

PENYAKIT IMMUNOCOMPROMISE

- Penulis** : Subur Wibowo, S.SiT., M.Biomed.
dr. Roland Helmizar, Sp.PD.
dr. Clara Meliana Oshintia Pangaribuan, Sp. PA.
apt. Besse Hardianti, M.Pharm.Sc., Ph.D.
Nurul Mukhlisa, S.Farm., M.Pharm.Sci.
Wiwit Sulistyasmi, S.S.T., M.Imun.
dr. Chrispian Oktafbipian Mamudi, SpPD-KPMK., FINASIM.
dr. Fredia Heppy, Sp.PD(K).
dr. Frisca Angreni, M.Biomed.
apt. Astika Ekawati Putri, S.Farm., M.Si.
dr. Dian Paramita Kartikasari, Sp.JP.
apt. Ifora, M.Farm.
- Editor** : Dr. dr. I Made Christian Binekada, M.Repro.,
Sp.B.Sub.Sp.OnK (K).
apt. Parawansah, S.Farm., M.Kes.
- Desain Sampul** : Firman Isma'il
- Tata Letak** : Melia Hasna Salsabiila
- ISBN** : 978-634-248-038-0
- Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, JULI 2025**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2025

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

BAB

9

DIABETES MELITUS

dr. Frisca Angreni, M.Biomed.

A. Pendahuluan

Penyakit *immunocompromise* didefinisikan sebagai penyakit yang terjadi pada pasien dengan imun sistem yang rendah. Keadaan ini bisa disebabkan oleh berbagai penyakit seperti HIV/AIDS, keganasan, obat-obatan kemoterapi, obat-obatan immunosupresif, penyakit autoimun, dan juga penyakit diabetes melitus. Diabetes melitus dapat menyebabkan gangguan sistem imun.

Diabetes melitus didefinisikan sebagai suatu kelompok kelainan metabolik dengan kelainan hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Kriteria diagnosis diabetes melitus adalah hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa > 126 mg/dl atau hasil pemeriksaan glukosa plasma tes toleransi nglukosa oral (TTGO) > 200 mg/dl atau hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl dengan keluhan klasik atau pemeriksaan kadar HbA1C $\geq 6,5$ dengan metode NGSP (*natiobal glycihaemoglobin standartization program*). (Soelistijo dkk, 2019)

Data yang diambil dari *international diabetes federation* (IDF) di tahun 2015 terdapat sekitar 415 juta orang mengidap diabetes mellitus yang berusia antara 20-79 tahun. Zheng. Angka kejadian diabetes di Indonesia mengalami peningkatan dari 9, 19 % di tahun 2020 menjadi 16,09 di tahun 2045. Kemungkinan terjadi peningkatan angka diabetes dari 433.752 pada tahun 2020

menjadi 944.468 pada tahun 2045. Peningkatan angka stroke akibat diabetes melitus juga meningkat dari 52.397 menjadi 114.092 pada periode yang sama. Kematian akibat IHD pada diabetes meningkat dari 35.351 menjadi 76.974, dan kematian akibat penyakit ginjal kronik pada diabetes meningkat dari 29.061 menjadi 63.279. (Wahidin dkk, 2024)

Diabetes melitus, terutama pada pasien-pasien dengan status diabetes melitus tidak terkontrol dapat menyebabkan pasien tersebut mempunyai gangguan imun secara fungsional. (Ristanti dkk, 2019). Pada bab ini akan dibahas penyakit diabetes melitus dan kaitannya dengan gangguan imun.

B. Klasifikasi dan Definisi Diabetes Melitus

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 atau dikenal dengan *Insulin dependent diabetes melitus* (IDDM) atau *Juvenile diabetes* diderita oleh 5-10% dari seluruh pasien DM. DM tipe 1 ditandai dengan autoimun pada sel-sel beta penghasil insulin di pankreas, keadaan ini menyebabkan defisiensi insulin absolut. Autoimunitas pada DM tipe 1 dapat dipicu oleh beberapa faktor yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan seperti infeksi virus, toksin, dan juga makanan. DM tipe ini sering diderita oleh anak-anak dan dewasa muda, namun dapat juga menyerang segala umur. (Zheng dkk, 2018)

2. Diabetes Melitus Tipe 2

DM ini terjadi karena respons tubuh terhadap insulin yang berkurang yang diartikan sebagai resistensi insulin. Insulin pada pasien ini masih diproduksi hanya saja menjadi tidak efektif (resisten). Pada kondisi awal resistensi insulin dikompensasi dengan peningkatan produksi insulin untuk mempertahankan homeostasis, tetapi setelah itu terjadi penurunan produksi insulin. (Zheng dkk, 2018)

Terdapat beberapa studi yang melakukan evaluasi tentang fungsi imun pada pasien diabetes melitus tipe 2 mendapatkan adanya gangguan imunitas alami dan adaptif. Gangguan tersebut diantaranya penurunan sekresi sitokin

interleukin 1 (IL-1) dan IL-6 oleh sel neutrofil maupun monosit, penurunan mobilisasi, kemotaksis dan fagositosis oleh sel-sel fagosit, penurunan respons sel T, dan gangguan Imunitas humoral. (Ristanti dkk, 2019)

DM tipe 2 ini sering terjadi pada orang dewasa (40-70 tahun), namun seiring waktu pada beberapa dekade terakhir ditemukan kasus diabetes melitus tipe 2 pada anak-anak dan remaja, hal ini dikarenakan pola hidup yang tidak sehat seperti kurangnya aktifitas, kegemukan, dan pola makan yang tidak seimbang.

C. Diabetes Melitus Tipe 1 dan Hubungannya dengan Sistem Imun

Pada Diabetes tipe 1 terjadi disregulasi sinyal dalam respons imun bawaan. Kerusakan sel β pankreas dalam pulau Langerhans diyakini sebagai hasil interaksi sistem imun dengan faktor lingkungan dan genetik.

Respon imun bawaan dalam sistem imun bertugas untuk memberikan proteksi awal terhadap antigen yang masuk ke dalam tubuh. Proteksi ini dapat terjadi melalui pengenalan umu suatu struktur yang dimiliki oleh mikroorganisme, yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) atau pola molekuler terkait patogen. Selain respons imun bawaan terdapat juga respons imun adaptatif. Respons imun adaptif mampu menghasilkan memori imunologis terhadap potongan antigen (zat asing yang masuk ke tubuh). Respons imun bawaan tidak memiliki kemampuan memori antigenik. Respons imun bawaan mempunyai peran memberikan kontribusi terhadap proses inflamasi pada tubuh. Pengaruh gangguan respons imun bawaan terhadap fungsi sistem imun adalah kegagalan dalam membedakan self dan non self dan terjadilah autoimun. Innate. Dalam studi yang lain diabetes melitus tipe 1 menergetkan autoantigen sel β pankreas dan menghasilkan kerusakan pada sel β pankreas yang diperantarai oleh imun. Target autoantibodi meliputi antigen sitoplasma sel islet (ICA), insulin (IAA), isoform 65 dekarboksilase asam glutamat (GAD65), antigen

insulinoma 2/tirosin fosfatase islet 2 (IA-2), dan isoform 8 transporter seng (ZnT8). IAA terutama terdeteksi pada anak-anak. GAD65 adalah autoantibodi yang paling umum terdeteksi pada orang dewasa. Pengujian autoantibodi terhadap autoantigen sel β pankreas penting dalam mengonfirmasi diagnosis dan membedakan diabetes tipe 1 dari bentuk diabetes lainnya, terutama diabetes tipe 2 (T2D). Semakin besar jumlah antibodi yang terdeteksi dan semakin tinggi titernya, semakin besar risiko terkena diabetes tipe 1. (Lucier, 2025)

Studi lain menjelaskan penyebab dari diabetes melitus tipe 1 yang berhubungan dengan imunitas yaitu predisposisi genetik yang sangat terkait dengan alel human leukocyte antigen(HLA) spesifik DR dan DQ. Gen HLA dilaporkan menyumbang sekitar 40% agregasi familial terhadap diabetes melitus tipe 1. Genotipe HLA kelas II DRB1, -DQA1, -DQB1 memberikan faktor risiko genetik terkuat untuk diabetes melitus ini. Secara khusus, HLA DR4-DQ8 dan DR3-DQ2 dilaporkan ada pada sekitar 90% anak-anak yang menderita diabetes melitus tipe 1. (Lucier, 2025)

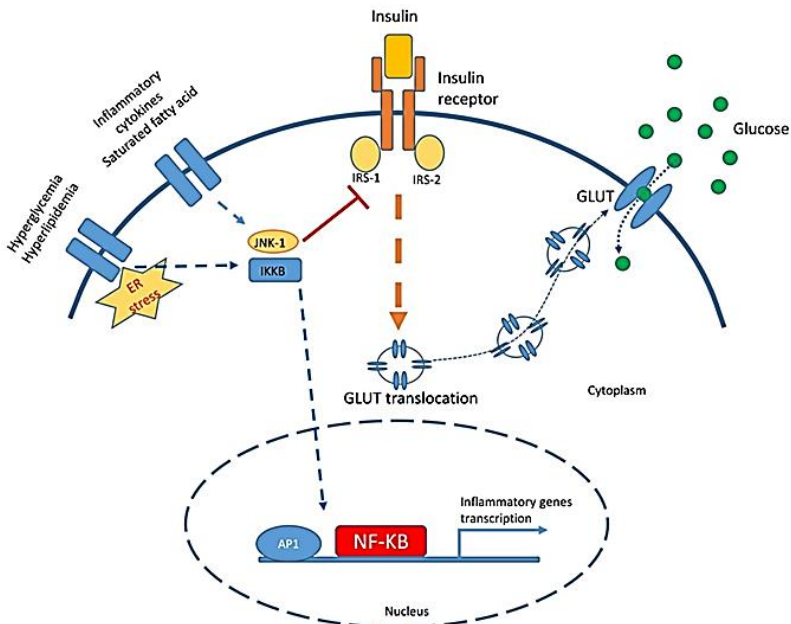
D. Diabetes Melitus Tipe 2 dan Hubungannya dengan Sistem Imun

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena insulin dalam tubuh yang tidak dapat digunakan untuk metabolisme glukosa (resistensi insulin), hal ini mengakibatkan kadar gula dalam darah meningkat dan menyebabkan keadaan yang disebut hiperglikemia

Peningkatan kadar glukosa dalam darah yang terjadi setelah makan dapat memicu produksi dan sekresi insulin oleh sel-sel β pulau pankreas ke dalam darah. Pengikatan insulin dan reseptor insulin di membran sel memicu translokasi transporter glukosa ke membran sel dan meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel, yang mengakibatkan penurunan kadar glukosa dalam darah. Pada diabetes tipe 2 terjadi kegagalan pankreas dalam menghasilkan insulin yang dapat digunakan oleh sel. Dapat juga terjadi produksi insulin yang tidak dapat digunakan oleh sel,

atau keduanya. Hal-hal tersebut mengakibatkan meningkatnya kadar gula dalam darah (hiperglikemia). Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan dan kegagalan berbagai organ dan jaringan dalam jangka panjang. (Berbudi dkk, 2019)

Kadar faktor nekrosis tumor (TNF α) yang meningkatkan terbukti berhubungan dengan resistensi insulin. Interleukin (IL)-6, protein C-reaktif, penghambat aktivator plasminogen, dan mediator inflamasi lainnya juga meningkat. TNF- α , asam lemak bebas, diasilgliserida, seramida, *reactive oxygen species* (ROS), *hypoxia activate Ik β kinase β* (IKK β), dan c-Jun N-terminal kinase I (JNK1) di jaringan adiposa dan hati menginduksi penghambatan substrat reseptor insulin (IRS-1). (gambar 9.1). (Berbudi dkk, 2019)



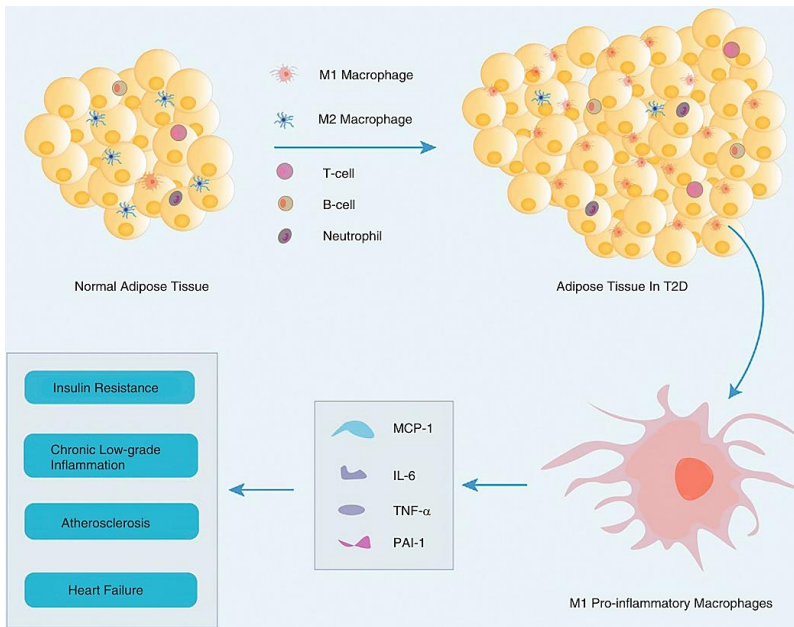
Gambar 9.1 Mekanisme Molekular Resistensi Insulin akibat Inflamasi.

(Berbudi Dkk, 2019)

Dalam tubuh manusia makrofag terdapat di hampir semua jaringan dan organ tubuh. makrofag ini sangat berguna untuk pertumbuhan, perkembangan, dan pemeliharaan

homeostasis, terutama dalam respon imun bawaan. Makrofag bekerja dengan membunuh mikroorganisme patogen, membuang sel-sel apoptosis dan nekrotik, dan berpartisipasi dalam respon imun dengan cara fagositosis, sekresi zat bioaktif, dan presentasi antigen. Terdapat dua jenis makrofag yaitu M1 makrofag pro-inflamasi dan M2 makrofag anti-inflamasi. Agregasi dan aktivasi makrofag M1 di jaringan metabolik, seperti jaringan lemak, sel islet dan hepar dapat menghasilkan serangkaian molekul inflamasi dan mendorong perkembangan dan terbentuknya inflamasi. Molekul tersebut contohnya, protein kemoatraktan monosit-1 (MCP-1), interleukin-6(IL-6), TNF- α dan *plasminogen activator inhibitor-1*.

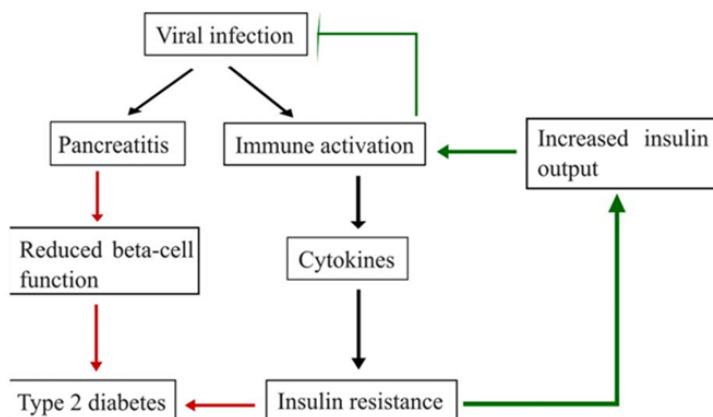
Pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, terdapat sejumlah besar makrofag dalam jaringan adiposa tunggal dan membesar. Makrofag dalam jaringan adiposa berkontribusi terhadap resistensi insulin. Makrofag secara bertahap dapat masuk ke jaringan lemak untuk membentuk peradangan kronis. (Gambar 9.2). Makrofag proinflamasi melepaskan sejumlah besar sitokin, mendorong pembentukan aterosklerosis, dan selanjutnya meningkatkan resistensi insulin.(Zhou zi dkk, 2024



Gambar 9.2 Makrofag dalam jaringan adiposa pada pasien diabetes tipe 2.
(Zhou zi dkk, 2024)

E. Diabetes Melitus dan Resiko Infeksi

Untuk metabolisme sel glukosa merupakan sumber energi penting untuk leukosit dan sel NK. ekspresi transporter glukosa yang terganggu akan membuat sel-sel imun, termasuk sel NK kekurangan energi dan tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya. Kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes melitus tipe 2 dapat membuat stres pada retikulum endoplasmik dan menyebabkan penurunan aktivasi sel Natural killer. Hal ini menyebabkan, kendali glikemik yang buruk pada pasien DM dan dapat membuat gangguan aktivitas sel NK, yang dapat menjelaskan adanya peningkatan kerentanan pasien DM terhadap infeksi virus dan kanker. (Ristanti dkk, 2019)



Gambar 9.3 Aktivasi respons imun pada kondisi infeksi virus pada diabetes melitus tipe 2 (Valbhav, 2024)

Infeksi yang sering terjadi pada diabetes melitus adalah:

1. Infeksi *Staphylococcus aureus*

Keadaan hiperglikemia dalam jaringan membuat keadaan jaringan baik untuk media kolonisasi dan proliferasi bakteri. Beberapa patogen bakteri mengalami adaptasi spesifik yang meningkatkan virulensinya selama pertumbuhan dalam kondisi hiperglikemik

Keadaan hiperglikemik dapat memengaruhi patogenisitas dan virulensi beberapa mikroorganisme patogen seperti bakteri yang menyebabkan infeksi pada kulit dan jaringan lunak pada pasien diabetes melitus, yang berkisar dari selulitis non-invasif hingga abses berat dan fascitis nekrotikans, terutama pada ekstremitas inferior. Meskipun infeksi kulit superfisial biasanya disebabkan oleh organisme patogen tunggal, luka yang lebih kronis dan parah dapat disebabkan beberapa patogen (polimikroba).

Meningkatnya frekuensi infeksi kulit terkait diabetes sebagian besar disebabkan oleh meningkatnya risiko timbulnya luka terbuka atau luka pada ekstremitas bawah yang sulit disembuhkan, yang dikenal sebagai ulkus kaki diabetik. Sekitar 19%–34% penderita diabetes akan mengalami ulkus kaki diabetik di beberapa titik dalam hidup

mereka, dan sekitar 50%–60% dari ulkus ini akan mengakibatkan infeksi kaki diabetik. (Darwitz dkk, 2024)

2. Infeksi Tuberkulosis

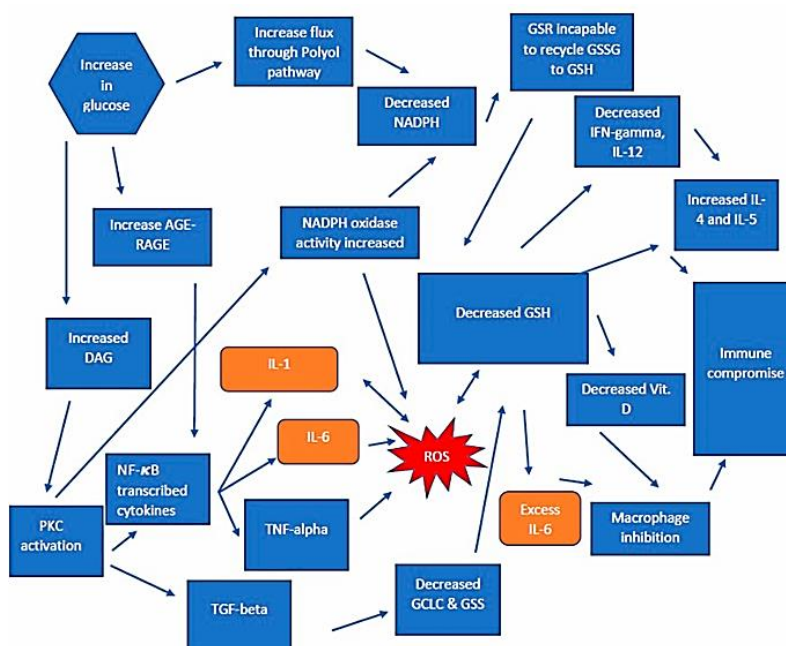
Di tahun 2017 penyakit tuberculosis diperkirakan menyebabkan 1,6 juta kematian dengan angka kejadian 10 juta kasus TB berkembang di seluruh dunia. Sejak tahun 1980-an kasus TB telah banyak ditemukan, sebagian karena pandemi virus HIV, kasus resistensi multiobat, dan peningkatan jumlah individu rentan dengan sistem imun yang terganggu, seperti pasien penderita diabetes melitus. Dalam banyak studi ditemukan korelasi antara angka kejadian diabetes melitus tipe 2 dan tuberculosis.

Pada tahun 2012, ditemukan bahwa 50% pasien yang terinfeksi *microbacterium tuberculosis* juga menderita diabetes ataupun pradiabetes. (Ferlita dkk, 2019)

Resiko infeksi pada pasien diabetes melitus berhubungan dengan nutrisi dalam jaringan yang menyebabkan meningkatnya pertumbuhan dari bakteri dan virulensi dari virus. Pada diabetes melitus terjadi penekanan sistem imun yang terjadi pada berbagai tingkatan, mulai dari berkurangnya sel imun di lokasi infeksi hingga perubahan profil sitokin dan kemokin. Diabetes melitus merusak mekanisme metabolisme yang penting untuk pembentukan radikal bebas oleh sistem fagosit, termasuk makrofag dan neutrofil. Kemampuan fagositosis dan antibakteri yang berkurang pada pasien diabetes melitus berhubungan dengan peningkatan laju infeksi oleh patogen bakteri intraseluler fakultatif. Hal ini terjadi terutama pada individu dengan diabetes yang menunjukkan peningkatan insiden infeksi oleh *mikrobakterium tuberculosis* dan *burkholderia pseudomallei*, agen penyebab tuberkulosis dan melioidosis. Pasien penderita diabetes memiliki resiko infeksi *microbacterium tuberculosis* tiga kali lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang tidak mengidap diabetes melitus, dan memiliki tingkat kematian lima kali lebih tinggi karena tuberculosis paru. (Darwitz 2024)

Pada pasien dengan tuberculosis, sering sekali terjadi kondisi berkurangnya kadar glutathione (GSH). Salah satu sitokin yang sangat penting untuk membatasi dan menahan infeksi *microbacterium tuberculosis* adalah TNF- α . Sitokin ini membantu pembentukan granuloma untuk mencegah penyebaran patogen dengan membendung patogen-patogen. Suatu keadaan dimana tidak ada TNF- α , maka akan terjadi gangguan dalam pembentukan granuloma, menyebabkan penyebaran patogen. Pada pasien diabetes tipe 2 ditemukan penurunan jumlah Interferon (IFN), sitokin lain yang bertanggung jawab untuk menambah fungsi efektor makrofag. Dalam tinjauan sistematis, pasien diabetes yang terinfeksi *microbacterium tuberculosis* memiliki rasio risiko 1,69 untuk kegagalan pengobatan dan juga kematian. Ditemukan juga peningkatan risiko kekambuhan pada pasien diabetes dibandingkan dengan individu non-diabetes. (Ferlita, 2019)

Infeksi *microbacterium tuberculosis* pada orang tanpa diabetes akan menghasilkan respons imun yang kuat, dimediasi oleh sistem imun yang kompeten. Sistem imun tersebut mengakibatkan pembentukan granuloma, yang menekan penyebaran patogen. Lain halnya pada orang dengan diabetes melitus tipe 2, penderita ini memiliki sistem imun yang lemah, reaktivasi *microbacterium tuberculosis* yang terjadi dengan infeksi primer dapat menyebabkan tuberculosis aktif. Pada suatu penelitian terdapat hubungan antara ketidakseimbangan sitokin, sebagai akibat dari kadar GSH yang menurun karena penurunan kadar sintesis GSH. Peningkatan TGF- dapat menjadi faktor utama yang berkontribusi terhadap penurunan kadar enzim sintesis GSH. Ketidakmampuan GSR pada pasien diabetes untuk memulihkan guna mendaur ulang GSSG menjadi GSH disebabkan oleh berkurangnya NADPH oleh jalur Poliol. Dengan semua faktor ini, hal tersebut membentuk semacam lingkaran perpetuasi. Diperlihatkan dalam gambar 9.4



Gambar 9.4 Stress Oksidatif dan Glutathione.
(Valbhav, 2024)

3. Infeksi Virus

Infeksi virus mudah terjadi pada pasien diabetes melitus. Seorang peneliti Cui et al. menemukan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 lebih rentan tertular *Human Herpes Virus-8* (HHV-8) atau virus herpes yang terkait Sarkoma Kaposi (KSHV). Peneliti tersebut juga menemukan hubungan positif antara kadar glukosa darah, *viral load*, dan titer antibodi.

Penelitian terbaru menemukan bahwa di india, diantara pasien dengan diabetes melitus tipe 2 terdapat infeksi hepatitis dengan prevalensi infeksi hepatitis B lebih tinggi daripada indeks hepatitis C. Untuk virus influenza, pasien dengan diabetes melitus dapat mengalami bentuk flu yang lebih berat. Begitu pun dengan infeksi influenza H1N1 saat terjadi pandemi virus tersebut di tahun 2009, orang dengan diabetes melitus akan lebih rentan terkena virus tersebut dibandingkan dengan orang tanpa diabetes. Pada

infeksi virus lainya seperti infeksi cytomegalovirus (CMV) kronis, virus herpes simpleks (terutama HSV-1), dan virus varicella-zoster penderita diabetes lebih mudah terinfeksi virus-virus ini. (Valbhav 2024)

4. Infeksi Virus Sar Cov 2

Corona virus, adalah virus RNA untai ganda dengan diameter 125 nm, dan seperti mahkota. Pada permukaannya terdapat *spike protein*. Ketika *spike protein* ini berinteraksi dengan reseptor di permukaan sel, protease intraseluler dipicu untuk memfasilitasi masuknya virus ini. *Middle East respiratory Syndrome- Corona Virus* (MERS-CoV) menggunakan enzim dipeptidil peptidase 4 (DPP4), sedangkan SARS-CoV dan SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 sebagai reseptornya. ACE2 diekspresikan di berbagai jaringan dan terlihat ekspresi ACE2 tertinggi terdapat di mukosa hidung. Peningkatan ekspresi ACE2 terlihat pada penderita diabetes melitus dan orang yang mengonsumsi obat ACE inhibitor. Pandemi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2, yang dideklarasikan oleh WHO pada tahun 2020, telah menyebabkan jutaan kasus dan kematian. Sebagian besar kasus bersifat ringan, namun pada orang lanjut usia dan mereka yang memiliki komorbid seperti diabetes melitus memiliki risiko yang lebih tinggi. Diabetes memperburuk kondisi pada penderita covid 19 karena pertahanan imun yang terganggu, berkurangnya pembersihan virus, dan masalah kardiovaskular. (Valbhav 2024)

Pada Diabetes tipe 1, baik yang didiagnosis sebelumnya maupun yang baru pertama kali terkena diabetes pada pasien COVID-19 perlu diwaspadai kondisi infeksiya terkait dengan kondisi yang lebih berat. Tidak hanya itu, ternyata COVID-19 juga berpotensi memicu timbulnya diabetes baru yang dapat memengaruhi prognosis. Pemeriksaan gula darah secara kontinyu saat diperlukan untuk menghindari komplikasi yang mungkin timbul akibat diabetes. Kontrol gula darah ini juga penting dilakukan pada pasien tanpa diabetes. Pemberian insulin

menjadi terapi yang baik pada pasien dengan glukosa darah tinggi, dengan atau tanpa riwayat diabetes. (Mahardika dkk, 2022)

5. Infeksi Jamur

Dalam penelitian, luka yang terjadi pada orang dengan diabetes melitus lebih rentan terhadap infeksi jamur daripada orang tanpa diabetes. Terdapat hubungan antara prevalensi jamur pada luka diabetes dengan kadar HbA1C. Jamur yang paling sering diidentifikasi adalah *Candida albicans*, spesies *Aspergillus*, *Candida parapsilosis*, , *Trichosporon asahii*, dan *Candida tropicalis*. (Valbhav 2024)

Beberapa resistan terhadap obat anti jamur. Selain itu, penderita diabetes yang juga rentan terhadap infeksi yang terjadi pada gusi. Infeksi jamur tersebut disebabkan oleh *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*, dan *Candida glabrata*. Pasien berusia di atas 40 tahun dengan kadar HbA1C lebih dari 9 memiliki insiden kandidiasis yang jauh lebih tinggi. Selain itu, penderita diabetes terbukti lebih rentan terhadap ISK yang disebabkan oleh *Candida albicans*.

6. Infeksi Parasit

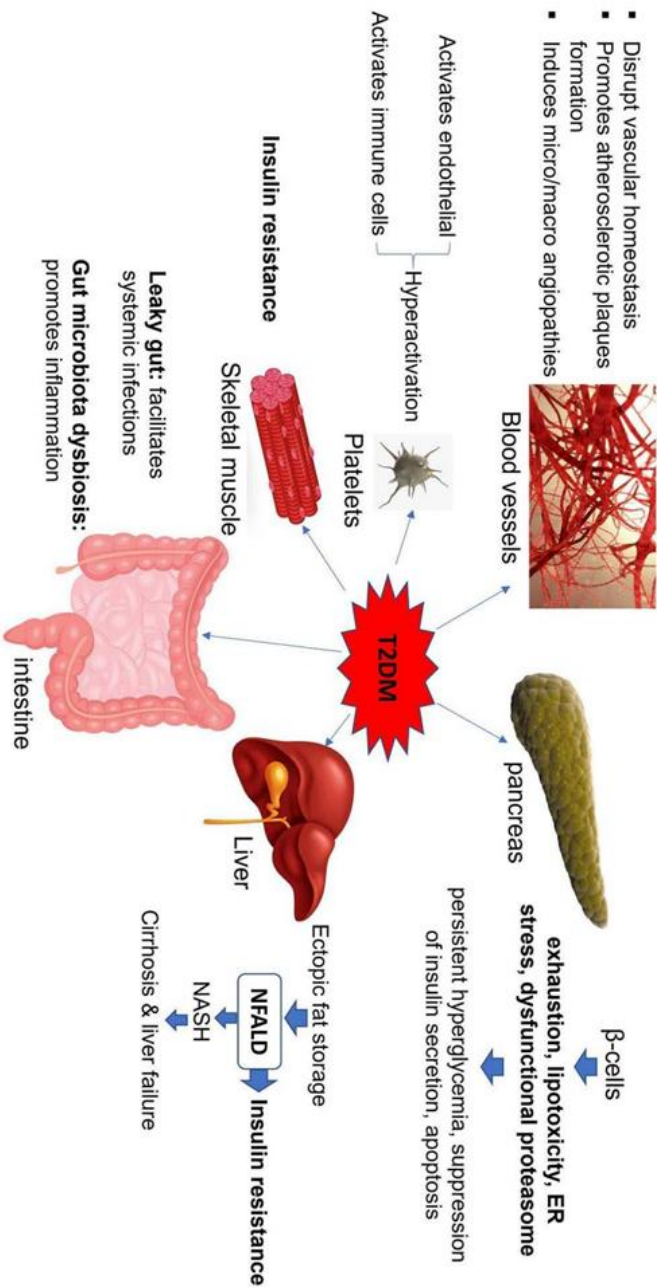
Parasit Penderita diabetes tipe 2 lebih rentan terinfeksi *C. parvum*, *P. falciparum*, *T. gondii*, *lumbricoides*, *O. viverrini*, *S. stercoralis*, *B. hominis*, *A. dan G. lamblia* [86]. Patut dicatat bahwa penderita diabetes yang diobati dengan metformin memiliki lebih sedikit infeksi *P. falciparum* dibandingkan dengan penderita yang tidak diobati. Omaa-Molina dkk., dalam model tikus diabetes tipe 2 menemukan bahwa tikus memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap ensefalitis amuba granulomatosa (GAE), yang disebabkan oleh trofozoit *Acanthamoeba* Culbertson. Ketidakseimbangan metabolisme dan disregulasi imunologi merupakan penyebab potensial risiko infeksi parasit yang lebih tinggi pada penderita diabetes. (Valbhav 2024)

F. Pengaruh Diabetes terhadap Kerusakan Organ Tubuh

Diabetes melitus dapat mempengaruhi setiap sistem organ dalam tubuh manusia, tetapi organ yang terlibat saat dipengaruhi oleh berat ringannya dan lamanya diabetes tersebut diderita. Berbagai organ dapat terganggu karena penyakit ini. (gambar 9.5).

Pada gambar 9.5 tampak pengaruh penyakit diabetes melitus pada organ tubuh. diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi peradangan yang memengaruhi banyak sistem termasuk sistem pencernaan, sistem sistem peredaran darah, sel beta pankreas, hati, serta otot-otot pada alat gerak dan menyebabkan gangguan fungsi pada sistem tersebut.

Dalam perjalanan penyakit diabetes kondisi gula darah yang tinggi dalam darah dapat memicu kegagalan fungsi dari mitokondria. Keadaan ini akan menginduksi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menimbulkan stres oksidatif di beberapa jaringan tubuh seperti pembuluh darah dan sel β pankreas. .(Daryabor dkk, 2022)



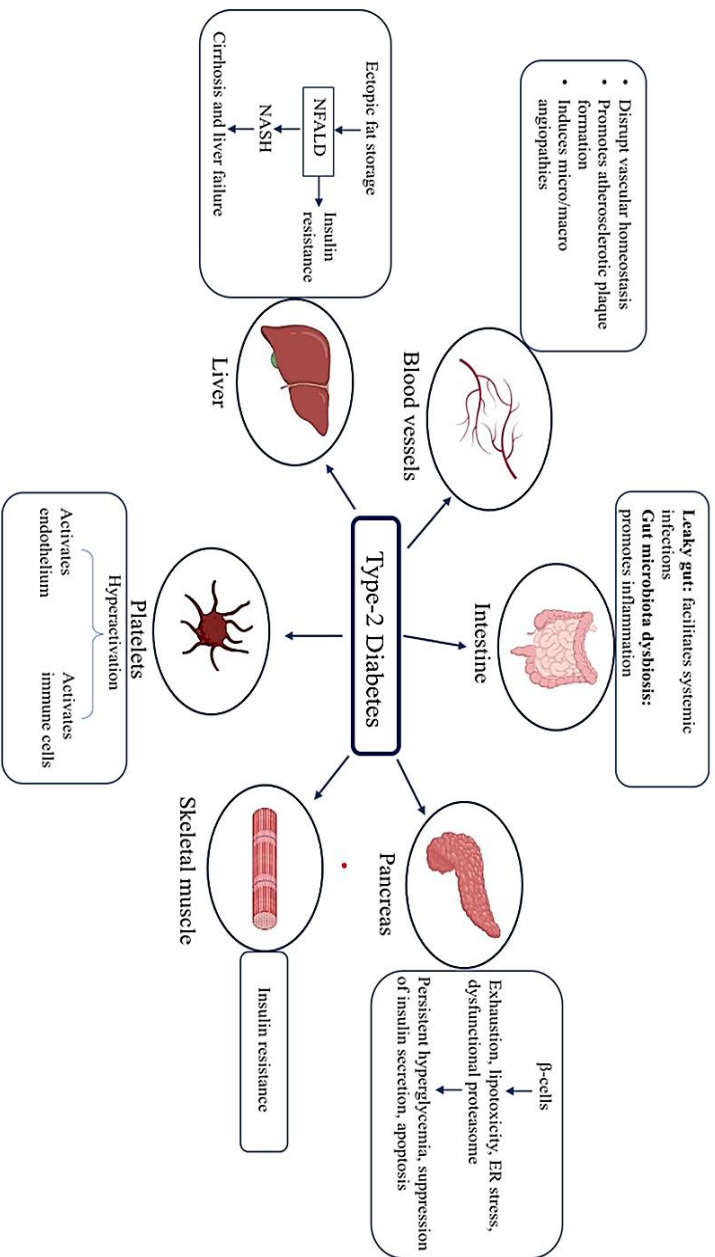
Gambar 9.5 NFALD, penyakit hati berlemak non-alkohol; NASH, steatohepatitis non-alkohol; ER, retikulum endoplasma.
(Daryabor dkk, 2022)

Kerusakan mitokondria dan makromolekul seperti asam nukleat, protein, dan lipid memicu proses *aging*. Proses tersebut akan mengakibatkan, sel β pankreas yang membutuhkan mitokondria yang berfungsi untuk mempertahankan sintesis insulin gagal menghasilkan kadar insulin yang cukup untuk memproses gula darah dalam tubuh. Kegagalan sel β pankreas untuk menghasilkan insulin tidak disertai dengan mekanisme kompensasi, sehingga terjadi pengaktifan molekul sinyal dari dalam sel yang responsif terhadap stres dan terjadilah kerusakan sel. Kadar ROS dalam sel dan stres oksidatif yang meningkat dapat menyebabkan pro-aterosklerosis diabetes dan dapat berkembang menjadi komplikasi pada pembuluh darah. (Daryabor dkk, 2022)

Selain proses diatas, kovalen enzimatis glukosa dan turunan toksiknya (metilglioksal, glioksal, dan 3 deoksiglukosa) melekat ke makromolekul biologis (asam nukleat, lipid, dan protein akan menyebabkan pembentukan *advanced gliation end product* (AGE).

AGE yang terus bertumbuh menghalangi jalur pensinyalan insulin dan meningkatkan proses peradangan. Selain itu, perlekatan AGE ke reseptornya (CD36, galectin-3, scavenger reseptor tipe I (SR-A1), dan II (SR-A2)] pada permukaan sel imun dalam sirkulasi darah dan jaringan mengaktifkan ekspresi sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan pembentukan radikal bebas. .(Daryabor dkk, 2022)

Terlebih lagi, paparan glukosa yang tinggi terhadap sel secara terus menerus pada penderita diabetes melitus yang tidak diobati, dapat menyebabkan toksisitas glukosa pada beberapa organ. Jika kondisi ini berlanjut terus menerus maka pada akhirnya terjadilah kondisi nefropati, kardiomiopati, neuropati, dan retinopati. Gambar 9.6 .(Daryabor dkk, 2022)



Gambar 9.6 Diabetes melitus tipe 2 yang menyerang berbagai organ tubuh (Daryabor dkk, 2022)

Organ-organ yang mungkin mengalami gangguan karena kondisi hiperglikemia kronis adalah:

1. Traktus Gastrointestinal (Saluran Pencernaan)

Pada saluran pencernaan terdapat berbagai mikroorganisme normal seperti bakteri, virus, jamur, protozoa yang dapat mempengaruhi homeostatis atau keseimbangan *host*. Mikroorganisme tersebut mempunyai fungsi meningkatkan integritas usus, melindungi usus dari mikroba patogen dan mengatur respons imun. Barrier pada mukosa seperti intestinal epitelial cells (IEC) dan lapisan lendir, mencegah aktivasi imun yang tidak perlu serta peradangan usus. Pada kondisi hiperglikemia, dengan proses yang melibatkan GLUT2, mempengaruhi produksi mucus. (Daryabor, 2022) dan mengubah integritas perlekatan *tight junction* antara sel epitel usus pasien diabetes. Hal tersebut akan meningkatkan permeabilitas barrie usus, dan dapat menyebabkan kondisi yang disebut “kebocoran usus”. Lebih jauh lagi kondisi hiperglikemia dapat membuat penyebaran infeksi pencernaan menjadi infeksi sistemik (gambar 9.6). Terapi oral antidiabetik metformin ternyata mempunyai efek meningkatkan intgritas barrier dan memulihkan komposisi mikrobiota normal usus pada pasien diabetes. Hiperglikemia kronis selanjutnya dapat menurunkan kadar glutathione (GSH) intraseluler tetapi meningkatkan aktivitas iNOS dan produksi NO dalam sel epitel usu. Hiperglikemia dengan *PKCa-dependent* menghambat ubikuitinasi, internalisasi, dan degradasi *divalent metal transporter 1* (DMT1) yang terdapat pada membran vili usus. Lebih lanjut lagi terjadi peningkatan penyerapan zat besi dan ion zat besi yang terakumulasi dapat meningkatkan komplikasi diabetes dan juga meningkatkan angka kematian (mortalitas).(Daryabor, 2022)

2. *Pancreas*

Organ pankreas mempunyai kompartemen eksokrin dan endokrin. Bagian endokrin terbuat dari berbagai jenis sel, termasuk sel α , β , δ , dan ϵ yang masing-masing mengeluarkan hormon glukagon, insulin, somatostatin, dan

ghrelin. Sel-sel tersebut berkumpul di pulau langerhans. yang mempunyai fungsi mengendalikan kadar glukosa darah melalui sekresi insulin dan glukagon. Pada diabetes melitus tipe 2, walau tingkat replikasi sel β dan pembentukan pulau langerhans normal, tetapi terjadi peningkatan apoptosis sel β meningkat yang menyebabkan jumlah sel menurun

Pada perkembangan diabetes melitus, keadaan resistensi insulin akan memicu kompensasi tubuh dengan memaksa sel β untuk meningkatkan sintesisnya agar kadar glukosa darah kembali normal. Tetapi, pada pasien diabetes berat, sel β menjadi lelah dan terjadi hiperglikemia persisten. Kondisi yang memperberat proses ini adalah pada penderita diabetes melitus yang disertai obesitas akan terjadi peningkatan kadar asam lemak serum menyebabkan lipotoksitas pada sel β dan lebih menekan kemampuan sekresi insulinnya. (Daryabor, 2022)

3. Hepar

Hepar adalah organ metabolisme terpenting dalam mengatur homeostasis dan menjadi mediator metabolisme glukosa dan lipid. Proses metabolisme jaringan dikontrol asam lemak bebas (FFA) dan hormon. Pasien diabetes melitus sering menderita penyakit hati kronis yang disebut non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Penyakit ini ditandai dengan resistensi insulin (Gambar 9.5). Beberapa faktor seperti obesitas, peningkatan kadar asam lemak serum, dan resistensi insulin dapat meningkatkan risiko penyakit fatty liver. Reseptor P2Y₂, melalui induksi *c-Jun N-terminal kinase* (JNK) dan pencegahan sinyalisasi insulin, dapat meningkatkan resistensi insulin pada hepatosit pada penderita diabetes melitus tipe 2. Dalam beberapa kasus, NAFLD dapat berkembang menjadi bentuk agresif fatty liver inflamasi yang disebut non alcoholic steatohepatitis (NASH), yang dapat menyebabkan sirosis hati dan kegagalan organ. Adipokin visfatin yang dilepaskan dari jaringan adiposa pada individu obesitas juga terbukti mengaktifkan jalur

sinyal STAT3 pro-inflamasi dan NF- κ B pada garis sel hati manusia HepG2 dan meningkatkan status resistensi insulin. (Daryabor, 2022)

4. Otot skelet

Otot skelet adalah jaringan utama yang melepaskan glukosa setelah stimulasi insulin. Hal ini menyebabkan resistensi insulin pada otot skelet mempunyai peran yang penting dalam disregulasi metabolik diabetes melitus tipe 2. Resistensi insulin pada otot skelet adalah gangguan utama diabetes melitus yang memfasilitasi perkembangan penyakit fatty liver (Gambar 9.5). Otot rangka dari pasien diabetes mengekspresikan lebih sedikit gen yang terkait dengan pensinyalan insulin dan jalur metabolisme, tetapi lebih banyak apoptosis dan gen terkait imun. Kondisi inflamasi ini terutama disebabkan oleh tindakan proinflamasi mediator jaringan adiposa yang berhubungan dengan obesitas, yang dilepaskan ke dalam sirkulasi dan meningkatkan peradangan di dalam otot skelet. (Daryabor, 2022)

Selanjutnya, obesitas menyebabkan perluasan jaringan adiposa intermioselular dan perimuskular yang bertindak seperti depot jaringan adiposa untuk meningkatkan peradangan otot skelet. Sel otot rangka manusia (hSMC), yang diisolasi dari pasien diabetes, setelah kultur selama 24 jam menghasilkan lebih banyak TNF- α , IL-6, IL-8, IL-15, protein kemotaktik monosit (MCP) 1, growth related oncogen (GRO)- α , dan folistatin dibandingkan dengan orang tanpa diabetes. (Daryabor, 2022)

G. Komplikasi

Keadaan kadar glukosa darah yang tinggi secara terus menerus pada diabetes melitus yang tidak terkontrol sangat mudah mengalami komplikasi, baik yang terjadi langsung (akut) maupun kronis. Komplikasi akut dapat terjadi kadar glukosa darah yang rendah (hipoglikemia), ketoasidosis diabetik, hiperosmolar hiperglikemik, dan koma diabetikum. Untuk komplikasi kronis diabetes dapat menyebabkan kerusakan

berbagai organ seperti jantung. Penyakit diabetes melitus ini adalah salah satu penyebab utama penyakit kardiovaskular. Diabetes juga dapat menyebabkan kebutaan (retinopati diabetikum), gagal ginjal, dan amputasi kaki atau tungkai bawah. (Lucier, 2025)

H. Prognosis

Penyakit diabetes melitus yang disertai dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik, dengan konsumsi obat anti hipertensi, penggunaan statin olahraga secara teratur, dan pola hidup sehat seperti tidak merokok, sangat berguna untuk mengurangi resiko komplikasi. Prevalensi retinopati diabetik yang mengancam penglihatan di Amerika Serikat sekitar 4,4% pada orang dewasa dengan diabetes melitus. Prevalensi diabetes melitus yang berlanjut dengan penyakit ginjal stadium akhir sekitar 1%. (Lucier, 2022)

Penderita diabetes melitus tipe 2 yang disertai dengan penyakit jantung koroner pada pasien dewasa terbukti menjadi faktor yang memperburuk prognosis. Kedua kombinasi ini menyebabkan peningkatan signifikan pada angka kematian 5 tahun. (Afanasif, 2018)

Gangguan pembuluh darah (vaskular) yang disebabkan karena hiperglikemia saat ini dapat diterapi dengan obat-obatan, menurunkan kadar LDL darah. Menerapkan pola hidup yang sehat, menghondari rokok dan minuman beralkohol. Jika hal ini dapat dilakukan maka angka morbiditas dan mortalitasnya kan menurun. (Lucier, 2025)

DAFTAR PUSTAKA

- Afanasiev SA, Garganeeva AA, Kuzheleva EA, Andriyanova AV, Kondratieva DS, Popov SV. The Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Long-Term Prognosis in Patients of Different Ages with Myocardial Infarction. *J Diabetes Res*. 2018 Jul 10;2018:1780683. doi: 10.1155/2018/178068
- Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A. I., & Ruslami, R. (2019). Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, 16(5), 442-449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
- Darwitz, B. P., Genito, C. J., & Thurlow, L. R. (2024). Triple threat: how diabetes results in worsened bacterial infections. In *Infection and immunity* (Vol. 92, Issue 9, p. e0050923). <https://doi.org/10.1128/iai.00509-23>
- Daryabor, G., Atashzar, M. R., Kabelitz, D., Meri, S., & Kalantar, K. (2020). The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System.
- Ferlita, S., Yegiazaryan, A., Noori, N., Lal, G., Nguyen, T., To, K., & Venketaraman, V. (2019). Type 2 diabetes mellitus and altered immune system leading to susceptibility to pathogens, especially mycobacterium tuberculosis. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 8, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm8122219>
- Lucier J, Mathias PM. Type 1 Diabetes In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) 2025
- Mahardhika, G. S., Azizah Fitriana Nurul Ilmi, Pugud Samodro, & Dhadhang Wahyu Kurniawan. (2022). Type 1 Diabetes Mellitus Due to COVID-19: Do We Need to Worry? *Keluwih: Jurnal Kesehatan Dan Kedokteran*, 3(2), 126-133. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v3i2.4931>

- Ristanti, D., Soegiarto, G., & Novida, H. (2019). Hubungan antara Kendali Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Aktivitas Sel Natural Killer. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 6(2), 58. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v6i2.291>
- Soelistijo SA, Lindarto Dharma, Decroli Eva, Permana Hikmat, Sucipto Krishna, Kusnadi Yulianto, Budiman, Ikhsan Robikhul, Sasiarini Laksmi, & Sanusi Himawan. (2019). *PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA DI INDONESIA*.
- Vaibhav, Nishad, S. S., Dongare, D., Tripathi, A. C. P., Tripathi, T., & Tripathi, P. (2024). Deciphering the intricacies of immune system dysfunction and its impact on diabetes mellitus: Revisiting the communication strategies to manage diabetes mellitus. *Health Sciences Review*, 13, 100201. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2024.100201>
- Wahidin, M., Achadi, A., Besral, B., Kosen, S., Nadjib, M., Nurwahyuni, A., Ronoatmodjo, S., Rahajeng, E., Pane, M., & Kusuma, D. (2024). Projection of diabetes morbidity and mortality till 2045 in Indonesia based on risk factors and NCD prevention and control programs. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54563-2>
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.
- Zhou, Z., Wang, H., Tan, S., Zhang, H., & Zhu, Y. (2024). The alterations of innate immunity and enhanced severity of infections in diabetes mellitus. In *Immunology* (Vol. 171, Issue 3, pp. 313–323). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/imm.13706>