

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **a. Diabetes Melitus**

##### **a. Definisi**

Diabetes melitus merupakan sesuatu kelompok gangguan kronik yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah dan merupakan penyakit menahun dan tidak dapat di obati (Shahab, 2017). Gangguan ini diikuti berbagai kelainan metabolik yang di akibatkan oleh gangguan hormonal yang dapat mengakibatkan komplikasi kronik pada organ lain seperti pembuluh darah, mata, ginjal dan saraf (Tholib, 2016). Secara umum, diabetes merupakan kondisi saat tubuh tidak mampu lagi memproduksi hormon insulin sebagaimana mestinya atau tidak mampu memanfaatkan insulin yang dihasilkan secara efektif, sehingga menyebabkan tingginya kadar glukosa dalam darah (Fitriana and Rachmawati, 2016).

##### **b. Klasifikasi Diabetes**

##### **1) Diabetes Melitus Tipe 1**

Diabetes melitus tipe 1 atau dikenal sebagai diabetes bergantung insulin, diabetes ini disebabkan pankreas tidak bisa memproduksi insulin, diabetes tipe ini berhubungan dengan keadaan autoimun yang dapat meyebabkan kerusakan sel pankreas (Tandra, 2017). Prevalensi 10%-20% dari jumlah kasus diabetes melitus yang ada banyak terjadi pada kelompok umur muda non-obesitas, mengalami penurunan produksi insulin dan memerlukan asupan insulin eksogen (Shahab, 2017).

##### **2) Diabetes Melitus Tipe 2**

Salah satu yang memiliki populasi terbanyak dibandingkan dengan diabetes melitus tipe lain, biasanya terjadi di kisaran umur > 40 tahun. Merupakan keadaan dimana pankreas masih dapat memproduksi insulin tetapi kualitasnya tidak adekuat sehingga

mengakibatkan masuknya glukosa yang masuk ke dalam sel tidak bekerja dengan baik, kadar gula darah meningkat. Faktor lain yang mengakibatkan diabetes melitus tipe 2 adalah sel dan jaringan serta otot pada tubuh mengalami resistensi terhadap insulin (Tandra, 2017). Diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan kelainan metabolik ditandai kadar gula berlebih di dalam darah, diakibatkan karena kelainan produksi insulin, kerja insulin atau bahkan keduanya (Decroli, 2019). Diabetes melitus tipe 2 sering dikenal dengan maturity-onset diabetes yang biasa terjadi di kelompok usia tua dan lebih banyak pada individu yang mengalami obesitas (Shahab, 2017).

### 3) Diabetes Melitus Gestasional

Diabetes yang disebabkan akibat produksi hormon ibu hamil yang menyebabkan resistensi insulin, terdeteksi setelah bulan ke 4 kehamilan atau pada trimester ke 3, setelah persalinan kadar glukosa akan normal kembali (Tandra, 2017). Pengendalian kadar glukosa selama masa kehamilan akan berdampak baik dalam perkembangan janin dan meminimalisir resiko kelainan kongenital atau kematian janin (Shahab, 2017).

### 4) Diabetes Tipe Spesifik yang Berkaitan dengan Penyebab Lain

Merupakan diabetes sekunder yang muncul dipicu adanya gangguan tubuh lain yang mempengaruhi produksi insulin atau merinterverensi kerja insulin, disebabkan karena pankreatitis, penggunaan obat kortikosteroid, malnutrisi, dan infeksi (Tandra, 2017). Diabetes tipe ini dapat disebabkan juga kelainan eksokrin pankreas, endokrinopati, serta kelainan genetik lain yang berhubungan dengan diabetes melitus (Tholib, 2016).

## c. Kriteria Penegakan Klinis Diabetes Melitus

Penegakan klinis diabetes melitus akan dilakukan ketika disertai dengan keluhan lain yang sering terjadi pada diabetes melitus seperti rasa haus berlebih, buang air kecil lebih banyak dari biasanya, rasa lapar berlebih dan penurunan berat badan tanpa penyebab jelas (Shahab, 2017).

Kadar glukosa darah diperiksa untuk menentukan diagnosis diabetes melitus. Beberapa kriteria diagnosis diabetes melitus didasarkan pada nilai rujukan, kriteria berikut diperlukan untuk penegakan klinis diabetes melitus:

Tabel 1.2 Kriteria penegakan klinis Diabetes Melitus

No	Pemeriksaan	Nilai Rujukan	Keterangan
1.	Pemeriksaan glukosa plasma puasa	$\geq 126$ mg/dl	Puasa adalah kondisi tubuh tidak ada asupan kalori minimal 8 jam sebelum pemeriksaan
2.	Pemeriksaan glukosa plasma	$\geq 200$ mg/dl	Setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram
3.	Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu	$\geq 200$ mg/dl	Dengan keluhan klasik atau hiperglikemia
4.	Pemeriksaan HbA <sub>1c</sub>	$\geq 6,5\%$	Penggunaan metode yang distandarisasi oleh National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) dan uji Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

(Sumber : Soelistijo, 2021)

#### d. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas adalah komponen utama yang menyebabkan terjadinya diabetes melitus tipe 2.

##### 1) Resistensi Insulin

Seseorang yang berlebihan berat badan atau obesitas sering mengalami resistensi insulin. Kondisi di mana insulin tidak berdifusi sepenuhnya ke dalam sel otot, adiposa, dan hati, kondisi ini memicu pankreas untuk mengontrolnya dengan memproduksi lebih banyak insulin. Namun, jika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak mencukupi dalam menanggulangi resistensi insulin, hal ini akan menyebabkan kadar glukosa darah tinggi, yang berujung pada hiperglikemia kronis. Hiperglikemia kronis pada diabetes tipe 2 mempunyai efek lain, yaitu merusak sel beta pankreas dan memperburuk resistensi insulin sehingga diabetes melitus tipe 2 ini terus berkembang. Resistensi insulin menunjukkan signaling insulin yang tidak cukup dari *pre reseptor*, *reseptor*, dan *post reseptor* pada tingkat seluler. Beberapa faktor yang dianggap secara molekuler bertanggung jawab atas patogenesis resistensi insulin termasuk perubahan pada protein *Insulin Receptor Substrate* (IRS) akibat mutasi, peningkatan fosforilasi serin pada IRS, aktivitas *Phosphatidylinositol 3 Kinase* (PI3 Kinase), dan protein kinase C, perubahan pada protein kinase B yang akan mempengaruhi *Glucose Transporter 4* (GLUT4) (Decroli, 2019). Dalam keadaan ini mutasi molekuler yang terjadi diinduksi oleh beberapa sitokin seperti Interleukin-6 dan TNF- $\alpha$ , dimana sitokin tersebut merupakan adipositokin yang

berhubungan dengan obesitas menimbulkan penurunan performa GLUT4. Semua efek ini akan menyebabkan resistensi insulin (Shi *et al.*, 2019).

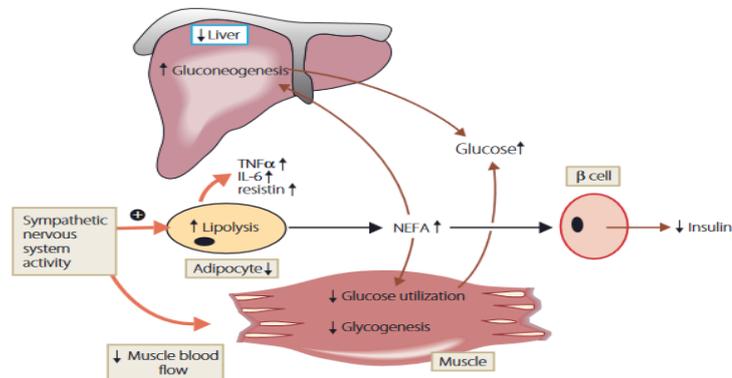
## 2) Disfungsi Sel Beta Pankreas

Salah satu sel yang memiliki peran krusial di antara sel lainnya, seperti sel alfa, sel delta, dan sel-sel jaringan ikat di pankreas. Kegagalan sel beta pankreas disebabkan oleh serangkaian pemicu seperti faktor genetik dan lingkungan. Saat terdiagnosis diabetes melitus tipe 2, fungsi normal sel beta pankreas saat itu hanya 50% sehingga sel beta pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin untuk mengatasi peningkatan resistensi insulin. Hiperglikemia menghasilkan Reaktif Spesies Oksigen (RSO). Jika RSO meningkat di atas ambang batas, itu akan merusak sel beta pankreas. Kondisi yang dikenal sebagai hiperglikemia kronis dapat menyebabkan penurunan pembentukan dan sekresi insulin, serta kerusakan sel beta secara bertahap (Decroli, 2019).

### e. Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin pada otot dan hati, serta gangguan jaringan adiposa (peningkatan lipolisis), usus (defisiensi incretin), sel alfa pankreas, ginjal (peningkatan penyerapan glukosa), dan otak (resistensi insulin) adalah beberapa penyebab diabetes melitus tipe 2, faktor-faktor ini menyebabkan gangguan toleransi glukosa, disfungsi sel beta pankreas pada saat diagnosis diabetes melitus tipe 2, fungsi sel beta menurun secara signifikan. Pemblokiran lemak terhadap efek antilipolisis insulin menyebabkan lipolisis dan kadar asam lemak bebas plasma meningkat, yang menyebabkan peningkatan proses pembentukan glukosa baru (glukoneogenesis) dan ketidakpekaan terhadap insulin pada otot dan hati, yang menghambat sekresi insulin proses ini dikenal sebagai lipotoksitas. Pada pasien diabetes melitus tipe 2, terdapat aktivitas insulin intramioseluler yang bervariasi, hal ini disebabkan oleh kegagalan fosforilasi tirosin, yang menyebabkan otot tidak dapat menyerap glukosa dengan baik, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Pada pasien diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin yang parah dan menyebabkan glukoneogenesis meningkatkan glukosa dalam keadaan basal dari hati (produksi glukosa hepatic). Resistensi insulin pada jaringan perifer,

penurunan produksi insulin, serta peradangan pada jaringan seperti lemak, hati, dan otot, adalah tanda diabetes melitus tipe 2 (Soelistijo, 2021).



Sumber: Bilous & Donnelly, 2010

Gambar 1.2. Mekanisme Resistensi Insulin Pada Diabetes Melitus Tipe 2.

#### f. Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

##### 1) Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut (SKA) adalah keadaan medis di mana perfusi jaringan jantung berkurang karena penyempitan atau penyumbatan arteri koroner. Inilah sebabnya SKA menunjukkan nyeri di dada sebelah kiri. Akselerasi aterosklerosis, *prothrombic state* dan disfungsi *autonomic* merupakan faktor pada pasien diabetes melitus tipe 2 yang dapat meningkatkan risiko SKA (Soelistijo, 2021).

##### 2) Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik merupakan gangguan mikrovaskular yang sering terjadi dan paling berpeluang sebagai penyebab kebutaan, retinopati diabetik sendiri dibagi menjadi 2 jenis yaitu non proliferasif dan proliferasif. Kelainan kornea, glaukoma, neovaskularisasi pada iris, dan katarak merupakan kelainan mata yang umum terjadi. Gejala dari retinopati diabetik mencakup munculnya bintik-bintik mengambang di mata, penglihatan kabur, distorsi penglihatan, dan penurunan ketajaman penglihatan secara perlahan-lahan. Kondisi ini dapat dicegah atau diperburuk sesuai dengan kontrol ketat terhadap glukosa darah dan tekanan darah. (Soelistijo, 2021).

##### 3) Stroke

Stroke merupakan suatu keadaan yang menyebabkan kematian akibat kelainan pembuluh darah yang menimbulkan gangguan saraf pada

otak, sumsum tulang belakang, dan retina baik sebagian maupun seluruhnya. Keadaan meningkatnya kadar glukosa darah dapat memperburuk penyakit stroke dan penyembuhan pasca stroke (Soelistijo, 2021).

#### 4) Sepsis

Keadaan Infeksi yang meningkat pada pasien DM diakibatkan oleh respon imun mengalami perubahan. Penderita diabetes melitus memiliki resiko lebih tinggi untuk terkena infeksi (Soelistijo, 2021).

### b. Glukosa

#### a. Definisi

Glukosa merupakan hasil pencernaan karbohidrat yang berfungsi sebagai sumber energi dan memiliki peran dalam pembentukan senyawa-senyawa lain agar tubuh dapat berfungsi normal, selain itu glukosa memiliki peran sebagai bahan sintesis nukleotida (Firani, 2017). Tetapi terdapat keadaan dimana tubuh mengalami kelaianan yang menyebabkan jumlah kadar glukosa darah tidak terkontrol, indikasi kadar glukosa total dari pemeriksaan glukosa darah puasa yang menunjukkan kadar total  $\geq 126$  mg/dL atau kadar glukosa darah sewaktu yang menunjukkan kadar  $\geq 200$  mg/dL ditetapkan sebagai diagnosis diabetes (Soelistijo, 2021).

#### b. Mekanisme Glukosa

Dalam metabolisme karbohidrat, terdapat tiga jalur reaksi biokimia utama, yaitu glikolisis, oksidasi piruvat, dan siklus asam sitrat. Tiga jalur reaksi oksidasi glukosa, yang berfungsi dalam produksi energi, mengambil glukosa dari makanan dan diserap serta dimasukkan ke dalam darah. Kemudian diedarkan ke berbagai jaringan tubuh, terutama ginjal, jaringan adiposa, otot, hati, otak, dan sel darah merah. Padahal, tubuh sebenarnya membutuhkan glukosa terutama untuk keperluan produksi energi. Jalur reaksi glukoneogenesis, yaitu usaha tubuh untuk mempertinggi kadar glukosa darah, juga memungkinkan tubuh manusia memproduksi glukosa dari senyawa non-karbohidrat, seperti lemak dan laktat. Sebagian besar glukoneogenesis terjadi di hati, sehingga jika hati rusak, glukoneogenesis mungkin terganggu, sehingga menyebabkan mengakibatkan kadar gula darah menjadi rendah,

serta di hati dan otot rangka sebagian glukosa yang masuk diubah menjadi glikogen melalui proses yang disebut glikogenesis. Jika tidak ada asupan makanan, glikogen berperan sebagai cadangan energi di hati dan otot rangka akan terjadi proses glikogenolisis untuk memecah glikogen jika diperlukan, dan menghasilkan glukosa sebagai sumber energi. Asam glukuronat berperan penting dalam proses konjugasi bilirubin karena jalur bilirubin mengubah sebagian glukosa di hati menjadi asam glukuronat. Bilirubin terkonjugasi menyebabkan bilirubin menjadi larut dalam air sehingga dapat disekresikan ke usus melalui saluran empedu ke jaringan adiposa. Jalur glikolisis mengubah glukosa menjadi triasilgliserol, yang kemudian diubah oleh enzim gliserol 3-fosfat dehidrogenase menjadi dihidroksiaseton fosfat. Enzim ini kemudian diubah menjadi gliserol 3-fosfat, yang disimpan sebagai cadangan energi di jaringan adiposa. Glukosa diubah menjadi fruktosa melalui reaksi yang diawali penghasilan sorbitol yang dikatalisis oleh enzim sorbitol dehidrogenase. Jalur reaksi ini mengalami peningkatan khususnya pada keadaan penyakit tertentu, yaitu diabetes melitus (Firani, 2017).

c. Hipoglikemia

Pada diabetes melitus tipe 2 menunjukkan peningkatan insiden hipoglikemia, reaksi hipoglikemia sebagian besar terjadi di usia pertengahan semakin berat hipoglikemia yang muncul mengakibatkan kemungkinan kerusakan otak sementara bahkan permanen (Morton *et al.*, 2021). Glukosa darah rendah, dikenal juga sebagai gula darah rendah atau hipoglikemia, terjadi ketika kadar glukosa dalam darah berada di bawah batas normal. Bagi banyak penderita diabetes, dengan kadar glukosa darah kurang dari 70 miligram per desiliter (mg/dL). Pasien diabetes pada derajat 1 menunjukkan peningkatan respons hipoglikemik, dan kadar glukosa terukur 70 mg/dL (3,9 mmol/L) dianggap signifikan secara klinis (tidak tergantung pada pengurangan keparahan gejala hipoglikemik berat). Hipoglikemia derajat 2 (konsentrasi glukosa darah 54 mg/dL) merupakan ambang batas dimana gejala hipoglikemia mulai muncul dan memerlukan tindakan segera untuk mengatasi hipoglikemia tersebut. Terakhir, hipoglikemia tingkat 3

didefinisikan sebagai kejadian parah yang ditandai dengan perubahan dalam fungsi fisik dan mental pasien ( American Diabetes Association, 2020).

#### d. Hiperglikemia

Suatu kondisi dimana kadar glukosa darah berlebihan, dengan kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL dan kadar glukosa darah transien  $\geq 200$  mg/dL. Terjadinya hiperglikemia pada diabetes melitus tipe 2 dikaitkan dengan setidaknya beberapa gangguan pada tubuh. Pada penderita lebih diketahui sebagai omnius oktet, yaitu terjadi kegagalan pada sel beta pankreas untuk mensekresi jumlah insulin yang cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin yang meningkat. Akibat resistensi insulin, produksi glukosa di hati meningkat pada keadaan basal, dan fungsi insulin di otot terganggu, termasuk gangguan dalam pengangkutan dan penggunaan glukosa. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan lipolisis dan penurunan lipogenesis pada jaringan adiposit, serta penurunan GLP-1 dalam usus. dan penurunan efek incretin. Pada sel alfa pankreas pasien diabetes melitus tipe 2, sintesis glukagon meningkat saat tubuh dalam keadaan berpuasa. Di ginjal, ekspresi gen SGLT-2 meningkat, menyebabkan lebih banyak glukosa diserap kembali. Di otak, resistensi insulin berhubungan dengan peningkatan nafsu makan. (Decroli, 2019).

#### e. Kelainan Metabolik

Diagnosis sindrom metabolik ditegakkan berdasarkan adanya kelainan tekanan darah tinggi, dan peningkatan kadar glukosa dan trigliserida dan menurunkan kadar kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL-C). Sindrom metabolik ini meningkatkan kemungkinan diabetes melitus tipe 2 dan penyakit jantung, penyakit pembuluh darah, penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD), kanker, demensia dan penyakit lainnya. Ciri khas sindrom metabolik adalah resistensi insulin, yang merupakan kondisi yang sangat patologis. Konsentrasi insulin gagal diproduksi secara normal. Gangguan metabolik adalah suatu kondisi kesehatan yang mencakup sejumlah faktor termasuk obesitas dan konsentrasi glukosa darah tinggi, keduanya merupakan faktor risiko diabetes melitus tipe 2, melalui induksi respon inflamasi pada organ penginderaan insulin. Beberapa keadaan dapat memicu kondisi kronis ini, respon inflamasi dapat terjadi akibat peningkatan paparan sel terhadap asam lemak bebas. Sinyal

inflamasi mulai, terjadi peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- $\alpha$  (alpha), *Interleukin -6* (IL-6) dan IL-1 $\beta$  (beta). Sitokin mestimulus adanya inhibitor terhadap signaling insulin yang dimiliki oleh sel yang dikenal dengan *Supressor of cytokine signaling-3* (SOCS-3), insulin sangat penting sebagai hormon yang mengatur glukosa, lemak, metabolisme energi di hati, jaringan adiposa, dan otot. Resistensi Insulin menyebabkan glukosa tidak diserap dengan optimal melalui jaringan metabolik, sehingga kadar glukosa yang bersirkulasi dalam darah mengalami peningkatan (McArdle, Kennedy and Roche, 2016).

c. *Interleukin-6* ( IL-6 )

a. Definisi

*Interleukin-6* (IL-6) adalah sitokin pleiotropik yang berhubungan dengan sistem organ yang memiliki fungsi dalam respon imunitas spesifik dan nonspesifik. *Interleukin-6* (IL-6) di produksi oleh fagosit mononuklear, fibroblast, sel endotel vascular ataupun sel lain, berperan menjadi respon terhadap kehadiran mikroba ataupun sitokin lain. Peran *Interleukin-6* (IL-6) dalam imunitas nonspesifik ini akan merangsang hepatosit untuk menghasilkan *Acute Phase Protein* (APP). Selain itu, *Colony Stimulating Factor* (CSF) akan merangsang sel progenitor sumsum tulang yang bertanggung jawab untuk memproduksi neutrofil. Salah satu fungsi IL-6 dalam sistem imun adalah untuk merangsang pembentukan dan pembedaan sel B, yang menghasilkan sel mast, bertanggung jawab untuk membuat antibodi. *Interleukin-6* (IL-6) memiliki peran dalam keseimbangan Th17 dan Treg (Baratawidjaja and Rengganis, 2018).

b. Fungsi *Interleukin-6*

*Interleukin-6* adalah sitokin yang tidak hanya terlibat dalam respons inflamasi dan infeksi, tetapi juga terlibat dalam regulasi proses metabolik, regeneratif, dan neurologis. Dalam pensinyalan klasik, interleukin-6 menstimulasi sel target melalui reseptor interleukin-6 yang terikat membran, yang setelah pengikatan ligan mengikat protein reseptor pensinyalan gp130. Gp130 kemudian digabungkan, yang menyebabkan aktivasi kinase Janus dan fosforilasi residu tirosin di bagian sitoplasma gp130. Hal ini menyebabkan

keterlibatan tirosin fosfatase-2 (SHP-2) yang mengandung domain homologi Src dan aktivasi jalur ras/raf/mitogen-activated protein kinase (MAPK). Selain itu, faktor transduksi sinyal dan aktivator transkripsi direkrut, yang difosforilasi dan kemudian digabungkan sehingga mereka bertranslokasi ke inti sel dan mengaktifkan gen target. Menariknya, hanya sedikit sel yang mengekspresikan reseptor IL-6 yang terikat membran, sedangkan semua sel menampilkan gp130 pada permukaan sel. Meskipun sel yang hanya mengekspresikan gp130 tidak merespons IL-6 saja, mereka dapat merespons kompleks IL-6 yang terikat pada bentuk larut asli dari reseptor IL-6. Dengan demikian, pembentukan bentuk larut dari reseptor IL-6 sangat memperluas spektrum sel target IL-6. Proses ini disebut transduksi sinyal. Aktivitas regeneratif atau anti-inflamasi IL-6 dimediasi oleh sinyal klasik, sedangkan respons pro-inflamasi IL-6 dimediasi oleh jalur Trans-signal (Scheller *et al.*, 2011).

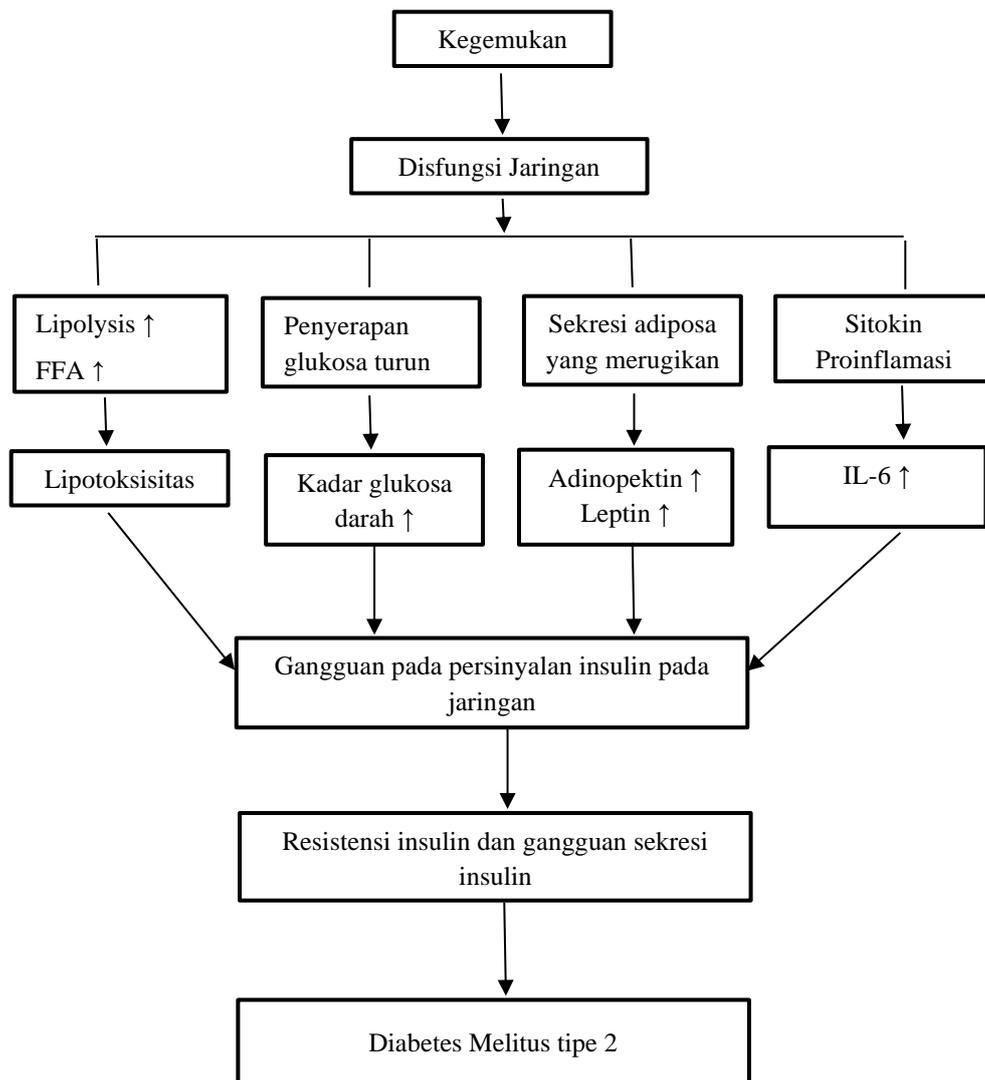
#### c. Mekanisme Persinyalan *Interleukin-6* (IL-6)

Persinyalan IL-6 terdiri dari IL-6, IL-6R dan gp130. Pembentukan IL-6/IL-6R/gp130 menginduksi autofosforilasi dan aktivasi gp130- Janus Kinase (JAK) terkait. JAK yang diaktifkan ini memfosforilasi lima tirosin residu dalam bagian sitoplasma. Fosforilasi residu tirosin membran proksimal, menyebabkan rekrutmen SHP-2, yang kemudian merangsang aktivasi jalur *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) dan *fosfatidilinositol-3-kinase* (PI3K). Fosforilasi residu tirosin lainnya, mengarah pada aktivasi, fosforilasi, dan translokasi *Signaling Transducer and Activator Transcription* (STAT) ke inti sel. Di dalam nukleus, STAT berikatan dengan DNA dan menginduksi ekspresi berbagai gen termasuk protein fase akut dan gen protein SOCS-3. SOCS-3 menghambat JAK, dan karena itu bertindak sebagai pengatur regulasi negatif pada jalur persinyalan terkait gp130, selain itu SOCS-3 secara negatif mengatur persinyalan insulin dengan mengurangi insulin fosforilasi IR- $\beta$ , IRS-1, dan *Protein Kinase B* (PKB) insulin dan mempengaruhi *Glucose Transporter 4* (GLUT4). IL-6 mengganggu kinerja insulin (Akbari and Hassan-Zadeh, 2018).

#### 4. Hubungan Kadar Glukosa Darah Terhadap Kadar *Interleukin-6* (IL-6)

Diabetes melitus tipe 2 merupakan keadaan kelainan metabolisme yang menunjukkan hiperglikemia atau kelebihan gula darah, yang disebabkan oleh cacat pada sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya. (Decroli, 2019). Kegagalan pankreas untuk menghasilkan insulin yang cukup, tindakan insulin yang tidak tepat, atau keduanya menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah berlebih, hal ini terkait dengan kerusakan dan kegagalan berbagai organ dan jaringan dalam jangka panjang (Berbudi *et al.*, 2019). Sekresi sitokin proinflamasi bertindak sebagai respon dini sebagai aktivasi inflamasi dalam berbagai macam infeksi dan kerusakan jaringan. Protein proinflamasi banyak diproduksi oleh makrofag maupun jaringan lainnya seperti sel dendritik, sel epitel, maupun sel endotel (Baratawidjaja and Rengganis, 2018). Salah satu protein inflamasi yang sering ditemukan pada diabetes melitus tipe 2 adalah *Interleukin-6* (IL-6) (Rehman *et al.*, 2017). Interleukin-6 berhubungan dengan memburuknya keadaan peningkatan glukosa darah dengan memicu resistensi insulin dihambatnya fosforilasi reseptor insulin dan substrat reseptor insulin 1 melalui aktivasi ekspresi SOCS-3 yang menghambat sinyal insulin sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat akibat resistensi insulin (Rehman *et al.*, 2017).

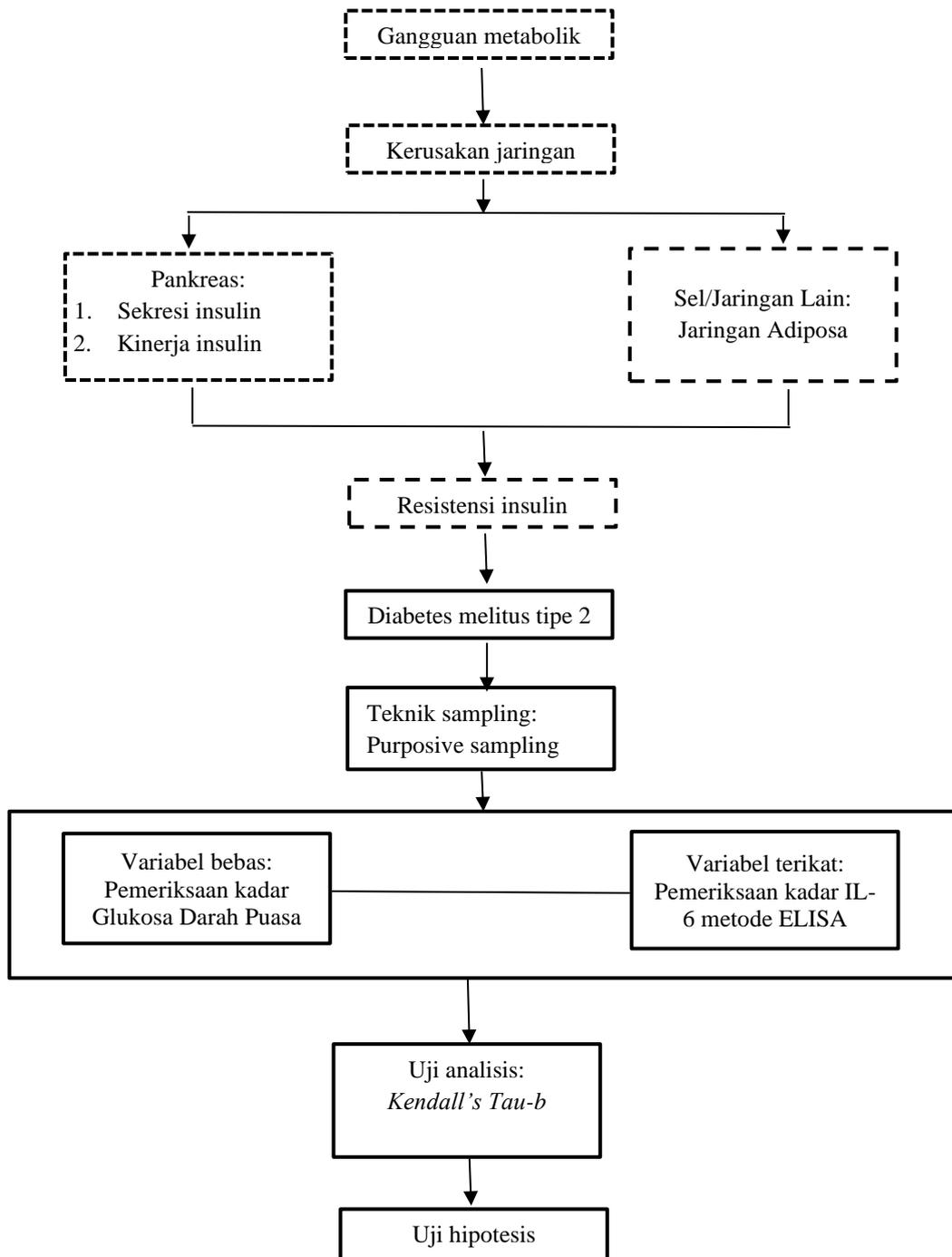
## B. Kerangka Teori



Sumber: Blüher and Stumvoll, 2020

Gambar 2.2. Kerangka Teori.

### C. Kerangka Konsep



———— = diteliti

----- = tidak diteliti

Gambar 3.2. Kerangka Konsep Kerangka Konseptual Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa Terhadap Kadar Interleukin-6.

#### **D. Hipotesis**

Hipotesis dalam penelitian ini adalah:

H<sub>0</sub> : Tidak ada hubungan antara kadar glukosa darah puasa terhadap kadar *Interleukin-6* (IL-6) pada pasien penderita diabetes melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin.

H<sub>1</sub> : Adanya hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan Kadar *Interleukin-6* (IL-6) pada pasien penderita diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin.