

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus, sering disebut sebagai penyakit kencing manis, adalah penyakit hiperglikemik di mana kadar glukosa dalam darah sangat tinggi, melebihi 300 mg/dl. Salah satu indikator penyakit metabolik yang mengarah ke diabetes melitus (DM) adalah peningkatan gula darah yang disebabkan oleh penurunan produksi insulin pankreas. Hiperglikemia atau kadar gula darah tinggi, dapat membahayakan saraf, mata, pembuluh darah, dan ginjal dalam jangka panjang. Banyak masalah makrovaskuler dan mikrovaskuler dapat disebabkan oleh DM. Gangguan kardiovaskular dapat meningkatkan risiko hipertensi dan infark jantung jika tidak ditangani segera (Lestari dkk, 2021).

Prediabetes ditandai dengan nilai hemoglobin terglikasi atau hemoglobin pengikat glukosa (HbA1C) sebesar 6,0-6,4%, kadar glukosa puasa (6,1-6,9 mmol/L), dan kadar toleransi glukosa (7,8-11,0 mmol/L). Sebagian besar penderita prediabetes pada akhirnya akan kembali normal, namun beberapa di antaranya dapat mengembangkan diabetes (Hardianto, 2020).

2. Klasifikasi Diabetes Melitus

Adapun klasifikasi diabetes melitus adalah sebagai berikut:

a. Tipe 1 (DMT1)

Diabetes Melitus Tipe 1 ditemukan pada anak-anak dan remaja. Data penderita DMT1 secara global belum ada namun di negara maju meningkat antara 3% sampai 4% pertahunnya baik perempuan maupun laki-laki. DMT1 mengurangi harapan hidup sekitar 13 tahun di negara maju dan meningkatkannya di negara berkembang dengan akses terbatas terhadap insulin.

b. Tipe 2 (DMT2)

DMT2 biasanya menyerang orang dewasa, tetapi karena faktor budaya, ekonomi, dan sosial, penuaan populasi, peningkatan urbanisasi,

perubahan kebiasaan makan (peningkatan konsumsi makanan olahan dan gula), obesitas, penurunan aktivitas fisik, gaya hidup yang tidak sehat, dan paparan hiperglikemia pada janin selama kehamilan, jumlah anak-anak dan remaja dengan T2DM terus meningkat dan menjadi masalah kesehatan global yang utama.

c. Gestasional

Diabetes yang berhubungan dengan kehamilan sering kali berkembang pada trimester kedua dan ketiga karena hormon plasenta mengganggu kemampuan insulin untuk berfungsi. DMT2 berkembang pada sekitar 30-40% individu dengan diabetes gestasional. Pada 7% kehamilan, diabetes gestasional meningkatkan risiko kematian bagi ibu dan bayi.

d. Tipe Lain

Jenis ini terkait dengan diabetes keturunan, penyakit pankreas, ketidakteraturan hormon, penyakit, atau efek samping lain dari penggunaan obat, termasuk terapi glukokortikoid, pengobatan HIV/AIDS, dan antipsikotik atipikal (Hardianto, 2020).

3. Etiologi

Diabetes disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan faktor lingkungan. Penyebab tambahan diabetes termasuk kelainan mitokondria, penyakit metabolik yang memengaruhi produksi insulin, sekresi atau kerja insulin, dan berbagai penyakit lain yang mengganggu toleransi glukosa. Diabetes melitus dapat terjadi akibat penyakit tersebut eksokrin pankreas ketika kerusakan terjadi pada sebagian besar islet dari pankreas. Diabetes dapat diakibatkan oleh kemampuan hormon ini untuk berfungsi sebagai antagonis insulin (Lestari dkk, 2021).

4. Penyebab

Diabetes sering kali dipengaruhi oleh perilaku pribadi atau pilihan gaya hidup selain karena faktor keturunan. Diabetes dan konsekuensinya juga dapat dipengaruhi oleh variabel sosial dan lingkungan serta akses terhadap pengobatan. Konsekuensi jangka panjang dari diabetes dapat berdampak pada banyak sistem organ dalam tubuh manusia. Komplikasi diabetes terbagi

menjadi dua jenis, yaitu mikrovaskuler dan makrovaskuler. Kerusakan pada ginjal (nefropati), mata (retinopati), dan sistem saraf (neuropati) adalah contoh konsekuensi mikrovaskular.

Usia, jumlah aktivitas fisik, paparan tembakau, indeks massa tubuh (BMI), tekanan darah, stres, gaya hidup, riwayat keluarga, kolesterol HDL, triglycerida, diabetes selama kehamilan, kelainan glukosa, dan variabel lainnya merupakan faktor risiko diabetes melitus tipe 2. Riwayat keluarga, usia, aktivitas fisik, stres, tekanan darah, dan kadar kolesterol semuanya terkait dengan peningkatan risiko diabetes tipe 2, menurut penelitian Trisnawati (2012). Individu dengan obesitas memiliki risiko 7,14 kali lebih tinggi untuk mengidap diabetes tipe 2 dibandingkan dengan mereka yang memiliki berat badan ideal atau normal (Lestari dkk, 2021).

5. Gejala

a. Poliuria (Sering Buang Air Kecil)

Poliuria adalah istilah untuk buang air kecil yang sering terjadi, terutama di malam hari, yang diderita oleh penderita diabetes melitus. Penyakit ini disebabkan oleh kadar gula darah yang lebih tinggi dari ambang batas ginjal (>180 mg/dl). agar gula dapat dibuang melalui urin. Tubuh menyerap air sebanyak mungkin untuk mengurangi jumlah gula dalam urin, yang menyebabkan volume urin meningkat. Dalam keadaan normal air seni diproduksi sekitar 1,5 liter setiap hari, tetapi penderita Diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat mengeluarkan air seni hingga lima kali lebih banyak. Keadaan tersebut mengakibatkan tubuh kehilangan banyak cairan, yang juga menyebabkan polidipsia, atau rasa haus yang berlebihan (Lestari dkk, 2021).

b. Polifagia (Cepat Merasa Lapar)

Penderita DM sering merasa lapar dan nafsu makannya meningkat (polifagia), meskipun sudah makan dengan cukup. Gangguan pada fungsi insulin menghambat pengambilan glukosa ke dalam sel tubuh, sehingga menyebabkan kekurangan energi yang diperlukan untuk berbagai proses tubuh. Otak merespon keadaan ini dengan merangsang rasa lapar,

menganggap kekurangan energi disebabkan oleh kekurangan asupan makanan (Lestari dkk, 2021).

c. Polidipsi (Cepat Merasa Haus)

Polidipsi adalah kondisi seseorang merasa haus secara terus-menerus, yang disebabkan oleh kompensasi terhadap poliuria yang dialami oleh penderita diabetes. Tubuh mengeluarkan banyak urin, penderita akan merasa sangat haus, sehingga mereka cenderung minum dalam jumlah banyak untuk mengatasi rasa haus tersebut (Sagita, 2021).

d. Penurunan Berat Badan

Tubuh mulai menggunakan lemak dan protein sebagai bahan bakar ketika insufisiensi insulin mencegahnya mendapatkan energi yang cukup dari gula. Menurut Lestari dkk. (2021), individu dengan diabetes melitus yang tidak diobati dapat kehilangan sekitar 500 gram glukosa dalam urin mereka setiap 24 jam, yang setara dengan 2.000 kalori per hari. Hal ini dapat mengakibatkan penurunan berat badan yang cukup besar (Lestari dkk, 2021).

Gatal-gatal, luka yang sulit disembuhkan, dan kaki kesemutan merupakan gejala tambahan yang sering muncul akibat konsekuensi diabetes melitus. Pria mungkin mengalami balanitis, atau rasa tidak nyaman pada puncak penis, sedangkan wanita mungkin mengalami pruritus vulva, atau rasa gatal di daerah selangkangan (Lestari dkk, 2021).

6. Kriteria Diagnostik

Tes skrining bertujuan untuk mengidentifikasi orang tanpa gejala yang mungkin menderita DM, tes diagnostik DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala dan indikator DM. Menjamin diagnosis yang konklusif, berbagai tes diagnostik diberikan pada mereka yang memiliki hasil pemeriksaan skrining yang positif. Tes skrining dan tes penunjang tambahan, seperti HbA1C dan CRP, dilakukan selama puasa atau pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu. Tes toleransi glukosa oral (TTGO) juga dapat dilakukan.

Tabel 2. 1 Kadar Glukosa Darah Sewaktu dan Puasa sebagai Patokan Penyaring dan Diagnosis DM

				Bukan DM	Belum Pasti DM	DM	
Kadar Glukosa Sewaktu (mg/dL)	Darah	Plasma vena	<110	110 – 199	≥ 200		
		Darah kapiler	<90	90 – 199	≥ 200		
Kadar Glukosa Puasa (mg/dL)	Darah	Plasma vena	<100	110 – 125	≥ 126		
		Darah kapiler	<90	90 – 109	≥ 110		
HbA1C			3.5% - 5.0%	5.7% - 6.4%	$>6,5\%$		
CRP			<6 mg/dL			$>6 \text{ mg/dL}$	

Sumber : Rahmasari, I., & Wahyuni, E. S. (2019).

7. Patogenesis Diabetes Melitus

a. Diabates Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 terjadi akibat penghancuran sel beta pankreas melalui proses autoimun, meskipun pada sebagian kecil pasien tidak ditemukan bukti autoimunitas atau penyebab idiopatik. Tanda-tanda klinis biasanya mulai muncul ketika hilangnya sel pankreas mencapai 90% atau lebih. Patofisiologi diabetes tipe 1 dipengaruhi oleh sejumlah variabel, termasuk faktor imunologi, lingkungan, genetik, dan epigenetik. Masih belum jelas peran masing-masing komponen dalam patofisiologi diabetes tipe 1 (Pulungan dkk, 2019).

Kerusakan gen terkait dengan risiko diabetes tipe-1; saat ini, sekitar 40 lokus gen diketahui terkait dengan terjadinya DM tipe-1, dan riwayat keluarga jarang ditemukan. Pola makan dan infeksi virus adalah variabel lingkungan yang terkait dengan diabetes tipe 1. Jenis ini juga dapat disebabkan oleh infeksi enterovirus manusia dan sindrom rubella bawaan. Diabetes tipe 1 diyakini berkaitan dengan vitamin D ibu, makanereal sejak dini, dan konsumsi susu sapi (Pulungan dkk, 2019).

b. Diabetes Melitus Tipe 2

Kondisi yang dikenal sebagai diabetes melitus ini disebabkan oleh kekurangan insulin secara relatif atau total. Tiga jalur dapat menyebabkan insufisiensi insulin: Kerusakan sel-sel beta pankreas yang disebabkan oleh faktor luar seperti infeksi virus (misalnya virus coxsackie atau

cytomegalovirus), paparan zat kimia beracun, atau gangguan autoimun yang menyerang sel-sel penghasil insulin dapat mengurangi kapasitas pankreas dalam memproduksi insulin. Penurunan sensitivitas atau kerusakan reseptor glukosa pada pankreas dapat menghambat kemampuan pankreas untuk merespons peningkatan kadar gula darah dengan melepaskan insulin secara adekuat. Penurunan sensitivitas atau kerusakan reseptor insulin pada jaringan perifer seperti otot dan lemak, yang disebabkan oleh faktor-faktor seperti obesitas, peradangan kronis, gaya hidup tidak aktif, atau pola makan tidak sehat, mengurangi efektivitas insulin dalam memfasilitasi penyerapan glukosa oleh sel-sel tubuh, sehingga mengarah pada gangguan pengaturan kadar gula darah yang dapat berkontribusi pada perkembangan diabetes melitus, baik tipe 1 maupun tipe 2 (Fatimah, 2015).

8. Definisi Sepsis

Sepsis merupakan suatu kondisi medis yang disebabkan oleh regulasi respon tubuh terhadap infeksi bakteri yang dapat merusak jaringan tubuh di dalam tubuh (Gunawan et al., 2019). Kerusakan ini akan memberikan respons sistemik berlebihan yang merugikan terhadap infeksi tersebut dan dapat menyebabkan kegagalan organ yang dapat berujung pada kematian. Respon inflamasi ini terjadi ketika infeksi atau racun dilepaskan ke dalam aliran darah sehingga terjadi proses aktivasi proses inflamasi. Sepsis merupakan masalah kesehatan global hingga saat ini. Angka kematian akibat sepsis cukup tinggi karena minimnya alat diagnostik dan sulitnya pengobatan (Rahayu dkk, 2021).

9. Etiologi Sepsis

Infeksi bakteri gram negatif adalah penyebab utama sepsis, terhitung 60-70% dari semua kasus. Tingkat kejadian antara 20% - 40%, bakteri gram positif seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus* lebih jarang terlibat. Meskipun lebih jarang terjadi, jamur oportunistik, virus, dan protozoa juga dapat menyebabkan sepsis. Lipopolisakarida (LPS), yang terdapat di membran luar bakteri gram negatif, sangat penting dalam menginduksi respons inflamasi sistemik yang dapat mengakibatkan kerusakan organ.

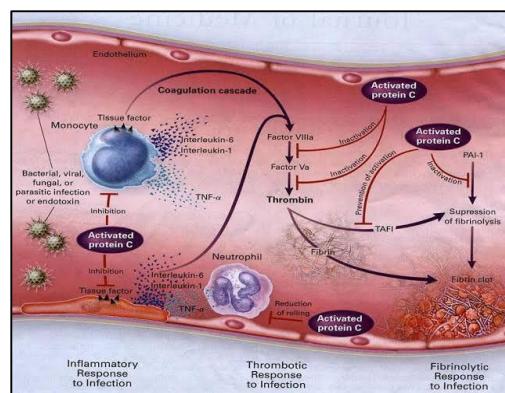
Membran luar bakteri gram negatif mengandung sejumlah besar lipopolisakarida (LPS), endotoksin glikoprotein yang sangat penting dalam mendorong pelepasan mediator proinflamasi. Cedera jaringan dan peradangan sistemik merupakan hasil dari hal ini. Telah diklaim bahwa peptidoglikan, komponen dinding sel bakteri, menyebabkan pelepasan sitokin dan membantu proses agregasi trombosit. Mendorong pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF dan interleukin oleh sel-sel seperti makrofag, LPS menstimulasi sistem kekebalan tubuh dan membantu dalam respons inflamasi dan perkembangan sepsis.

Faktor yang paling signifikan berkontribusi pada sebagian besar sepsis adalah lipopolisakarida endotoksin gram negatif (LPS). Gejala septikemia dapat timbul sebagai akibat dari aktivasi langsung LPS terhadap sistem kekebalan humoral dan seluler. LPS tidak memiliki sifat yang berbahaya, LPS mendorong pelepasan mediator inflamasi yang menyebabkan sepsis. Ketika LPS menempel pada reseptor CD14 makrofag dan *reseptor Toll-like receptor 4* (TLR-4), sel-sel kekebalan dipicu untuk melepaskan polipeptida seperti TNF dan interleukin 1 (IL-1), IL-6, dan IL-8. Individu yang mengalami gangguan kekebalan tubuh dengan sepsis sering kali memiliki tingkat mediator yang lebih tinggi, yang memainkan peran penting dalam perkembangan peradangan sistemik¹²⁴. Aktivasi ini merusak endotel, menurunkan aktivator plasminogen jaringan dan meningkatkan *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1), menurunkan regulasi molekul antikoagulan seperti trombomodulin, dan meningkatkan transkripsi molekul faktor jaringan. Kesimpulannya, sepsis sebagian besar disebabkan oleh endotoksin gram negatif LPS, yang berfungsi sebagai pemicu utama respons inflamasi yang berlebihan (Millizia, A. 2019).

10. Patofisiologi Sepsis

Koagulasi dan inflamasi terkait erat dalam reaksi tubuh terhadap infeksi. Dengan mendorong pelepasan faktor jaringan yang menyebabkan terbentuknya gumpalan trombin dan fibrin, patogen infeksius dan sitokin inflamasi seperti TNF- α dan interleukin-1 mengaktifkan sistem koagulasi. Meningkatkan produksi PAI-1, yang menghambat aktivator plasminogen dan menurunkan pelarutan gumpalan fibrin, sitokin inflamasi dan trombin juga

menghambat fibrinolisis endogen. Trombin dapat memperburuk proses ini dengan mengaktifkan TAFI, yang lebih menekan fibrinolisis. Ketidakseimbangan antara prokoagulasi dan fibrinolisis meningkatkan risiko kerusakan endotelial, trombosis mikrovaskular, dan disfungsi organ, memperburuk kondisi pasien dan meningkatkan risiko komplikasi serius seperti syok dan gagal organ (Millizia, 2019).



Sumber : Millizia, A. 2019

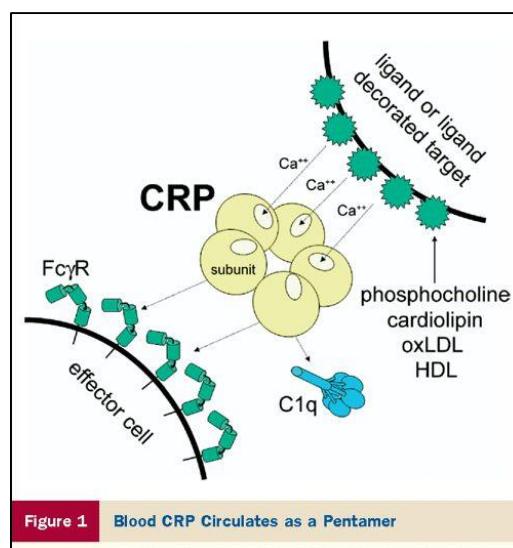
Gambar 2. 1 Rantai koagulasi dengan dimulainya respons inflamasi, trombosis, dan fibrinolisis terhadap infeksi.

Mekanisme kedua dalam respons terhadap infeksi melibatkan aktivasi protein aktif C, yang berperan penting dalam mengatur koagulasi dan inflamasi pada sepsis. Protein C mempromosikan fibrinolisis, menghambat trombosis, dan mengurangi peradangan. Aktivasi protein C mengurangi pembentukan trombin dengan menginaktivasi faktor Va dan VIIIa, serta memiliki efek antiinflamasi dengan menghambat produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α , interleukin-1, dan interleukin-6. Protein ini juga mengurangi interaksi monosit dan neutrofil dengan endotelium yang cedera. Respons ini dapat menyebabkan trombosis mikrovaskular, iskemia organ, dan disfungsi multiorgan. *C-Reactive Protein* berperan penting dalam menjaga keseimbangan antara koagulasi dan inflamasi selama sepsis, yang mempengaruhi proses pemulihan maupun kerusakan jaringan (Millizia, 2019).

11. Definisi *C-Reactive Protein (CRP)*

Protein fase akut *C-Reactive Protein (CRP)* sering kali terdapat dalam darah individu yang sehat dalam kadar yang kecil (sekitar 1 mg/L). Kerusakan jaringan, infeksi, atau peradangan dapat menyebabkan konsentrasinya meningkat hingga 100 kali lipat atau lebih. Dalam waktu 6 hingga 8 jam setelah respons inflamasi akut atau kerusakan jaringan, CRP menunjukkan peningkatan yang signifikan. Protein ini mencapai puncaknya 24-48 jam setelah kejadian dan memiliki waktu paruh sekitar 19 jam. *C-Reactive Protein* tidak terpengaruh oleh perubahan hari, CRP sangat membantu dalam identifikasi penyakit infeksi dan peradangan (Sembiring et al, 2021).

Pengukuran *C-Reactive Protein (CRP)* dapat menentukan nilai prognostik penyakit serebrovaskular dan digunakan untuk meramalkan risiko primer dan pencegahan sekunder. Glikoprotein serum yang menyimpang yang dikenal sebagai *C-Reactive Protein* dibuat oleh hati sebagai reaksi terhadap sitokin dalam situasi inflamasi akut yang disebabkan oleh infeksi, penyebab non-infeksi, dan beberapa proses kanker. Regulator penting dari proses sintesis CRP, sitokin seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α , mempengaruhi produksi CRP dan protein fase akut lainnya oleh hati.



Sumber : (Hage et al, 2007)

Gambar 2.2 Sintesa CRP

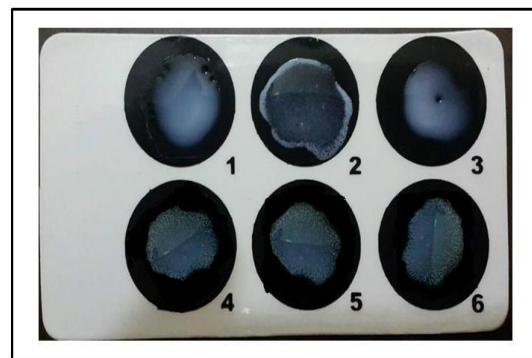
12. Indikasi Pemeriksaan CRP

Pengukuran *C-Reactive Protein* (CRP) membantu dalam identifikasi sejumlah penyakit yang terkait dengan nekrosis jaringan dan proses inflamasi. *C-Reactive Protein* digunakan juga untuk melacak seberapa baik sejumlah gangguan yang memerlukan peradangan akut atau kerusakan jaringan merespons terapi. *C-Reactive Protein* sebagai penanda inflamasi pada penyakit kardiovaskular, membantu menentukan risiko serangan jantung koroner dan memberikan informasi lebih lanjut tentang faktor risiko konvensional (Sembiring dkk, 2021).

13. Metode Pemeriksaan CRP

a. *Latex Agglutination Assay*

Teknik tradisional untuk skrining CRP meliputi uji presipitasi dan uji aglutinasi. Uji kualitatif, uji aglutinasi lateks memiliki batas deteksi sekitar 10 mg/L sebagai batas atas normal. Fenomena prozone sering kali menghasilkan respons negatif palsu karena kadar CRP dapat meningkat secara tajam dan cepat. Metode ini mengandalkan pengikatan antibodi pada partikel lateks untuk mendeteksi adanya CRP dalam serum. Meskipun metode ini cepat dan sederhana, hasilnya mungkin tidak selalu akurat, terutama pada konsentrasi tinggi CRP. Hasil dinyatakan dengan kualitatif.



Sumber : ResearchGate

Gambar 2. 3 Latex Agglutination Assay

b. *Imunoassay*

Analisis CRP, antibodi yang sangat sensitif telah dibuat dalam bentuk tes yang cepat, tepat, dan sangat sensitif. Metode

immunoradiometric assay (IRMA) dengan *radial immunodiffusion* dan *enzyme multiplied immunoassay* masih sensitif pada kadar CRP serum 0,5 $\mu\text{g/L}$ dengan presisi yang baik, rentang referensi untuk orang dewasa normal 0,05-4,0 mg/L, menurut Shapiro dan Shenkin. *Immunoassay* (RIA) dan EIA dapat digunakan untuk pemeriksaan CRP dalam berbagai keadaan klinis. Serum pasien ditambahkan, setelah melapisi fase padat dengan antibodi pertama (antibodi pelapis). Agen penghenti reaksi dan substrat ditambahkan. Temuan kuantitatif disajikan.



Sumber : Numedika

Gambar 2. 4 *Imunoassay*

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

Imunoturbidimetri ultrasensitif digunakan untuk membuat tes untuk *C-Reactive Protein* (CRP). Peningkatan kekeruhan yang dihasilkan dari pembentukan kompleks antigen-antibodi ketika sampel serum (antigen) digabungkan dengan reagen (antibodi) dapat dideteksi dengan tes baru ini. Sensitivitas teknik ini adalah 0,1 mg/L. Fotometri digunakan untuk menilai kekeruhan yang disebabkan oleh pengikatan, dan pengukuran turbidimetri digunakan untuk mengukur kandungan CRP (Sembiring dkk, 2021).



Sumber : Siemens Healthineers

Gambar 2. 5 *High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)*

14. Inflamasi pada pasien DM yang mengalami Sepsis

Diabetes Melitus adalah kondisi medis yang ditandai oleh peningkatan kadar gula darah (hiperglikemia). Kadar glukosa darah yang lebih tinggi serta perubahan respons imun dapat berdampak pada patogenesis dan hasil sepsis. Komplikasi sepsis Diabetes Melitus tipe 1 dan 2 disebabkan oleh gangguan pada sistem imun, terutama disfungsi neutrofil, yang mengurangi kemampuan tubuh dalam melawan infeksi. Pada pasien dengan Diabetes Melitus, terjadi penurunan migrasi dan kemampuan fagositosis neutrofil, yang berkontribusi pada peningkatan pertumbuhan mikroorganisme dan progresi sepsis yang lebih parah.

Sebagai salah satu indikator peradangan sistemik akut pada hati, *C-Reactive Protein* sering terdeteksi pada sejumlah penyakit. Kejadian kardiovaskular dan prevalensi diabetes melitus (DM) juga terkait dengan *C-Reactive Protein*. Respons inflamasi yang ditimbulkan oleh masalah diabetes tipe 2 adalah penyebab tingginya kadar *C-Reactive Protein* pada orang-orang ini. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa peradangan kronis tingkat rendah pada endotel dapat menyebabkan anomali vaskular. Peningkatan IL-6 dan CRP, dua indikator peradangan kronis, memperburuk kondisi ini. Hal ini menyiratkan bahwa *C-Reactive Protein* adalah indikator yang cukup sensitif untuk mengidentifikasi peradangan subklinis (Kalma, 2018).

B. Kerangka Konsep

