

## TESIS

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO*,  
*C-REACTIVE PROTEIN* DAN *TUMOR NECROSIS FACTOR*  
*ALPHA* DENGAN DERAJAT BERAT INFEKSI KAKI DIABETIK  
PASIEN SINDROM METABOLIK  
DENGAN DM TIPE II DAN OBESITAS**



Untuk memenuhi persyaratan dalam rangka menyelesaikan  
Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro RSUP Dr. Kariadi

Disusun oleh

dr. Muhammad Ariful Basyar

22040218320015

Pembimbing

dr. Nur Farhanah, M.Si. Med, Sp.PD, K-PTI

DR. dr. Tjokorda Gde Dalem Pelayun, Sp.PD, K-EMD

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN  
LAPORAN HASIL PENELITIAN**

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO*,  
*C-REACTIVE PROTEIN* DAN *TUMOR NECROSIS FACTOR*  
*ALPHA* DENGAN DERAJAT BERAT INFEKSI KAKI DIABETIK  
PASIEN SINDROM METABOLIK  
DENGAN DM TIPE II DAN OBESITAS**

Disusun oleh

dr. Muhammad Ariful Basyar

22040218320015

Disetujui :

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Nur Farhanah, M.Si. Med, Sp.PD, K-PTI

DR. dr. Tjokorda Gde Dalem Pemayun, Sp.PD, K-EMD

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam  
FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi

dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD, K-PMK

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama mahasiswa : Muhammad Ariful Basyar

NIM : 22040218320015

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul Karya Akhir : Hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*, *C-Reactive Protein* dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* dengan Derajat Berat Infeksi Kaki Diabetik Pasien Sindrom Metabolik dengan DM Tipe II dan Obesitas

Dengan ini saya menyatakan bahwa,

- 1) Karya akhir ini merupakan tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan dari orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
- 2) Karya akhir ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.

Dalam karya akhir ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, Desember 2022

Yang membuat pernyataan,

Muhammad Ariful Basyar

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan rahmat Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul: Hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio*, *C-Reactive Protein* dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* dengan Derajat Berat Infeksi Kaki Diabetik Pasien Sindrom Metabolik dengan DM Tipe II dan Obesitas. Penelitian ini dilakukan untuk memenuhi persyaratan dalam rangka menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Penulis menyadari bahwa tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa dukungan dan bantuan dari banyak pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Seluruh pasien dan responden yang telah bersedia berpartisipasi secara sukarela dalam penelitian sehingga laporan hasil penelitian ini bisa terselesaikan dengan baik.
2. Direktur Utama RSUP dr. Kariadi beserta jajarannya yang telah memberikan izin dalam mengikuti pendidikan dan penelitian.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan izin dalam mengikuti pendidikan dan penelitian.
4. DR. dr. Muchlis Achsan Udji Sofro, Sp.PD, K-PTI, M.KM selaku Ketua KSM Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan dan juga atas segala nasehat, bimbingan dan arahan selama menjalani pendidikan.
5. Dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD, K-PMK selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi yang senantiasa memberikan bimbingan, nasehat dan arahan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

6. Dr. Nur Farhanah, Sp.PD, K-PTI selaku pembimbing penelitian yang telah memberikan kesempatan, meluangkan waktu dan pikiran untuk memberikan bimbingan, arahan dalam menyelesaikan penelitian ini.
7. DR. dr. Tjokorda Gde Dalem Pelayun, Sp.PD, K-EMD selaku pembimbing penelitian yang telah memberikan kesempatan, meluangkan waktu dan pikiran untuk memberikan bimbingan, arahan dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. DR. dr. Damai Santosa, Sp.PD, K-HOM selaku pengembang penelitian yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan dan juga atas segala nasehat, bimbingan dan arahan selama menjalani pendidikan.
9. Dr. Ika Vemilia Warlisti, Sp.PD selaku dosen wali atas segala nasehat, bimbingan dan semangat selama penulis menjalani pendidikan.
10. Dr. Dharminto, M.Kes selaku pembimbing statistik penelitian yang dengan sabar, teliti dan senang hati membantu penulis dalam pengolahan data, membimbing dan memberi arahan dalam penyusunan laporan penelitian.
11. Seluruh guru besar dan guru-guru di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP yang telah berjasa dalam mendidik dan membimbing penulis selama menjalani pendidikan PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam.
12. Ibu Farida Martyaningsih, A.Md, AK, staf laboratorium GAKY FK UNDIP, yang membantu pemeriksaan sampel penelitian
13. Istri tercinta, dr. Ica Sabrina Defia Zahlia, untuk kesabaran dan pengorbanannya yang tulus senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan kepada penulis selama masa pendidikan yang panjang.
14. Anak saya tercinta, Raisa Almahira Basyar, yang senantiasa menjadi penyejuk hati penulis dalam menyelesaikan pendidikan.

15. Orang tua saya tercinta, Bapak H. Ir. Basir, M.T, (Almh) Ibu Hj. Dra. Arofah Zarkonie yang selama ini telah memberikan kasih sayang dan pengorbanan yang begitu besar dalam membesarkan dan mendidik saya, yang senantiasa mendoakan, mendukung dan memberikan semangat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
16. Bapak dan Ibu mertua saya Bapak H. Sugeng Saputro dan Ibu Hj. Sri Sabekti yang telah memberikan dukungan doa, perhatian dan kasih sayang kepada saya selama menempuh pendidikan.
17. Kakak-kakak saya terkasih Awalia Noor Baroroh, S.T, M.BA, dr. Maburratussania Maherdika, Sp.PK yang telah mendukung dan menjadi bagian tak terpisahkan dari perjalanan saya selama menempuh pendidikan.
18. Rekan seperjuangan, keluarga residen Ilmu Penyakit Dalam angkatan 71 : dr. Theofilus Ardy P, dr. Dhika Triesnia S, dr. Galih Aryyagunawan, dr. Prasetya Yulian N, dr. Fathendra Arifqi, dr. Stephanie Wibisono, dr. Mareta Isti Rosetya, dr. Ria Ambarwati, dr. Prananingrum Dwi Oktarina, dr. Elizabeth Fajar PP yang telah berjuang bersama-sama dalam menempuh pendidikan selama ini.
19. Rekan seperjuangan dalam mengikuti UK-DSPDI Batch 46, yang tidak pernah lelah saling menyemangati dalam belajar.
20. Seluruh rekan residen Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr Kariadi yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, atas kebersamaan selama pendidikan dan penelitian.
21. Semua pihak yang telah berkontribusi dan bekerja sama yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu selama pendidikan dan penelitian.

Semoga laporan hasil penelitian yang tidak sempurna ini dapat bermanfaat bagi peningkatan dan perkembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang kedokteran serta pelayanan kesehatan.

Semarang, Desember 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

|  |      |
|--|------|
| Halaman Judul .....  | i    |
| Lembar pengesahan .....  | ii   |
| Pernyataan Keaslian Penelitian.....                            | iii  |
| Kata Pengantar .....   | iv   |
| Daftar Isi .....   | viii |
| Daftar Gambar .....  | x    |
| Daftar Tabel .....   | xi   |
| Daftar Lampiran.....   | xii  |
| Daftar Singkatan .....   | xiii |
| Abstrak.....   | xiv  |
| <i>Abstract</i> .....  | xv   |
| Bab I    Pendahuluan .....                                     | 1    |
| 1.1    Latar Belakang .....                                    | 1    |
| 1.2    Rumusan Masalah .....                                   | 4    |
| 1.2.1    Masalah Umum .....                                    | 4    |
| 1.2.2    Masalah Khusus .....                                  | 4    |
| 1.3    Tujuan Penelitian.....                                  | 5    |
| 1.3.1    Tujuan Umum.....                                      | 5    |
| 1.3.2    Tujuan Khusus.....                                    | 5    |
| 1.4    Manfaat Penelitian.....                                 | 5    |
| 1.4.1    Klinis dan Pelayanan .....                            | 5    |
| 1.4.2    Ilmu Pengetahuan dan Teknologi.....                   | 6    |
| 1.5    Keaslian Penelitian .....                               | 6    |
| Bab II   Tinjauan Pustaka .....                                | 9    |
| 2.1    Sindrom Metabolik.....                                  | 9    |
| 2.1.1    Definisi Sindrom Metabolik.....                       | 9    |
| 2.1.2    Faktor Resiko Sindrom Metabolik .....                 | 9    |
| 2.1.3    Diagnosis Sindrom Metabolik.....                      | 10   |
| 2.2    Infeksi Kaki Diabetik .....                             | 18   |
| 2.2.1    Patofisiologi Infeksi Kaki Diabetik.....              | 24   |
| 2.2.2    Klasifikasi Infeksi Kaki Diabetik .....               | 24   |
| 2.3    Sitokin Pro-Inflamasi .....                             | 27   |
| 2.3.1    TNF- $\alpha$ .....                                   | 27   |
| 2.4 <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i> (NLR).....              | 30   |
| 2.5 <i>C-Reactive Protein</i> (CRP).....                       | 32   |
| Bab III   Kerangka Teori, Kerangka Konsep, dan Hipotesis ..... | 34   |
| 3.1    Kerangka Teori .....                                    | 34   |
| 3.2    Kerangka Konsep .....                                   | 35   |
| 3.3    Hipotesis.....  | 35   |
| 3.3.1    Hipotesis Mayor .....                                 | 35   |
| 3.3.2    Hipotesis Minor.....                                  | 35   |
| Bab IV   Metode Penelitian.....                                | 36   |



|                                 |   |    |
|---------------------------------|---|----|
| 4.1                             | Ruang Lingkup Penelitian .....  | 36 |
| 4.2                             | Tempat dan Waktu Penelitian .....                                       | 36 |
| 4.3                             | Jenis dan Rancangan Penelitian .....                                    | 36 |
| 4.4                             | Populasi dan Sampel Penelitian .....                                    | 36 |
| 4.5                             | Variabel Penelitian .....   | 37 |
| 4.6                             | Definisi Operasional.....   | 38 |
| 4.7                             | Cara Pengumpulan Data.....  | 39 |
| 4.8                             | Bahan Penelitian.....   | 39 |
| 4.9                             | Alur Penelitian.....  | 40 |
| 4.10                            | Analisis Data .....   | 41 |
| BAB V Hasil Penelitian .....    |   | 42 |
| 5.1                             | Karakteristik Subjek Penelitian .....                                   | 42 |
| 5.2                             | <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i> (NLR).....                           | 48 |
| 5.3                             | <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) .....                                   | 50 |
| 5.4                             | <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i> (TNF- $\alpha$ ) ..... | 51 |
| BAB VI Pembahasan .....         |   | 53 |
| 6.1                             | <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i> (NLR).....                           | 53 |
| 6.2                             | <i>C-Reactive Protein</i> (CRP) .....                                   | 55 |
| 6.3                             | <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i> (TNF- $\alpha$ ) ..... | 56 |
| 6.4                             | Data Demografi Subjek Penelitian .....                                  | 58 |
| 6.5                             | Keterbatasan Penelitian .....   | 63 |
| BAB VII Simpulan dan Saran..... |   | 64 |
| 7.1                             | Simpulan.....   | 64 |
| 7.2                             | Saran.....  | 64 |
| Daftar Pustaka.....             |   | 65 |

## DAFTAR GAMBAR

|   |    |
|---|----|
| Gambar 1. <i>Adipose Tissue</i> pada pasien dengan obesitas .....                         | 14 |
| Gambar 2. Patofisiologi Infeksi Kaki Diabetik.....  | 20 |
| Gambar 3. Nilai NLR dan interpretasi .....  | 31 |
| Gambar 4. Hubungan antara NLR dan bakteriemia pada populasi pasien heterogen ...<br>..... | 32 |
| Gambar 5. Kerangka Teori .....  | 34 |
| Gambar 6. Kerangka Konsep.....  | 35 |
| Gambar 7. Boxplot NLR berdasarkan kriteria Wagner .....                                   | 48 |
| Gambar 8. Boxplot CRP berdasarkan kriteria Wagner.....                                    | 50 |
| Gambar 9. Boxplot TNF- $\alpha$ berdasarkan kriteria Wagner .....                         | 51 |

## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 1. Penelitian - penelitian sebelumnya .....   | 6  |
| Tabel 2. Definisi Sindrom Metabolik .....   | 10 |
| Tabel 3. Penelitian-penelitian Mengenai Penyakit Menular, Sistem Kekebalan Tubuh,<br>dan Obesitas ..... | 17 |
| Tabel 4. Klasifikasi Edmonds .....  | 24 |
| Tabel 5. Klasifikasi Texas.....   | 25 |
| Tabel 6. Klasifikasi Wagner .....   | 25 |
| Tabel 7. Klasifikasi PEDIS .....  | 26 |
| Tabel 8. Klasifikasi Liverpool .....  | 27 |
| Tabel 9. Definisi Operasional .....   | 38 |
| Tabel 10. Data Demografi Subjek Penelitian A.....   | 42 |
| Tabel 11. Data Demografi Subjek Penelitian B.....   | 43 |
| Tabel 12. Krostabulasi NLR terhadap derajat Wagner .....  | 49 |
| Tabel 13. Krostabulasi CRP terhadap derajat Wagner .....  | 51 |
| Tabel 14. Krostabulasi TNF- $\alpha$ terhadap derajat Wagner.....                                       | 52 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|  |    |
|--|----|
| Lampiran 1. <i>Informed consent</i> .....  | 74 |
| Lampiran 2. <i>Ethical clearance</i> ..... | 76 |
| Lampiran 3. Surat izin penelitian.....     | 77 |
| Lampiran 4. Analisis data penelitian ..... | 78 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>BMI</b>                      | <i>Body Mass Index</i>                           |
| <b>CRP</b>                      | <i>C-Reactive Protein</i>                        |
| <b>DM</b>                       | Diabetes Melitus                                 |
| <b>GDP</b>                      | Gula Darah Puasa                                 |
| <b>GD2PP</b>                    | Gula Darah 2 Jam Post Prandial                   |
| <b>HDL</b>                      | <i>High Density Lipoprotein</i>                  |
| <b>LDL</b>                      | <i>Low Density Lipoprotein</i>                   |
| <b>LED</b>                      | Laju Endap Darah                                 |
| <b>NLR</b>                      | <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio</i>               |
| <b>TNF- <math>\alpha</math></b> | <i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i> |

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Sindrom metabolik meningkatkan risiko kejadian diabetes mellitus. Gangguan neuropati dan vaskuler menyebabkan kaki penderita lebih rentan terhadap trauma dan infeksi. Nilai NLR, CRP dan TNF- $\alpha$  memainkan peran dalam proses peradangan dan respon individu terhadap infeksi. Penelitian bertujuan menganalisis hubungan NLR, CRP dan TNF- $\alpha$  terhadap derajat beratnya infeksi kaki diabetik.

**Metode:** Penelitian ini merupakan bagian penelitian payung dengan rancangan belah lintang, melibatkan 35 responden Sindroma Metabolik menurut NCEP ATP III. Variabel bebas adalah kadar NLR, CRP dan kadar TNF- $\alpha$ . Variabel terikat adalah derajat kaki diabetik menurut kriteria Wagner. Analisis hubungan menggunakan uji ANOVA.

**Hasil:** Responden 15 orang laki-laki dan 20 orang perempuan (43%/57%) ditemukan NLR tertinggi (9,84) pada kelompok Wagner 2-3. Kadar CRP tertinggi (11,49 mg/dL) pada kelompok Wagner 2-3. Kadar TNF- $\alpha$  tertinggi (20,9 pg/mL) didapatkan pada kelompok Wagner 2-3. Rasio Prevalensi NLR  $\geq 8,49$  terhadap derajat Wagner  $\geq 2$  adalah 8,25 (p=0,004).

**Kesimpulan:** Ada hubungan antara nilai NLR, kadar CRP dan kadar TNF- $\alpha$  dengan derajat keparahan kaki diabetik menurut kriteria Wagner. Kadar NLR, CRP dan TNF- $\alpha$  tertinggi pada Wagner 2 dan 3.

**Kata kunci:** NLR, CRP, TNF- $\alpha$ , Sindrom Metabolik, Infeksi Kaki Diabetik, Wagner

## **ABSTRACT**

**Background:** *Metabolic syndrome increase the risk of developing diabetes mellitus. Neuropathy and vascular disorders make the patient's feet more susceptible to trauma and infection. NLR, CRP and TNF- $\alpha$  values play a role in the process of inflammation and individual response to infection. The aim of this study was to analyze the relationship between NLR, CRP and TNF- $\alpha$  on the severity of diabetic foot infection.*

**Methods:** *This study is part of an umbrella study with a cross-sectional design, involving 35 respondents with Metabolic Syndrome according to NCEP ATP III. The independent variables were NLR, CRP, and TNF- $\alpha$  levels. The dependent variable is the degree of diabetic foot according to Wagner's criteria. Analysis of the relationship using the ANOVA test.*

**Result:** *Respondents 15 men and 20 women (43%/57%) found the highest NLR (9.84) in the Wagner 2-3 group. The highest CRP level (11.49 mg/dL) was in the Wagner 2-3 group. The highest TNF- $\alpha$  level (20.9 pg/mL) was found in the Wagner 2-3 group. The prevalence ratio of NLR  $\geq 8.49$  to degrees Wagner  $\geq 2$  is 8.25 ( $p=0,004$ ).*

**Conclusion:** *There is a relationship between NLR values, CRP levels and TNF- $\alpha$  levels with the degree of severity of the diabetic foot according to Wagner's criteria. The highest NLR, CRP and TNF- $\alpha$  levels were in Wagner 2 and 3.*

**Keywords:** *NLR, CRP, TNF-  $\alpha$ , Metabolic Syndrome, Diabetic Foot Infection, Wagner*