

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Sindrom metabolik adalah akumulasi dari beberapa gangguan, yang bersama-sama dapat meningkatkan risiko seseorang untuk terkena penyakit kardiovaskular aterosklerosis, resistensi insulin dan diabetes mellitus, serta komplikasi vaskular dan neurologis seperti penyakit serebrovaskular.¹ Prevalensi sindrom metabolik sendiri terus meningkat di seluruh dunia dan di Amerika Serikat, dimana diperkirakan 50 juta orang Amerika termasuk dalam kategori ini. Terkait dengan hal tersebut, hal ini jelas berdampak besar pada tingkat morbiditas dan mortalitas.²

Diabetes Melitus (DM) adalah salah satu kriteria klinis dari sindrom metabolik. DM merupakan penyakit kronis yang paling umum terjadi. Pada tahun 2010, sebuah penelitian melaporkan bahwa 285 juta orang dewasa di seluruh dunia menderita diabetes dan angka ini diproyeksikan meningkat menjadi 439 juta pada tahun 2030. Pergeseran demografis yang mendalam kemungkinan besar akan menyebabkan peningkatan yang sesuai dalam prevalensi komplikasi kronis dari diabetes, termasuk komplikasi yang terjadi di ekstremitas bawah. Diperkirakan bahwa kejadian infeksi kaki diabetik berbasis populasi tahunan berkisar dari 1,0% hingga 4,1%. Insidensi seumur hidup bisa mencapai setinggi 25% dan dapat mengancam nyawa.³

Obesitas (*Body Mass Index* >30 kg/m²) juga menjadi bagian dari kriteria klinis sindrom metabolik. Obesitas tidak hanya membawa perubahan metabolisme tetapi juga menyebabkan berbagai modifikasi dalam respons imun yang dapat membahayakan kemampuan untuk menangani atau melawan infeksi. Modifikasi kompleks pada jaringan adiposa, dengan infiltrasi sel dan sekresi sitokin pro-inflamasi terjadi pada obesitas. Perubahan terkait obesitas menyebabkan inflamasi derajat ringan kronis pada seseorang.³

Menurut *National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel III (NCEP - ATP III)* faktor - faktor risiko yang mendasari timbulnya penyakit serebrovaskular adalah obesitas, aktivitas fisik dan diet aterogenik; faktor risiko utama adalah merokok, hipertensi, *Low Density Lipoprotein (LDL)* tinggi, *High Density Lipoprotein (HDL)* rendah, riwayat keluarga Penyakit Jantung Koroner dini (PJK) dan penuaan/*aging*; dan faktor risiko lainnya meliputi peningkatan trigliserida, peningkatan partikel LDL kecil, resistensi insulin, intoleransi glukosa, tingkat sitokin pro-inflamasi, dan tingkat pro-trombotik.²

Sitokin pro-inflamasi seperti *interleukin-1 (IL-1)*, *interleukin-6 (IL-6)*, dan *tumor necrosis factor- α (TNF- α)* dapat secara signifikan mempengaruhi perkembangan obesitas dan gangguan yang menyertai seperti diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dan gangguan metabolisme. Sitokin-sitokin ini secara substansial mengatur keseimbangan energi dan metabolisme lemak dan karbohidrat. Sitokin-sitokin tersebut diekspresikan pada adiposit subkutan dan intraperitoneal.⁴

Inflamasi subklinis diketahui menjadi faktor risiko penting terhadap diabetes melitus tipe 2 dan komplikasi diabetes. Pada saat terjadi kondisi peradangan tubuh akan melepaskan zat yang disebut sebagai protein fase akut. Protein fase akut adalah protein peradangan akut yang dapat meningkat hingga 1.000 kali lipat pada daerah infeksi atau peradangan. *C-Reactive Protein (CRP)* utamanya dihasilkan di sel hati tetapi ia dapat juga diproduksi oleh otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit dan sel lemak. CRP memainkan peran dalam proses peradangan dan respon individu terhadap infeksi termasuk jalur komplemen, apoptosis, fagositosis, pelepasan nitrat oksida (NO), dan produksi sitokin-sitokin tertentu seperti IL-6 dan TNF- α .⁵

TNF- α dihasilkan terutama oleh makrofag dan limfosit sebagai respon terhadap kerusakan sel yang disebabkan oleh infeksi. TNF- α disekresikan oleh banyak jenis sel

dan jaringan lainnya, misalnya, adiposit. Aktivasi pensinyalan TNF- α yang berlebihan dikaitkan dengan peradangan kronis dan pada akhirnya dapat menyebabkan perkembangan komplikasi patologis. Secara fungsional diketahui TNF- α memicu serangkaian berbagai molekul inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin lainnya.⁴

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) secara sederhana adalah perbandingan antara jumlah neutrofil dibagi jumlah limfosit. Pada kondisi stres fisiologis, jumlah neutrofil meningkat, sedangkan jumlah limfosit menurun, sehingga gabungan keduanya menghasilkan nilai yang lebih sensitif daripada penilaian tersendiri. Kortisol endogen dan katekolamin menjadi perangsang utama perubahan nilai pada NLR. Peningkatan kadar kortisol diketahui meningkatkan jumlah neutrofil dan secara bersamaan menurunkan jumlah limfosit.⁵ Hampir serupa, katekolamin endogen dapat menyebabkan leukositosis dan limfopenia karena NLR tidak secara khusus mengindikasikan adanya infeksi atau peradangan. Segala macam stres fisiologis dapat meningkatkan nilai NLR.

Infeksi kaki diabetik diawali oleh adanya gangguan neuropati dan gangguan vaskuler perifer. Gangguan neuropati dan vaskuler menyebabkan kaki penderita lebih rentan terhadap trauma dan infeksi dibandingkan kaki non-DM. Neuropati ditandai rasa panas, mati rasa, rasa kering dimana pulsasi arteri masih teraba. Ini berlawanan dengan angiopati atau iskemi pada kaki yang teraba dingin dan pulsasi arteri tidak teraba sampai timbul komplikasi tidak terasa sakit saat terjadi trauma minor pada daerah yang mendapat tekanan bahkan sampai terjadi nekrosis dan gangren. Beberapa peneliti juga telah melaporkan adanya faktor-faktor risiko penderita DM yang memperberat dan berhubungan erat dengan terjadinya infeksi kaki diabetes seperti usia, lama menderita DM, obesitas, merokok, kendali glukosa yang buruk, dislipidemia, dan hipertensi. Klasifikasi infeksi kaki diabetik terdapat beberapa macam dan yang paling sering

dipakai adalah kriteria Wagner dan PEDIS. Kriteria Wagner menunjukkan tingkatan inflamasi dan infeksi yang terjadi pada penderita kaki diabetes. Jeon BJ, dkk dalam penelitiannya menyatakan bahwa kriteria Wagner memiliki sensitivitas, spesifisitas, *negative predictive value* dan *positive predictive value* dan nilai *area under curve* yang tinggi, Selain itu, kriteria Wagner juga relatif lebih mudah untuk diterapkan pada pasien.⁶

Pemeriksaan NLR, CRP dan TNF- α merupakan pemeriksaan penunjang yang umum dilakukan pada pasien secara serial. Perubahan marker inflamasi dalam tubuh umumnya terjadi lebih dahulu sebelum manifestasi klinis tampak melalui pemeriksaan fisik. Maka perubahan marker inflamasi tersebut dapat digunakan sebagai prediktor derajat infeksi kaki diabetik.

Berdasarkan uraian di atas peneliti ingin meneliti tentang hubungan NLR, CRP dan TNF- α terhadap derajat beratnya infeksi kaki diabetik pada pasien sindrom metabolik dengan DM tipe 2 dan obesitas.

1.2 RUMUSAN MASALAH

1.2.1 Masalah Umum

Apakah terdapat hubungan antara NLR, CRP dan TNF- α dengan derajat beratnya infeksi kaki diabetik berdasarkan kriteria Wagner pasien sindrom metabolik dengan DM tipe 2 dan obesitas?

1.2.2 Masalah Khusus

- 1) Apakah terdapat hubungan antara NLR dengan derajat beratnya infeksi kaki diabetik berdasarkan kriteria Wagner pasien sindrom metabolik DM tipe 2 dan obesitas?
- 2) Apakah terdapat hubungan antara CRP dengan derajat beratnya infeksi kaki diabetik berdasarkan kriteria Wagner pasien sindrom metabolik DM tipe 2 dan obesitas?

3) Apakah terdapat hubungan antara TNF- α dengan derajat beratnya infeksi kaki diabetik berdasarkan kriteria Wagner pasien sindrom metabolik DM tipe 2 dan obesitas?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara NLR, CRP dan TNF- α dengan derajat beratnya infeksi kaki diabetik berdasarkan kriteria Wagner pasien sindrom metabolik DM tipe 2 dan obesitas.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis hubungan antara NLR dengan derajat beratnya infeksi kaki diabetik berdasarkan kriteria Wagner pasien sindrom metabolik DM tipe 2 dan obesitas.
- 2) Menganalisis hubungan antara CRP dengan derajat beratnya infeksi kaki diabetik berdasarkan kriteria Wagner pasien sindrom metabolik DM tipe 2 dan obesitas.
- 3) Menganalisis hubungan antara TNF- α dengan derajat beratnya infeksi kaki diabetik berdasarkan kriteria Wagner pasien sindrom metabolik DM tipe 2 dan obesitas.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Klinis dan Pelayanan

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai masukan yang dapat membantu menangani pasien dengan infeksi kaki diabetik.

1.4.2 Ilmu Pengetahuan dan Teknologi

Hasil penelitian dapat memberikan informasi terbaru mengenai faktor-faktor yang dapat menandakan derajat beratnya derajat infeksi kaki diabetik.

1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Tabel 1. Penelitian-penelitian sebelumnya

Judul Penelitian	Sampel/Desain	Hasil
<i>Does Everything That's Counted Count? Value of Inflammatory Markers for Following Therapy and Predicting Outcome in Diabetic Foot Infection (Ong E, et al. The International Journal of Lower Extremity Wounds, 2017)</i>	Sampel Penelitian : Rekam Medis pasien yang dirawat di rumah sakit pendidikan dan non pendidikan di Houston dan Arizona, Amerika Serikat periode Januari 2013 - Desember 2014 Variabel Bebas : Leukosit, CRP, LED, NLR Variabel Terikat : Derajat beratnya Infeksi Kaki Diabetik Desain Penelitian : <i>Cross sectional</i>	Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar leukosit, CRP, LED dan NLR dengan derajat beratnya Infeksi Kaki Diabetik.
<i>Plasma adiponectin, IL-6, hsCRP, and TNF-α levels in subject with diabetic foot and their correlation with clinical variables in a North Indian tertiary care hospital (Zubair M, et al. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 2012)</i>	Sampel Penelitian : Pasien diabetes dengan infeksi kaki diabetik dan tanpa infeksi kaki diabetik yang dirawat di Rumah Sakit Pusat Rajiv Gandhi India selama tahun 2009 - 2011 Variabel Bebas : Adiponektin, IL-6, CRP, TNF- α Variabel Terikat : Infeksi Kaki Diabetik Desain Penelitian : <i>Case control</i>	Terdapat kondisi bahwa terjadi penurunan kadar adiponektin pada pasien dengan Infeksi Kaki Diabetik dan terjadi peningkatan IL-6, CRP dan TNF- α pada pasien Infeksi Kaki Diabetik dibandingkan yang tidak memiliki Infeksi Kaki Diabetik.
<i>Single Nucleotide Polymorphisms in Cytokine / Chemokine Genes are Associated with Severe Infection, Ulcer Grade and Amputation in Diabetic Foot Ulcer (Viswanathan V, et al. International Journal of Biological Macro molecules, 2018)</i>	Sampel Penelitian : Pasien yang dirawat di Pusat Perawatan Kaki Diabetik di Chennai, India Variabel Bebas : IL-6, TNF- α and SDF-1 Variabel Terikat : Infeksi Kaki Diabetik Desain Penelitian : <i>Case control</i>	Terdapat hubungan yang signifikan peningkatan IL-6, TNF- α and SDF-1 dengan derajat beratnya Infeksi Kaki Diabetik.
<i>Relationship between Leukocyte, ESR, and CRP Infection Markers with Changes in Wound Wagner 2 and 3 Diabetic Foot Ulcers (Darwis P, et al. Journal of Indonesian Society for Vascular and Endovascular Surgery, 2020)</i>	Sampel Penelitian : Pasien di Unit Gawat Darurat dan Poliklinik RSUP Cipto Mangunkusumo pada periode Agustus - Desember 2019. Variabel Bebas : Leukosit darah, Laju Endap Darah, C-reactive protein Variabel Terikat : Derajat 2-3 Infeksi Kaki Diabetik menurut kriteria Wagner Desain Penelitian : <i>Cross Sectional</i>	Terdapat hubungan yang signifikan antara perubahan nilai LED dan CRP dengan luas luka Infeksi Kaki Diabetik. Tidak ada hubungan yang signifikan antara perubahan jumlah leukosit dengan luas luka Infeksi Kaki Diabetik.
<i>The Role of VEGF and TNF-Alpha on Epithelialization of Diabetic Foot Ulcers after</i>	Sampel Penelitian : Tiga puluh dua pasien diabetes mellitus dengan Wagner 3-4	Pemberian terapi oksigen hiperbarik (HBOT) menyebabkan peningkatan

<i>Hyperbaric Oxygen Therapy (Semadi NI, et al. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2019)</i>	Variabel Bebas : Terapi oksigen hiperbarik Variabel Terikat : Kadar VEGF dan TNF- α Desain Penelitian : Eksperimental <i>randomized pre-post test control group</i>	kadar VEGF, penurunan kadar TNF- α , dan percepatan penyembuhan luka pasien DFU. HBOT secara langsung membantu epitelisasi dan secara tidak langsung melalui peningkatan VEGF dan penurunan TNF- α
---	--	--

Perbedaan dengan penelitian sebelumnya. Penelitian Ong E, dkk. terdapat perbedaan pada variabel bebas, dimana pada penelitian tersebut menggunakan laju endap darah, sedangkan penelitian ini tidak menggunakan laju endap darah.

Penelitian Zubair M, dkk. terdapat perbedaan pada subjek penelitian, variabel bebas, dan desain penelitian. Pada penelitian tersebut menggunakan subjek penelitian pasien dengan infeksi kaki diabetik dan tanpa infeksi kaki diabetik, sedangkan pada penelitian ini seluruhnya menggunakan pasien dengan infeksi kaki diabetik. Pada variabel bebas, penelitian tersebut menilai adiponectin dan IL-6, sedangkan pada penelitian ini tidak menilai variabel tersebut. Pada desain penelitian, penelitian tersebut menggunakan *case control* sedangkan pada penelitian ini menggunakan *cross sectional*.

Penelitian Viswanathan V, dkk. terdapat perbedaan pada variabel bebas dan desain penelitian. Pada penelitian tersebut menggunakan variabel bebas IL-6 dan SDF-1, sedangkan pada penelitian ini tidak menilai variabel tersebut. Pada desain penelitian, penelitian tersebut menggunakan *case control* sedangkan pada penelitian ini menggunakan *cross sectional*.

Penelitian Darwis P, dkk. terdapat perbedaan pada variabel bebas, dan variabel terikat. Pada penelitian tersebut menggunakan variabel bebas LED, sedangkan pada penelitian ini tidak menilai LED. Berdasarkan variabel terikat, penelitian tersebut hanya

berfokus kepada penyembuhan luka infeksi kaki diabetic Wagner 2-3, sedangkan pada penelitian ini berfokus kepada penilaian seluruh derajat infeksi kaki diabetic.

Penelitian Semadi NI, dkk. terdapat perbedaan pada subjek penelitian, variabel bebas, variabel terikat dan desain penelitian. Subjek penelitian, pada penelitian tersebut hanya menilai pada pasien dengan infeksi kaki diabetic Wagner 3-4 saja, sedangkan pada penelitian ini menilai seluruh derajat infeksi kaki diabetic. Variabel bebas, pada penelitian tersebut menggunakan terapi oksigen hiperbarik, sedangkan pada penelitian ini menilai kadar NLR, kadar CRP dan kadar TNF- α . Variabel terikat, pada penelitian tersebut menilai kadar VEGF sedangkan pada penelitian ini menilai derajat infeksi kaki diabetic yang terjadi pada pasien. Desain penelitian, pada penelitian tersebut menggunakan desain eksperimental sedangkan pada penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*.

Keaslian penelitian ini adalah menggunakan subjek pasien sindrom metabolik dengan DM tipe II dan obesitas yang tidak digunakan oleh penelitian-penelitian sebelumnya.