. Gaya hidup

Resistensi insulin yang bisa mengakibatkan diabetes bisa disebabkan oleh kebiasaan hidup yang kurang baik, seperti kebiasaan merokok dan makan di waktu yang terlalu malam, melewatkan sarapan, makan makanan berat yang membuat terjaga dan kurang bergerak. Lebih dari 80% penderita obesitas akan menderita diabetes karena efektivitas insulin terhambat oleh penumpukan lemak di perut yang meningkatkan kadar gula darah.

c. Obat – obat steroid

Efek counter-insulin akan dirasakan oleh penderita asma atau rematik saat mengkonsumsi steroid, dimana hal itu akan berimbas pada kenaikan gula darah.

d. Infeksi pankreas

Pankreatitis atau gangguan yang memengaruhi kelenjar hipofisis seperti akromegali bisa menyebabkan diabetes.

e. Kehamilan

Pada wanita hamil diabetes dapat terjadi dengan persentase 2 – 5%.

f. Keturunan

Risiko terkena diabetes akan meningkat pada anggota keluarga lainnya jika terdapat riwayat diabetes dalam keluarga.

g. Stress

Hormon kontra-insulin yang menentang insulin menjadi lebih aktif dalam kondisi stress sehingga menyebabkan peningkatan gula darah.

5. Patofisiologi

DM dapat disebabkan oleh resistensi insulin atau malfungsi sel β pankreas. DM disebabkan oleh ketidakmampuan sel target insulin untuk bereaksi terhadap

insulin sebagaimana mestinya, dimana kondisi ini disebut sebagai resistensi insulin. Usia, obesitas, dan gaya hidup, kurang bergerak merupakan penyebab utama resistensi insulin. Pasien dengan penyakit DM memiliki produksi glukosa hepatic yang lebih tinggi dari biasanya tanpa kerusakan sel β Langerhans secara autoimun (Fatmona, Permana & Sakurawati, 2023).

Resistensi insulin perifer, aktivitas sel β yang menurun, dan gangguan *hepatic glucose production* (HGP) merupakan ciri-ciri lebih lanjut dari patofisiologi DM yang akhirnya mengakibatkan kerusakan sel β secara menyeluruh. Resistensi insulin pertama kali muncul, kemudian terjadi kenaikan produksi insulin untuk mengimbangi tidak adanya resistensi insulin dan mempertahankan kadar glukosa darah agar tetap normal. Tahap ini memungkinkan individu mengalami gangguan toleransi glukosa (tahap pradiabetes), kemudian resistensi insulin tidak sanggup lagi dikompensasi oleh sel beta hingga terjadi kenaikan pada kadar glukosa dan terjadi penurunan pada fungsi sel beta pankreas, saat itulah dilakukan penegakan pada diagnosa diabetes. Sel beta secara bertahap kehilangan kemampuannya untuk melepaskan insulin hingga tidak mampu lagi melakukannya. Hiperglikemia kronis selama puasa dan setelah makan disebabkan oleh kenaikan sintesis glukosa hati dan berkurangnya penggunaan glukosa dan lemak otot. Gangguan toleransi glukosa, dan perubahan dalam proses toleransi glukosa bisa dianggap sebagai kondisi yang berkelanjutan pada pasien DM (Sari, Samekto & Adi, 2017).

B. Gula Darah

1. Definisi

Glukosa darah adalah bentuk gula darah yang dihasilkan dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Kadar

glukosa darah dipengaruhi oleh hormon insulin dan glukagon yang diproduksi oleh pankreas (Rosares & Boy, 2022).

2. Macam – macam pemeriksaan gula darah

a. Gula darah puasa (GDP)

GDP merupakan salah satu monitoring yang digunakan untuk mengukur kadar gula darah plasma. Pasien harus berpuasa minimal delapan jam sebelum pemeriksaan kadar gula darah plasma dan selama waktu tidak boleh mengonsumsi makanan olahan. Terkait hal ini, gula darah dalam plasma akan disimpan oleh tubuh di organ hati, jaringan perifer, serta dipengaruhi oleh hormon-hormon yang berperan dalam mengatur kadar glukosa dalam tubuh (Yusuf, Nafisah, & Inayah, 2023).

b. Gula darah 2JPP

Gula darah yang diukur dua jam setelah makan dikenal sebagai gula darah 2 jam postprandial. Pemeriksaan ini dilakukan dua jam usai makan untuk mengevaluasi tingkat glukosa dalam darah. Pemeriksaan ini dapat digunakan bersamaan dengan tes glukosa darah puasa, yang melibatkan pengukuran kadar gula darah pasien dua jam setelah pemeriksaan dan meminta pasien makan seperti biasanya. Sulit untuk menstandarisasi pemeriksaan ini karena tidak mungkin untuk menstandarisasi jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi serta sulit untuk mengawasi pasien selama dua jam (Triana & Salim, 2017).

c. Gula darah sewaktu (GDS)

Gula darah sewaktu adalah kadar glukosa dalam darah pada waktu khusus tanpa memperhatikan waktu makan terakhir yang diukur menggunakan sampel darah yang diambil secara acak dan hasil pengukurannya bisa memberikan

gambaran tentang bagaimana tubuh mengelola glukosa sepanjang hari (Sari, T dkk, 2024).

3. Hiperglikemia

Satu satu gejala umum DM yang disebabkan oleh *The Egregious Eleven* adalah hiperglikemia. Tahap pertama ditandai dengan penurunan sekresi insulin akibat produksi insulin yang tidak memadai oleh sel-sel beta pankreas, sedangkan hati memproduksi lebih banyak glukosa ketika sel-sel alfa pankreas tidak bekerja dengan baik. Sel lemak yang tidak lagi merespons efek antilipolisis dari insulin menyebabkan peningkatan pemecahan lemak (lipolisis) dan tingginya konsentrasi asam lemak bebas (FFA) dalam darah. FFA yang meningkat akan mengganggu sekresi insulin dengan menginduksi resistensi insulin pada otot dan hati dan merangsang proses glukoneogenesis. Oksidasi glukosa yang berkurang, sintesis glikogen yang berkurang, dan gangguan transportasi glukosa dalam sel otot diakibatkan oleh hal ini, yang memperburuk resistensi insulin dan memicu gluconeogenesis sehingga meningkatkan keluaran glukosa dasar hati (*hepatic glucosa production*). Otak menjadi kurang peka terhadap insulin akibat kondisi hiperinsulinemia yang menyebabkan peningkatan nafsu makan, sementara itu, kolon dan usus halus turut mengalami kerusakan. Kenaikan ekspresi gen SGLT-2 pada ginjal meningkatkan kadar glukosa darah dan meningkatkan penyerapan kembali glukosa dalam tubulus ginjal. Kerusakan pada sel beta pankreas juga mengakibatkan penurunan produksi amilin, yang mempercepat pengosongan lambung serta meningkatkan penyerapan glukosa di usus halus. Peradangan sistemik tingkat rendah juga bisa menyebabkan timbulnya stres di endoplasma yang akan meningkatkan kebutuhan metabolisme terhadap insulin (Junaid dkk, 2024).

4. Interpretasi Hasil

PERKENI (2021) memaparkan bahwa nilai rujukan dalam pemeriksaan gula darah puasa yang dikatakan dalam kategori normal adalah 70 – 99 mg/dL, pre – diabetes: 100 – 125 mg/dL dan diabetes: ≥ 126 mg/ dL.

C. C – Reactive Protein (CRP)

1. Definisi

Hati memproduksi protein fase akut yang dikenal sebagai CRP. Karena kadar CRP yang tinggi menandakan peradangan dalam tubuh, CRP sering digunakan sebagai indikator peradangan. Dalam kondisi peradangan kronis seperti DM, kadar CRP akan mengalami peningkatan. Pasien dengan DM tipe 2 bisa menderita stres oksidatif karena kadar CRP yang tinggi yang mengakibatkan penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung dan *stroke*, retinopati, neuropati, dan nefropati (Permatasari dkk, 2020).

2. Fungsi CRP

Meskipun bukan antibodi, CRP memiliki berbagai peran biologis yang memperlihatkan keterlibatannya dalam proses peradangan dan sistem pertahanan tubuh melawan infeksi, sementara fungsi dan peran pastinya di dalam tubuh (*in vivo*) masih belum diketahui (Kalma, 2018).

3. Indikasi pemeriksaan CRP

C-Reactive Protein (CRP) diukur untuk menilai efektivitas pengobatan (*effectiveness of therapy*) sejumlah penyakit yang melibatkan peradangan akut atau kerusakan jaringan untuk membantu mendiagnosis kondisi yang melibatkan peradangan dan nekrosis jaringan dengan menghitung risiko serangan penyakit

jantung koroner dan mengukur peradangan pada penyakit kardiovaskular (Sembiring, 2021).

4. Faktor – faktor yang mempengaruhi CRP

Faktor yang bisa mempengaruhi pemeriksaan serologis yaitu sampel yang digunakann hemolisis, lipemik, atau turbiditas dalam serum bisa mengganggu proses pemeriksaan dan menyebabkan hasil yang tidak akurat sehingga sampel itu tidak bisa digunakan. Di lain sisi, usia, jenis kelamin, dan ras perlu diperhatikan dalam menentukan nilai batas atas referensi (*upper reference limit*) untuk CRP, sebab setiap individu memiliki parameter fisiologis yang berbeda. Sejumlah situasi patologis yang bisa meningkatkan kadar CRP dalam tubuh adalah demam rematik akut, *rheumatoid arthritis*, infark miokard akut, infeksi pasca operasi, serta infeksi bakteri, virus, dan sepsis. Sebaliknya, penurunan kadar CRP bisa terjadi akibat aktivitas sitokin penghambat (*inhibitory cytokines*), latihan fisik (*exercise*), dan konsumsi obat-obatan khusus seperti *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs), salisilat, serta statin (Sembiring, 2021).

D. Mekanisme CRP dan GDP

Ketidaksesuaian kerja insulin pada penyakit DM mengakibatkan glukosa dari pembuluh darah tidak mampu masuk ke jaringan. Karena kondisi ini, sebagian besar glukosa bertahan dalam sirkulasi darah (yang akhirnya memicu terjadinya hiperglikemia. Hal ini menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6, dari berbagai jenis sel. Hal tersebut akan merangsang hati untuk memproduksi CRP sehingga meningkatkan kadar CRP pada pasien dengan DM karena respons inflamasi yang diakibatkan oleh komplikasi penyakit. Banyak penelitian telah memperlihatkan bahwa peradangan kronis tingkat rendah

(*lowgrade chronic inflammation*) pada endotelium merupakan penyebab penyakit pembuluh darah. Kenaikan beberapa penanda peradangan kronis seperti IL-6 dan CRP mendukung kondisi ini dan memperlihatkan bahwa CRP merupakan ukuran yang cukup sensitif untuk mengidentifikasi peradangan subklinis. Pemeriksaan CRP bisa dilakukan untuk menilai risiko penyakit iskemia, memprediksi penyakit kardiovaskular seperti infark miokard, stroke, penyakit arteri perifer, dan kematian jantung mendadak pada penderita DM (Kalma, 2018).