

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR LAJU ENDAP DARAH (LED) DAN
C-REACTIVE PROTEIN (CRP) SEBAGAI NILAI
PREDIKTOR DALAM DIAGNOSIS OSTEOMIELITIS
DENGAN INFEKSI KAKI PASIEN DIABETES MELLITUS
TIPE-2 DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO,
MAKASSAR, INDONESIA**

*The Relationship between Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and
C-Reactive Protein (CRP) as A Predictor Value in The Diagnosis of
Osteomyelitis with Foot Infections of Diabetes Mellitus Type-2
Patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia*



N a m a : Jancung
NIM : C045171007

PEMBIMBING

dr. M. Nasser Mustari, Sp.B, Sp.OT
dr. Mulawardi, Sp.B, Subsp. BVE(K)
dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU BEDAHFAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2022**

KARYA AKHIR

Hubungan kadar laju endap darah (LED) dan c-reactive protein (CRP) sebagai nilai prediktor dalam diagnosis osteomielitis dengan infeksi kaki pasien diabetes mellitus tipe-2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

The relationship between erythrocyte sedimentation rate (ESR) and c-reactive protein (CRP) as a predictor value in the diagnosis of osteomyelitis with foot infections of diabetes mellitus type-2 patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

**JANCUNG
C045171007**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDINMAKASSAR**

2022

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : JANCUNG
Nomor Induk Mahasiswa : C045171007
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 23 September 2022
Yang Menyatakan,




Jancung

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

**HUBUNGAN KADAR LAJU ENDAP DARAH (LED) DAN C-REAKTIF
PROTEIN (CRP) SEBAGAI NILAI PREDIKTOR DALAM DIAGNOSIS
OSTEOMIELITIS DENGAN INFEKSI KAKI PASIEN DIABETES
MELLITUS TIPE-2 DI RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO,
MAKASSAR, INDONESIA**

Disusun dan diajukan oleh

JANCUNG
C045171007

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 27 Juni 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusanMenyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


dr. M. Nasser Mustari, SpB Sp. OT
NIP. 19671223 199803 1 002


dr. Joko Hendarto, M.Biomed,Ph.D
NIP. 19801127 200604 1 002

Ketua Program Studi

Dr. dr. Sachraswaty R. I. Sp.B.Sp.BP-RE(K)
NIP. 19760112 200604 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes/SpPD-KGH,Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

KATA PENGANTAR

Saya panjatkan segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini, sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, dr. M. Nasser Mustari, Sp.B Sp. OT; dr. Mulawardi, Sp.B, SubspBVE(K) dan dr. Joko Hendaro, M.Biomed, Ph.D, serta penguji saya dr. Jufri Latief, Sp.B, Sp.OT dan dr. Arman Bausat, Sp.B,Sp.OT(K).

Pada kesempatan kali ini, saya menyampaikan ungkapan terima kasih sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN selaku Manajer Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med.,Ph.D., Sp.GK(K) sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar- besarnya kepada Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp.Onk(K) selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B, Sp.BP-RE(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, dan Dr. dr. William Hamdani, Sp.B, Subsp.Onk(K) saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, serta seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada bulan 1 Juli 2017. Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama Kak Marlina Rajab (Lina) dan Kak Nunung Mujiwiyanti, yang selalu memberikan uluran tangan dan menyemangati tanpa henti selama masa pendidikan saya.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan Residen Bedah Periode 1 Juli 2017 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih saudara-saudaraku. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih secara khusus untuk Ibunda Bong Fui Ngo (almh.), Ayahanda Phangkubuwono (alm.) dan anakku Jesselyn Putri Phang dan Jason Putra Phang, serta keluarga besar Jakarta yang senantiasa mendoakan saya, memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini, serta mencerahkan hari-hari selama penelitian dan penyusunan karya akhir ini. I love

you all!

Penulis menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Saya senantiasa berdoa kepada Tuhan Yang Maha Esa untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini.

Makassar, 23 September 2022
Yang Menyatakan,

Jancung

ABSTRAK

JANCUNG. *Hubungan Kadar Laju Endap Darah (LED) dan C-Reactive Protein (CRP) sebagai Nilai Prediktor dalam Diagnosis Osteomielitis dengan Infeksi Kaki Pasien Diabetes Mellitus Tipe-2 (DM2) di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo. Makassar. Indonesia* (dibimbing oleh M. Nasser Mustari, Mulawardi, dan Joko Hendarto).

Diabetes Mellitus Tipe-2 (DM2) merupakan penyakit yang dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi, salah satu komplikasi yang umum terjadi adalah kaki diabetes khususnya pada pasien osteomielitis. Beberapa parameter diketahui berkontribusi terhadap terjadinya kaki diabetes seperti Laju Endap Darah (LED) maupun C-Reactive Protein (CRP). Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan kadar LED dan CRP sebagai nilai prediktor dalam diagnosis osteomielitis dengan infeksi kaki pasien DM2. Penelitian ini merupakan penelitian diagnostik dengan teknik pengambilan data potong lintang terhadap 67 rekam medis pasien dari Departemen Ilmu Bedah RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo secara konsekutif selama periode Juni hingga Oktober 2020. Variabel yang dinilai pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, Indeks Massa Tubuh (IMT), komorbiditas, durasi menderita diabetes, HbA1c, Laju Endap Darah (LED), C-Reaktif Protein (CRP), dan osteomielitis. Data dianalisis dengan SPSS versi 20 untuk Windows. Terdapat perbedaan bermakna kadar LED (96,00 (79,00-115,00) vs 67,50 (22,00-88,00 mm/jam; $p=0,000$), prokalsitonin (16,04 (0,05-42,03 vs 30,17 (0,21-56,08) ng/mL; $p=0,003$), dan jenis kelamin perempuan (72,00% vs 28,00%; $p=0,022$) baik pada kelompok osteomielitis dan non-osteomielitis. Dari hasil analisis kurva ROC didapatkan parameter dengan hasil bermakna adalah LED (Cut-Off: 83.75 mm/jam; $p=0,000$) dan prokalsitonin (Cut-Off: 19,72 ng/mL; $p=0,003$) dalam penegakan diagnosis osteomyelitis pada pasien DM2. Dengan demikian terdapat perbedaan yang bermakna dan segi nilai LED dan kadar prokalsitonin antara kelompok pasien DM2 dengan osteomielitis dan tanpa osteomielitis. Dari ketiga parameter penanda inflamasi yakni CRP, LED dan prokalsitonin, nilai LED diketahui memiliki akurasi paling tinggi sebagai prediktor terjadinya osteomielitis.

Kata kunci: LED, CRP, Osteomielitis, DM2, Kaki Diabetes.



ABSTRACT

JANCUNG. *The Relationship between Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) as A Predicator Value in The Diagnosis of Osteomyelitis with Foot Infections of Diabetes Mellitus Type-2 (DM2) Patients at RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Indonesia (Supervised by M. Nasser Mustari, Mulawardi, and Joko Hendarto).*

Diabetes Mellitus Type-2 (DM2) is a disease that can cause various complications, one of the common complications is diabetic foot, especially in osteomyelitis patients. Several parameters are known to contribute to the occurrence of diabetic foot such as ESR and C-Reactive Protein (CRP). This study aims to evaluate the relationship between ESR and CRP levels as a predictor value in the diagnosis of osteomyelitis with foot infection in DM2 patients. This study was a diagnostic study with cross-sectional data collection techniques on 67 patient medical records from the Department of Surgery, Dr. RSUP. Wahidin Sudirohusodho consecutively during the period from June to October 2020. The variables assessed in this study included age, gender, Body Mass Index (BMI), comorbidities, duration of diabetes, HbA1c, ESR, C-Reactive Protein (CRP), and osteomyelitis. Data were analyzed with SPSS version . 20 for Windows. There is a significant difference in ESR levels (96.00(79.00-115.00) vs. 67.50 (22.00-88.00 mm/hour; $p=0.000$), procalcitonin (16.04 (0.05)-42.03 vs. 30.17 (0.21-56.08) ng/ml; $P=0.003$), and female gender (72.00% vs. 28.00%; $p=0.022$) in both the osteomyelitis group and non-osteomyelitis. From the ROC curve analysis, the parameters with significant results are ESR (Cut-Off: 83.75 mm/hour; $p=0.000$) and procalcitonin (Cut-Off: 19.72 ng/ml; $p=0.003$) in the diagnosis of osteomyelitis in DM2 patients. There is a significant difference in terms of ESR values and procalcitonin levels between the group of T2DM patients with osteomyelitis and without osteomyelitis. Of the three inflammatory marker parameters, namely CRP, ESR and procalcitonin, the ESR value is known to have the highest accuracy as a predictor of osteomyelitis.

Keywords : ESR, CRP, Osteomyelitis, DM2, diabetic foot



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRCT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR... ..	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Kaki Diabetes.....	7
2.1.1. Definisi Kaki Diabetes.....	7
2.1.2. Epidemiologi.....	9
2.1.3. Faktor Risiko	10
2.1.4. Patogenesis	11
2.1.5. Penatalaksanaan.....	13
2.2. Infeksi Pada Kaki Diabetes	15
2.3. Laju Endap Darah (LED) dan C-Reaktif Protein (CRP) pada Kaki Diabetes	19
2.4. Hubungan LED dan CRP pada Osteomielitis. Hubungan LED dan CRP sebagai Prediktor Diagnosis Osteomielitis pada Infeksi Kaki Diabetes	21
2.5. Hubungan LED dan CRP sebagai Prediktor Diagnosis Osteomielitis pada Infeksi Kaki Diabetes	25
BAB III KERANGKA PENELITIAN	25
3.1 Kerangka Teori	25
3.2 Kerangka Konsep.....	26
3.3 Hipotesis Penelitian.....	26
BAB IV METODE PENELITIAN.....	27
4.1 Rancangan Penelitian.....	27
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	27
4.3 Partisipan Penelitian	27

4.4	Instrumen Penelitian	30
4.5	Variabel Penelitian.....	30
4.6	Definisi Operasional	30
4.7	Teknik Pengumpulan Data.....	32
4.8	Teknik Pengolahan dan Analisa Data	32
4.9	Etika Penelitian	34
4.10	Alur Penelitian	36
4.11	Personalia Penelitian.....	37
BAB V HASIL PENELITIAN.....		38
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	38
5.2	Karakteristik Sampel Penelitian Berdasarkan Kelompok Osteomielitis dan Non-Osteomielitis pada DMT-2.....	39
5.3	Hasil Analisa C-Reaktif Protein dan Laju Endap Darah sebagai Prediktor Terjadinya Osteomielitis pada Pasien Kaki Diabetic.....	41
BAB VI PEMBAHASAN.....		43
6.1	Karakteristik Pasien DMT-2 dengan Kaki Diabetik Berdasarkan Terjadinya Osteomielitis	43
6.2	Peran Nilai CRP, LED dan Prokalsitonin sebagai Prediktor Terjadinya Osteomielitis pada Pasien DMT-2 dengan Kaki Diabetic.....	47
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		54
7.1	Kesimpulan.....	54
7.2	Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA		56

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Beberapa jenis manifestasi yang dapat terjadi pada infeksi kaki diabetes yang menyerang beberapa jaringan yang berbeda (Lipsky, 2006).	18
Tabel 5.1 Karakteristik sampel penelitian.....	38
Tabel 5.2 Karakteristik sampel penelitian berdasarkan kelompok osteomyelitis	40
Tabel 5.3 Akurasi diagnostik kadar CRP, LED dan prokalsitonin sebagai prediktor terjadinya osteomielitis pada pasien DMT2 dengan kaki diabetic	42
Tabel 6.1 Nilai AUC, titik potong optimal, sensitivitas dan spesifisitas CRP sebagai prediktor osteomielitis pada pasien DMT2 dari berbagai studi	48
Tabel 6.2 Nilai AUC, titik potong optimal, sensitivitas dan spesifisitas LED sebagai prediktor osteomielitis pada pasien DMT2 dari berbagai studi	50
Tabel 6.3 Nilai AUC, titik potong optimal, sensitivitas dan spesifisitas Prokalsitonin sebagai prediktor osteomielitis pada pasien DMT2 dari berbagai studi	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Klasifikasi derajat infeksi kaki diabetes berdasarkan ISDA dan IWGDF (Hutagalung, 2019).	16
Gambar 2.2. Proses terjadinya infeksi kaki diabetes (Lipsky, 2004; Lipsky, 2006; Frykber, 2018).....	17
Gambar 2.3. Pemeriksaan MRI (A)Severe osteomyelitis pada kaki bagian tengah, dan belakang, serta engkel. (B) Osteomyelitis Jari kedua pada <i>distal phalanx</i> (Embil, 2018; Malik, 2013; Pence, 2014).	19
Gambar 5.1 Hasil analisis kurva ROC LED, CRP dan Prokalsitonin sebagai prediktor terjadinya osteomyelitis pada pasien DMT2 dengan kaki diabetic	42

DAFTAR SINGKATAN

PRP	: <i>Platelet Rich Plasma</i>
SVFs	: Stromal Vascular Fraction cells
ASCs	: Adipose-derived Stem Cells
PMN	: Polimorfonuclear
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
PAF	: Platelet Activating Factor
IL-1	: Interleukin-1
TNF- α/β	: Tumor Necrosis Factor- α/β
ECM	: Extracellular Matriks
aFGF	: asidic Fibroblast Growth Factor
bFGF	: basic Fibroblast Growth Factor
eFGF	: epidermal Fibroblast Growth Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
MMPs	: Matriks Metalloproteinase
EGF	: Endothelial Growth Factor
EDTA	: Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
DMEM	: Dulbecco Modified Eagle Media
FBS	: Fetal Bovine Serum
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan adanya hiperglikemia, kekurangan insulin absolut atau relatif, dan adanya kelainan mikrovaskular pada retina, kapiler ginjal, dan saraf perifer. Berdasarkan data *International Diabetic Federation* (IDF), prevalensi diabetes mellitus pada tahun 2019 mencapai 9,3% populasi dunia (463 juta jiwa).¹ Angka ini diprediksi meningkat signifikan menjadi 10,2% (578 juta jiwa) pada tahun 2030. Di Indonesia sendiri, berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi diabetes mellitus di Indonesia mencapai 1,5%.²

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi, salah satu komplikasi yang umum terjadi adalah kaki diabetes/*diabetic foot*. Diperkirakan sebesar 15% pasien diabetes mellitus akan mengalami kondisi kaki diabetes sepanjang umurnya.³ Data CDC di Amerika Serikat menunjukkan prevalensi kaki diabetes mencapai 11,6%. Kaki diabetes menyebabkan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pasien kaki diabetes adalah timbulnya infeksi pada kaki diabetes.⁴

Lebih dari setengah pasien kaki diabetes akan mengalami infeksi sekunder. Sedangkan 20% pasien kaki diabetes akan mengalami infeksi sedang hingga berat yang dapat berujung pada amputasi. Beberapa faktor risiko yang menunjang terjadinya infeksi kaki diabetes seperti jenis kelamin laki laki, durasi diabetes

lebih dari 10 tahun, usia lanjut, BMI tinggi, dan adanya komorbid lain (retinopati dan neuropati perifer), level HbA1C yang tinggi, deformitas kaki, infeksi kaki, dan kebersihan kaki yang buruk. Tipe infeksi kaki diabetes yang dapat terjadi mencakup selulitis, myositis, abses, necrotizing fasciitis, septic arthritis, tendinitis, hingga yang paling parah osteomielitis.³

Secara umum infeksi pada kaki diabetes terjadi karena adanya kondisi neuropati, insufisiensi vaskular, dan penurunan fungsi neutrofil. Hal ini membuat pasien diabetes kehilangan fungsi sensasi protektif terhadap nyeri dan suhu, sehingga sangat mudah terjadi trauma seperti abrasi. Adanya motor neuropati juga dapat menimbulkan deformitas seperti *claw toe* yang membuat ulserasi lebih mudah terjadi karena persebaran tekanan yang tidak merata. Apabila terjadi kondisi kulit yang tidak intak, mikroorganisme akan sangat mudah melakukan kolonisasi yang menyebabkan timbulnya infeksi. Infeksi ini berawal dari tingkat superfisial, adanya gangguan fungsi neutrofil dan defisiensi vaskular menyebabkan infeksi dapat semakin masuk ke struktur yang lebih dalam, bahkan hingga mencapai tulang dan menimbulkan osteomielitis.⁵

Hal ini menyebabkan infeksi kaki diabetes menjadi komplikasi diabetes melitus yang sangat diperhatikan, dan diperlukan diagnosis dini khususnya pada kasus osteomielitis. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa Laju Endap Darah (LED) dan C Reaktif Protein (CRP) dapat menjadi prediktor diagnosis osteomielitis pada pasien kaki diabetes terinfeksi. LED adalah suatu prosedur pemeriksaan patologi klinik yang dilakukan dengan memanfaatkan fenomena agregasi dan presipitasi eritrosit yang difasilitasi oleh protein plasma yang mencakup fibrinogen dan imunoglobulin serta dipengaruhi oleh bentuk dan

jumlah eritrosit. LED digunakan sebagai salah satu marker adanya inflamasi akut.⁶ Sedangkan CRP merupakan suatu protein yang dihasilkan oleh homopentameric protein, yang disebut native CRP (nCRP). CRP sering dijadikan marker infeksi dan inflamasi karena pada kondisi tersebut, protein ini dapat meningkat hingga 100 kali lipat sehingga sangat sensitif pada kondisi infeksi dan inflamasi.⁷

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bawah LED dan CRP dapat menjadi marker diagnostik osteomielitis pada pasien kaki diabetes terinfeksi. Penelitian Hadavand tahun 2019 menunjukkan pasien osteomielitis memiliki kadar LED dan CRP yang secara signifikan jauh lebih tinggi dengan *cutoff* 56.5 mm/jam (sensitivitas 95.8% dan spesifisitas 50.0%) and 44 mg/ml (sensitivitas 90.3% dan spesifisitas 57.0%).⁸ Penelitian lain oleh Fleischer tahun 2009 menunjukkan kadar CRP >3,2 ng/ml mampu membedakan osteomielitis dibanding infeksi soft tissue lainnya.⁹ Sedangkan Penelitian Butalia tahun 2008 menunjukkan peningkatan kadar LED lebih dari 70 mm/jam dapat menjadi salah satu penanda timbulnya osteomielitis pada pasien kaki diabetes terinfeksi.¹⁰

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa LED dan CRP dapat dijadikan salah satu marker diagnosis osteomielitis pada pasien kaki diabetes terinfeksi. Namun hingga saat ini belum terdapat penelitian mengenai hal tersebut pada populasi masyarakat diabetes di Makassar. Oleh karena itu dirasa perlu untuk dilakukan penelitian mengenai peranan LED dan CRP sebagai marker prediktif diagnosis osteomielitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi kaki khususnya di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka ditetapkan rumusan masalah, yaitu:

1.2.1 Bagaimana gambaran insidensi *osteomyelitis* pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan infeksi pada kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar?

1.2.2 Bagaimana gambaran profil laju endap darah dan c-reaktif protein pada pasien osteomyelitis dengan diabetes mellitus tipe -2 yang disertai infeksi pada kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar?

1.2.3 Bagaimana perbandingan kadar laju endap darah dan c-reaktif protein sebagai marker prediktif diagnosis osteomyelitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi pada kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar?

1.2.4 Bagaimana nilai sensitivitas dan spesifitas kadar laju endap darah dan c-reaktif protein sebagai marker prediktor diagnosis osteomyelitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi pada kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan laju endap darah dan c-reaktif protein sebagai marker prediktif diagnosis osteomyelitis pada pasien diabetes melitus tipe-2 dengan infeksi kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar?

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menghitung insidensi osteomielitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi pada kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.
2. Untuk menganalisa profil laju endap darah dan c-reaktif protein pada pasien osteomielitis dengan diabetes mellitus tipe-2 yang disertai infeksi pada kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.
3. Untuk mendapatkan perbandingan kadar laju endap darah dan c-reaktif protein sebagai marker prediktif diagnosis osteomielitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi pada kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.
4. Untuk menganalisa nilai sensitivitas dan spesifitas kadar laju endap darah dan c-reaktif protein sebagai marker prediktor diagnosis osteomielitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi pada kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

1.4 Manfaat Penulisan

1.4.1 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi petugas medis maupun masyarakat bahwa Laju Endap Darah dan C-Reaktif Protein dapat digunakan sebagai marker prediktif diagnosis osteomielitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi kaki.

1.4.2 Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang status bahwa Laju Endap Darah dan C-Reaktif Protein dapat digunakan sebagai marker prediktif diagnosis osteomielitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi kaki. Hasil ini kemudian dapat dijadikan dasar dalam penentuan terapi yang paling tepat untuk diberikan kepada pasien.

1.4.3 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan untuk penelitian lanjutan dalam rangka pengembangan studi dengan perspektif yang berbeda.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kaki Diabetes

2.1.1 Definisi

Kaki diabetes adalah salah satu komplikasi diabetes yang paling serius dan mengkhawatirkan. Kaki diabetes sering didefinisikan sebagai kaki yang terkena ulserasi dan berhubungan dengan neuropati dan/atau penyakit arteri perifer pada ekstremitas bawah pada pasien dengan diabetes.¹¹ Kaki diabetes ditandai oleh trias klasik yang terdiri dari neuropati, iskemia, dan infeksi (Pendsey, 2010). Kehadiran ulserasi pada kaki diabetes merupakan risiko mayor untuk amputasi pada pasien diabetes. Penilaian dan klasifikasi yang tepat dari ulkus kaki diabetik merupakan bagian penting untuk manajemen kaki diabetes. Perawatan ulkus yang cepat dan memadai dapat menyebabkan pencegahan amputasi kaki, menjaga kualitas hidup pasien.¹²

Wagner-Meggitt classification merupakan salah satu klasifikasi yang paling dini dan paling banyak digunakan. *Wagner-Meggitt classification* mengklasifikasikan ulkus kaki diabetes tergantung pada seberapa dalam luka yang terbagi menjadi 6 *grade*, yaitu: (1) *grade 0* apabila kulit masih utuh; (2) *grade 1* ditandai dengan adanya ulkus yang superfisial; (3) *grade 2* ditandai oleh adanya ulkus yang dalam; (4) *grade 3* yang dicirikan dengan ulkus yang dalam dan disertai abses, keterlibatan tulang atau osteomielitis; (5) *grade 4* berupa *gangrene* di kaki depan; dan (6) *grade 5* apabila terjadi *gangrene* seluruh kaki. Namun *Wagner-Meggitt classification* memiliki beberapa kelemahan, yaitu: (1)

keberadaan infeksi ditangani hanya dalam satu *stage* sehingga ulkus superfisial jika terinfeksi atau iskemik tidak dikategorikan dengan benar dalam sistem ini; (2) tidak dapat mengatasi semua pola infeksi dan ulserasi kaki diabetes; dan (3) sistem ini tidak menilai dengan tepat keberadaan iskemia perifer dalam kategorisasi ulkus kaki.¹²

Klasifikasi lain adalah *The university of texas system*. Sistem ini mengklasifikasikan ulkus kaki diabetes menjadi 4 kelas, yaitu kelas 0 hingga 4 sesuai dengan kedalamannya, serta mempertimbangkan keberadaan infeksi dan iskemia (A-D). Klasifikasi *University of Texas* adalah sistem yang telah divalidasi dan memiliki kelebihan prognostik karena termasuk infeksi dan iskemia, tetapi memiliki kelemahan berupa sulitnya aplikasi dalam kehidupan sehari-hari.¹²

Klasifikasi SAD juga menjadi salah satu klasifikasi yang digunakan untuk mengategorikan kaki diabetes. Klasifikasi ini menilai ulserasi kaki diabetes berdasarkan lima fitur ulkus, yaitu ukuran, kedalaman, arteriopati, sepsis, dan denervasi, pada empat skala (0-3). Klasifikasi SAD memiliki perbedaan dibandingkan klasifikasi lainnya karena mempertimbangkan ada atau tidaknya neuropati dan ukuran ulkus. Hal ini telah divalidasi dengan menunjukkan perbedaan antara hasil klinis dan variabel *baseline*. Kelemahan klasifikasi SAD adalah kompleksitas dalam penggunaan praktis.¹²

Klasifikasi lainnya adalah Sistem PEDIS. Sistem ini telah diusulkan oleh *International Working Group on The Diabetic Foot*. Sistem ini menilai luka berdasarkan lima ciri, yaitu (1) suplai darah (perfusi) arteri; (2) kedalaman luka; (3) luas ulkus; (4) adanya infeksi; dan (5) sensasi.¹²

2.1.2 Epidemiologi

Masalah yang berkaitan dengan kaki pada pasien diabetes menjadi masalah yang sangat umum terjadi di seluruh dunia. Kaki diabetes dapat meningkatkan angka morbiditas dan dapat menyebabkan kondisi amputasi sebesar 85% pada pasien.³ Angka kejadian dari kaki diabetes meningkat tiap tahunnya di seluruh dunia. Hal ini berjalan beriringan dengan meningkatnya prevalensi DM dan juga angka harapan hidup pasien DM yang berlangsung lebih lama.¹³

Prevalensi penderita DM dengan kondisi kaki diabetes memiliki persentase berkisar 3-10% di seluruh dunia.¹⁴ Pada penelitian lainnya, kondisi kaki diabetes dapat mempengaruhi pasien diabetes sebesar 15% sepanjang hidupnya.³ Di Amerika Serikat, prevalensi penderita DM dengan komplikasi kaki diabetes mencapai 15-20%. Namun, pada negara berkembang, prevalensi pasien DM dengan kaki diabetes memiliki angka yang lebih besar dibandingkan dengan negara maju yaitu antara 20-40%. Prevalensi kaki diabetes di Indonesia sebesar 15% dan memiliki tingkat mortalitas sebesar 32%.¹⁵

Kaki diabetes dapat disebabkan oleh infeksi, salah satunya bentuk infeksi yang dapat terjadi adalah osteomielitis. Kaki diabetes osteomielitis merupakan kondisi yang cukup umum diderita oleh pasien dengan persentase sebesar 10-15% pada kasus moderat dan sekitar 50% pada kasus infeksi yang parah (Giurato, 2017).¹⁶ Osteomielitis dapat menginfeksi beberapa bagian pada kaki yang umumnya terjadi pada kaki bagian depan sebesar 90%, serta disusul dengan kaki bagian tengah dan belakang yang masing-masing sebesar 5%. Kondisi ini dapat menghasilkan tindakan amputasi sebagai salah satu upaya dalam tatalaksana

osteomielitis dimana risiko amputasi akan lebih tinggi terjadi pada kaki belakang yaitu 50%, kaki tengah sebesar 18,5% dan kaki depan sebesar 0,33%.^{16,17,18}

2.1.3 Faktor Risiko

Kaki diabetes memiliki faktor risiko yang beragam, diantaranya adalah usia pasien, kebiasaan merokok, durasi penyakit diabetes yang terjadi lebih dari sepuluh tahun, adanya deformitas pada kaki pasien, level hemoglobin terglikosilasi pasien (HbA1c), indeks massa tubuh yang tinggi, memiliki riwayat ulserasi pada kaki, memiliki kondisi penyakit vaskular perifer, diabetes neuropati perifer, retinopati, tekanan tinggi pada plantar, hipertensi, dan kurangnya kemampuan dalam menjaga kesehatan kaki.^{3,15} Pada penelitian yang dilakukan Rina (2016), pasien yang memiliki kaki diabetes umumnya telah mengidap diabetes selama lebih dari 15 tahun. Selain itu pasien telah berumur 45 tahun atau lebih, memiliki riwayat ulserasi atau deformitas pada kaki, merokok, dan memiliki riwayat hipertensi dapat meningkatkan risiko untuk mengalami kaki diabetes sebesar 95,88%.¹⁵

Neuropati autonomik dan gangguan sensoris perifer yang dimiliki pasien diabetes menjadi salah satu penyebab paling umum dan berkontribusi dalam perkembangan kaki diabetes pada pasien. Kondisi ini memicu terjadinya peningkatan tekanan pada kaki, adanya deformitas, dan terganggunya gaya berjalan (*gait*) yang dapat menyebabkan meningkatnya risiko terjadinya ulkus pada kaki pasien.^{3,19}

Selain itu adanya kadar HbA1c yang tinggi pada pasien diabetes juga mempengaruhi peningkatan risiko terjadinya kaki diabetes. Semakin tinggi level

HbA1c pasien, maka glikosilasi hemoglobin akan terus terjadi dan menyebabkan penurunan fungsi neutrofil, salah satunya adalah kemotaksis dari leukosit. Hal ini mengakibatkan terjadinya penekanan respon inflamasi serta respon tubuh terhadap infeksi akan semakin menurun.¹⁹

Kurangnya pengetahuan mengenai kesehatan kaki juga turut berkontribusi dalam perkembangan kaki diabetes pada pasien. Sebanyak 33% pasien dengan diabetes tidak mendapatkan informasi mengenai kesehatan kaki, dan sebanyak 66% pasien tidak memiliki ketertarikan untuk mengetahui secara lebih detail mengenai kesehatan kaki diabetes. Tidak hanya itu, sekitar 87% pasien bahkan tidak mendapatkan pemeriksaan pada kaki.¹⁴

2.1.4 Patogenesis

Kaki diabetes adalah manifestasi dari berbagai penyebab. Penyebab utama yang mendasarinya adalah neuropati perifer dan iskemia akibat adanya gangguan pembuluh darah perifer. Manifestasi neuropati pada pasien diabetes melibatkan beberapa komponen, mulai dari otonom, motorik, hingga sensorik dari sistem saraf. Kerusakan pada persarafan otot-otot kaki intrinsik menyebabkan ketidakseimbangan antara ekstensi dan fleksi kaki yang terkena. Hal ini menghasilkan kelainan anatomi dan bentuk yang menyebabkan tonjolan tulang abnormal dan titik-titik tekanan, yang secara bertahap menyebabkan ulserasi dan kerusakan kulit. Neuropati otonom mengakibatkan berkurangnya produksi keringat. Kulit di bagian atas menjadi kering dan semakin rentan terhadap perkembangan infeksi selanjutnya. Perkembangan ulserasi semakin diperburuk oleh hilangnya sensasi sebagai bagian dari neuropati perifer. Ketika trauma terjadi

di lokasi yang terkena, pasien tidak dapat mendeteksi ekstremitas bawah mereka. Hal ini menyebabkan luka menjadi kurang mendapat perhatian dan semakin memburuk karena area yang terkena mengalami tekanan berulang atau terus menerus. Konsekuensi dari neuropati perifer adalah *Charcot arthropathy*. Ini adalah hasil dari kombinasi neuropati otonom, motorik, dan sensorik, di mana adanya kelemahan sendi dan otot yang menyebabkan perubahan pada lengkungan kaki. Lebih lanjut, demineralisasi tulang melalui kerusakan otot polos pembuluh darah yang mengarah pada peningkatan aliran darah ke tulang dengan konsekuensi osteolisis merupakan salah satu konsekuensi dari denervasi otonom.²⁰

Penyakit arteri perifer memiliki kejadian 2-8 kali lebih umum pada pasien dengan diabetes, berkembang lebih cepat, dimulai pada usia yang lebih dini, dan umumnya menjadi lebih parah daripada populasi umum. Penyakit arteri perifer umumnya mempengaruhi segmen antara lutut dan pergelangan kaki. Penyakit arteri perifer telah terbukti menjadi prediktor hasil ulserasi kaki diabetes dan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular. Bahkan cedera ringan, terutama diperparah oleh infeksi, meningkatkan permintaan darah di kaki, namun pasokan darah yang tidak memadai dapat menyebabkan ulserasi kaki, yang berpotensi menimbulkan amputasi. Mayoritas ulkus kaki, terutama pada pasien yang lebih tua adalah etiologi campuran (neuroiskemik).¹¹

Selain penyakit arteri perifer, infeksi pada kaki diabetes adalah kondisi yang mengancam anggota tubuh karena konsekuensi dari infeksi yang dalam pada kaki diabetes lebih berbahaya daripada di tempat lain terutama karena kekhasan

anatomi tertentu. Infeksi dapat menyebar dari satu bagian ke yang lain karena kaki memiliki beberapa kompartemen yang saling berkomunikasi, dan kurangnya rasa sakit memungkinkan pasien untuk melanjutkan ambulasi lebih lanjut sehingga memfasilitasi penyebaran infeksi. Kaki juga memiliki *soft tissue* atau jaringan lunak yang tidak dapat menahan infeksi, seperti tendon, selubung otot, plantar aponeurosis, dan fascia. Kombinasi hiperglikemia, neuropati, dan iskemia, memperburuk situasi dengan menurunkan mekanisme pertahanan.²⁰ Osteomielitis umumnya terjadi akibat penyebaran infeksi jaringan lunak dalam yang berdekatan melalui korteks ke sumsum tulang. Mayoritas infeksi kaki yang dalam dan lama terkait dengan osteomielitis. Mendiagnosis osteomielitis pada pasien dengan kaki diabetik seringkali sulit. Masalah utama termasuk membedakan infeksi jaringan lunak dari infeksi tulang dan infeksi dari gangguan non-infeksi (*Charcot Foot*).²⁰

2.1.5 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan kaki diabetes terinfeksi terdiri dari beberapa komponen penting, yaitu kendali metabolik (*metabolic control*), kendali vaskular (*vascular control*), kendali infeksi (*infection control*), kendali luka (*wound control*), kendali tekanan (*pressure control*), dan adanya pemberian edukasi yang tepat kepada pasien. Keseluruhan komponen ini harus dilakukan sesegera mungkin sesaat pasien terdiagnosis kondisi tersebut.²¹ *Wound debridement*, revaskularisasi, *off-loading* ulkus, dan pembedahan dapat dilakukan sesuai dengan indikasi. Terapi penunjang lainnya diberikan seperti terapi oksigen hiperbarik, produk kesehatan luka dan terapi tekanan negatif (NPWT/VAC).³

Pengendalian pada berbagai aspek seperti metabolik adalah hal yang

esensial, utamanya dalam pengaturan glukosa darah. Monitoring glukosa darah merupakan standar dalam penatalaksanaan pada pasien diabetes yang biasanya menggunakan HbA1c. Frekuensi monitoring harus disesuaikan pada masing-masing individu dan mencapai tujuan dari penatalaksanaan diabetes. Target kontrol glikemik yang mendekati normal bersifat individual dan dapat diatur dengan melakukan konsultasi dengan pasien dan mempertimbangkan aspek medis, gaya hidup pasien, dan juga hubungan sosial pasien.^{3,21} Kendali vaskuler seperti melakukan pembedahan atau angioplasti dapat diberikan sesuai dengan indikasi khusus seperti ulkus iskemik. Pilihan pembedahan sangat beragam untuk dilakukan kepada pasien, sesuai dengan kondisi atau tingkat keparahan dari infeksi yang ditimbulkan, jaringan donor yang masih tersedia dan kebutuhan dari defek yang muncul.^{3,21}

Pengendalian luka dan infeksi dapat dilakukan dengan konsep *tissue debridement*, yaitu pembersihan luka dari jaringan yang sudah mati. *Tissue debridement* memiliki beberapa fungsi penting seperti dapat menghilangkan kalus dan jaringan nekrotik, mereduksi tekanan, dan mampu memfasilitasi drainase dan stimulasi penyembuhan luka pada pasien. Selain itu, pengendalian terhadap inflamasi dengan pemberian antibiotik yang sesuai dengan keparahan infeksi pasien, mendekatkan tepi epitel, serta menjaga keseimbangan kelembaban luka juga perlu diperhatikan untuk mencegah kondisi kaki diabetes yang terinfeksi semakin parah. Pada kondisi kaki diabetes dengan osteomielitis dapat diberikan antibiotik dalam jangka waktu yang cukup lama yaitu tiga bulan, salah satunya merupakan golongan kuinolon. Selain itu *tissue debridement* bahkan amputasi

juga dapat menjadi tatalaksana yang dilakukan sesuai dengan tingkat keparahan dari infeksi pasien.^{3,21}

Tatalaksana tidak luput untuk diberikan adalah pemberian edukasi yang tepat mengenai perawatan kaki secara mandiri. Hal ini sangat diperlukan mengingat kurangnya pengetahuan mengenai kesehatan menjaga kaki juga turut berkontribusi dalam peningkatan angka kejadian kaki diabetik pada pasien. Sekitar 49-85% masalah terkait kaki diabetes dapat dicegah melalui pengetahuan yang jelas dalam menjaga kesehatan kaki parah.^{3,21}

2.2 Infeksi pada Kaki Diabetes

Pasien dengan kaki diabetes memiliki kecenderungan untuk mengalami infeksi dengan risiko dirawat inap 50 kali lebih tinggi, serta 155 kali lipat lebih tinggi untuk di amputasi di bandingkan tanpa riwayat diabetes (Lavery, 2006). Infeksi kaki diabetes merupakan segala jenis infeksi *infra malleolar* pada seseorang dengan riwayat diabetes melitus.²² Sekitar 50% pasien dari 148 juta penduduk di seluruh dunia mengalami ulkus kaki diabetes terserang infeksi.^{23,24} Estimasi angka kematian infeksi kaki setiap 5 tahunnya mencapai 50%. Bahkan angka tersebut lebih tinggi dibandingkan angka mortalitas kanker prostat, kanker payudara, dan limfoma hodgkin.^{25,26} Bakteri gram positif *Staphylococcus aureus* menjadi penyebab tersering infeksi kaki diabetes.¹⁶ Namun, adanya resistensi bakteri terhadap antibiotik (i.e MRSA) turut berperan dalam perburukan kondisi ini.^{16,27} Sehingga dalam mempermudah penatalaksanaannya terutama dari segi pemberian antibiotik, maka *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) dan *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) membuat klasifikasi

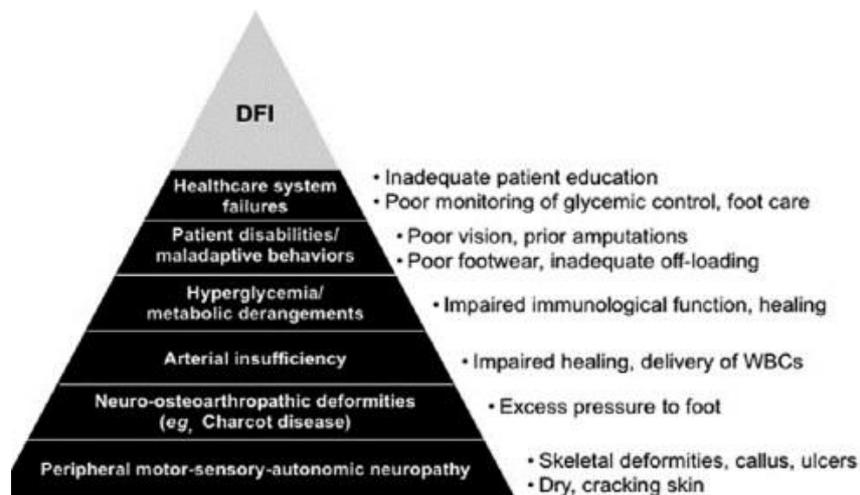
derajat keparahan infeksi kaki diabetes (Gambar 1).²⁸

Klasifikasi Klinis dan Definisi	Klasifikasi IDSA/ IWGDF
Tidak terinfeksi: tidak ada tanda atau gejala infeksi sistemik ataupun lokal	1 (Tidak terinfeksi)
Terinfeksi:	2 (Infeksi ringan)
Terdapat minimal 2 dari:	
■ Edema lokal atau indurasi	
■ Eritema < 0,5 cm dari tepi luka	
■ Nyeri lokal	
■ Teraba hangat	
■ Pus (+)	
Penyebab lain respons inflamasi kulit telah dieksklusi (misalnya: trauma, <i>gout</i> , <i>Charcot</i> neuro-osteoartropati akut, fraktur, trombosis, stasis vena)	
Infeksi terbatas pada kulit atau jaringan subkutan (tanpa keterlibatan jaringan yang lebih dalam dan tanpa manifestasi sistemik)	
Eritema < 2 cm dari tepi luka	
Tidak ditemukan tanda dan gejala infeksi sistemik	3 (Infeksi sedang)
Infeksi dengan <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> (SIRS) yang ditandai dengan ≥ 2 poin berikut:	4 (Infeksi berat)
Suhu > 38°C atau < 36°C	
Frekuensi nadi > 90 kali per menit	
Frekuensi napas > 20 kali per menit atau $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$ (32 mmHg)	
Leukosit > 12.000 atau < 4.000/ mm^3 , atau > 10% bentuk imatur	

Gambar 2.1. Klasifikasi derajat infeksi kaki diabetes berdasarkan IDSA dan IWGDF (Hutagalung, 2019).

Terdapat beberapa faktor risiko pada pasien infeksi kaki diabetes seperti adanya luka terbuka dimana pasien akan terinfeksi >200 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kulit yang masih utuh, ulserasi kronis, riwayat amputasi pada ekstremitas bawah, *peripheral arterial diseases* (PAD), *peripheral neuropathy*, transplantasi ginjal, kerusakan pada ginjal, dan berjalan tanpa alas kaki.^{29,30} Infeksi kaki diabetes terjadi diakibatkan oleh peristiwa yang kompleks dengan beragam faktor yang mempengaruhinya.^{31,32} Infeksi dimulai dari adanya kontaminasi bakteri pada kaki dengan barrier kulit yang rusak (i.e ulkus kaki diabetes) lalu menyebar melalui darah ke beberapa organ sehingga dapat

menimbulkan infeksi di beberapa organ.²² Ulkus yang timbul akibat neuropathy dan *Loss of Protective Protection* (LOP) menjadi pintu masuk bakteri tersebut. Neuropati sensoris dan LOP memungkinkan untuk biomekanik ambulasi yang tidak tepat yang menimbulkan kerusakan dan kelainan bentuk tulang (osteopropati), osteoarticular, pembentukan nekrosis dan ulserasi jaringan lunak. Diabetik neuropati yang terjadi sebagai langkah awal terjadinya infeksi berkontribusi terhadap kerusakan barrier (kulit kering) sehingga dapat berujung pada terjadinya selulitis (Gambar 2).³¹⁻³³



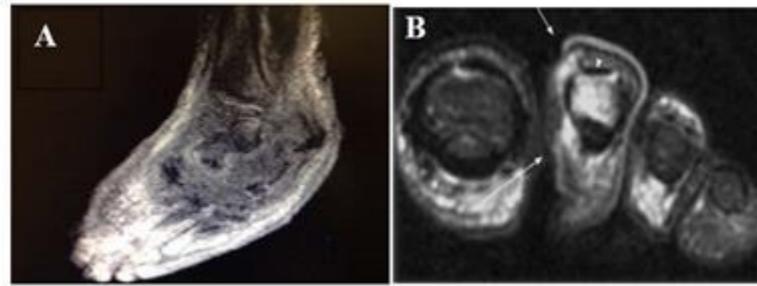
Gambar 2.2. Proses terjadinya infeksi kaki diabetes (Lipsky, 2004; Lipsky, 2006; Frykber, 2018).

Pada infeksi kaki diabetes dibagi atas beberapa jenis, berdasarkan lokasi seperti paronikia, selulitis, miositis, abses, nekrosis pada *soft tissue*, septic arthritis, tendonitis, dan osteomielitis (Tabel 1). Salah satu jenis infeksi kaki diabetes adalah osteomielitis kaki diabetes. Sekitar 10%-15% moderate infeksi kaki dan 50% severe infeksi kaki diabetes mengalami osteomielitis.³² Bagian tulang yang paling sering terinfeksi adalah tulang kaki bagian depan (90%),

kemudian diikuti dengan tulang kaki bagian tengah dan bagian belakang (5%) (Gambar 3).³⁴⁻³⁶ Infeksi pada tulang ini dapat menyebabkan amputasi. Jika hal ini terjadi, tentu dapat mempengaruhi psikologi pasien.²² Berdasarkan penelitian yang dilakukan Shone didapatkan prevalensi osteomielitis akibat infeksi kaki diabetes sebesar 72%.³⁷ Osteomielitis biasanya terjadi dengan ulkus yang berukuran lebih dari 2 cm². Selain itu tingginya serum protein C-reaktif dicurigai terjadinya osteomielitis kaki diabetes. Selain itu *probe to bone test* (PTB) juga dapat membantu dalam menegakkan diagnosis osteomielitis kaki diabetes.²²

Tabel 1. Beberapa jenis manifestasi yang dapat terjadi pada infeksi kaki diabetes yang menyerang beberapa jaringan yang berbeda (Lipsky, 2006).

Jenis Infeksi Kaki Diabetes	Struktur Atau Jaringan Yang Terlibat
Paronikia	Jaringan lunak di sekitar kuku kaki
Selulitis	Dermis dan lemak subkutan
Miositis	Otot
Abses	Inflamasi pada daerah pengumpul cairan
Nekrosis jaringan lunak	Lemak subkutan, otot dan/atau fascia
Septic arthritis	Ruang antar sendi
Tendonitis	Tendon
Osteomielitis	Tulang



Gambar 2.3. Pemeriksaan MRI (A) Severe osteomyelitis pada kaki bagian tengah, dan belakang, serta engkel. (B) Osteomyelitis Jari kedua pada *distal phalanx* (Embil, 2018; Malik, 2013; Pence, 2014).

2.3 Laju Endap Darah (LED) dan C Reaktif Protein (CRP) pada Kaki Diabetes

LED merupakan suatu proses pemeriksaan kecepatan pengendapan eritrosit yang dinyatakan dalam milimeter per jam (mm/jam). Proses pengendapan darah akan terjadi melalui tiga tahap yakni tahap pembentukan *rouleaux*, tahap pengendapan dan yang terakhir adalah tahap pepadatan. Terdapat dua cara pemeriksaan LED yang umum dikerjakan pada laboratorium yakni metode *Wintrobe* dan metode *Westergren*. Adapun nilai rujukan metode *Wintrobe* pada wanita yaitu 0-20 mm/jam sedangkan nilai rujukan pada pria yaitu 0-10 mm/jam. Apabila menggunakan metode *Westergren*, nilai rujukan pada wanita yaitu 0-15 mm/jam, sedangkan nilai rujukan untuk pria 0-10 mm/jam. Nilai LED dapat menurun pada kondisi leukositosis berat, polisitemia dan hiperviskositas. Sebaliknya, nilai LED dapat mengalami peningkatan pada keadaan seperti kehamilan (35 mm/jam), menstruasi, TBC paru-paru (65 mm/jam) dan pada keadaan infeksi yang disertai dengan kerusakan jaringan seperti osteomyelitis (>70 mm/jam).²⁸ Selain pemeriksaan LED, pemeriksaan *C-reactive Protein* (CRP) juga dapat digunakan untuk mengetahui adanya risiko komplikasi kronis

pada penderita DM.³⁸

C-reactive Protein (CRP) merupakan protein yang diproduksi oleh hati pada fase akut sebagai respon terjadinya infeksi atau kerusakan jaringan. Peningkatan CRP pada DM tipe 2 diawali oleh adanya hiperglikemia intrasel yang menyebabkan rusaknya mitokondria. Kondisi tersebut akan menyebabkan peningkatan ROS dan stress oksidatif sehingga terjadi peningkatan radikal bebas yang memicu kerusakan makrovaskular dan mikrovaskular. Selain itu, pada DM tipe 2 juga terjadi peningkatan kompleks imun yang mengandung *modified lipoprotein* yang akan menginduksi peningkatan release sitokin dan aktivasi makrofag. Adanya aktivasi makrofag akan memicu pelepasan TNF- α , IL-6-, dan IL-1 yang memicu peningkatan regulasi dari sintesis CRP.³⁸ Pada aspek imunologis, peningkatan CRP merupakan ciri khas respon imun yang terjadi 6-8 jam setelah terjadinya kerusakan jaringan akibat inflamasi.³⁹ Nilai CRP akan mencapai puncak dalam waktu 24-48 jam dan akan menurun setelah proses kerusakan jaringan mereda. Nilai CRP normal yaitu < 3 mg/L, sedangkan pada pasien DM dengan komplikasi akan meningkat ≥ 6 mg/L.³⁸

Nilai CRP merupakan penanda inflamasi biologis sangat berperan dalam membedakan ulkus dengan infeksi dan tanpa infeksi pada stadium awal ulkus kaki diabetik. Penelitian Jeandrot menunjukkan bahwa CRP sebagai penanda tunggal memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi, namun penambahan dua marker akan meningkatkan diagnosis klinis, terutama untuk membedakan ulkus derajat 1 dan ulkus derajat 2.³⁹ Dalam studi oleh Korkmaz, jumlah CRP dan LED pada pasien dengan infeksi ulkus secara signifikan lebih tinggi daripada pasien ulkus

diabetes non-infeksi. Berdasarkan analisis kurva ROC, CRP memiliki kapabilitas tertinggi untuk mendeteksi infeksi, dan memiliki *cut-off point* terbaik dalam memprediksi infeksi ulkus pada diabetes.⁴⁰ Tingkat LED dan CRP secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan ulkus kaki grade IV dibandingkan ulkus kaki grade III ($p < 0,001$). Nilai *cut-off point* terbaik dari LED dalam memprediksi osteomyelitis adalah 56,5 mm / jam (sensitivitas 95,8%, spesifisitas 50,0%) dan *cut-off point* terbaik dari CRP adalah 44 mg / ml (90,3% sensitivitas, spesifisitas 57,0%).⁸

Nilai LED > 55 mm / jam dan CRP $> 27,5$ mg / l yang dijumpai pada 4 minggu pasca pengobatan antibiotik dikaitkan dengan kegagalan pengobatan atau rekurensi osteomyelitis.⁴¹ Penelitian lain meninjau efektivitas terapi melalui penurunan nilai LED dan CRP pada saat 3 minggu dan 6 minggu post terapi. Nilai LED pasien kaki diabetes dengan osteomyelitis sebelum terapi yaitu 78.3 mg/dl, sedangkan pada 3 minggu dan 6 minggu post-terapi yaitu berturut-turut sebesar 47.48 mg/dl dan 45.23 mg/dl. Nilai CRP juga mengalami penurunan, yaitu dari 10.08 mg/L (sebelum terapi), menjadi 0.46 mg/L (3 minggu setelah terapi) dan 0.9 mg/L (6 minggu setelah terapi).⁴²

2.4 Hubungan LED dan CRP pada Osteomyelitis

Osteomyelitis melibatkan berbagai macam proses inflamasi, sehingga marker inflamasi memiliki hubungan yang sangat erat dengan osteomyelitis. LED dan CRP sering kali digunakan dalam pemeriksaan pasien osteomyelitis. Beberapa penelitian sebelumnya juga mendukung hubungan LED dan CRP pada pasien osteomyelitis. Penelitian Lin et al. mendapatkan cut-off value LED 20

mm/jam secara signifikan menjadi salah satu faktor risiko terjadinya osteomyelitis berulang.⁴¹ Penelitian lain oleh Rabjohn et al. menunjukkan bahwa nilai LED yang tidak turun mampu menggambarkan kegagalan terapi pada pasien contiguous pedal osteomyelitis.⁴³ Penelitian Yoon et al. pada pasien pyogenic vertebral osteomyelitis menunjukkan bahwa nilai $LED \geq 55$ mm/jam setelah 2 minggu pemberian antibiotik angka kegagalan terapi yang lebih tinggi.⁴⁴

Penelitian Michail et al. menemukan bahwa hubungan LED dan CRP dengan osteomyelitis dapat dijadikan marker diagnosis dan follow – up pasien. Nilai cut – off LED dan CRP masing – masing >67 mm/jam dan >14 mg/L. Nilai kedua marker hematologi ini segera turun setelah pemberian antibiotik dan mencapai kadar yang hampir normal setelah 7 hari. Khusus untuk LED, nilainya tetap tinggi setelah 3 bulan pasca pemberian antibiotik.⁴⁵ Beberapa penelitian lain juga mendukung penggunaan CRP sebagai marker diagnosis pasien osteomyelitis. Penelitian Fleischer et al. menunjukkan pasien dengan kadar CRP >32 mg/L.⁹ Penelitian Ertugrul et al. juga menunjukkan temuan yang sejalan dimana pasien osteomyelitis memiliki kadar CRP yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan infeksi soft tissue.⁴⁶ Namun temuan berbeda didapatkan oleh Mutluoğlu et al. yang justru tidak menemukan adanya perbedaan kadar CRP antara pasien osteomyelitis dan pasien non osteomyelitis.⁴⁷

2.5 Hubungan LED dan CRP sebagai Prediktor Diagnosis Osteomielitis pada Infeksi Kaki Diabetes

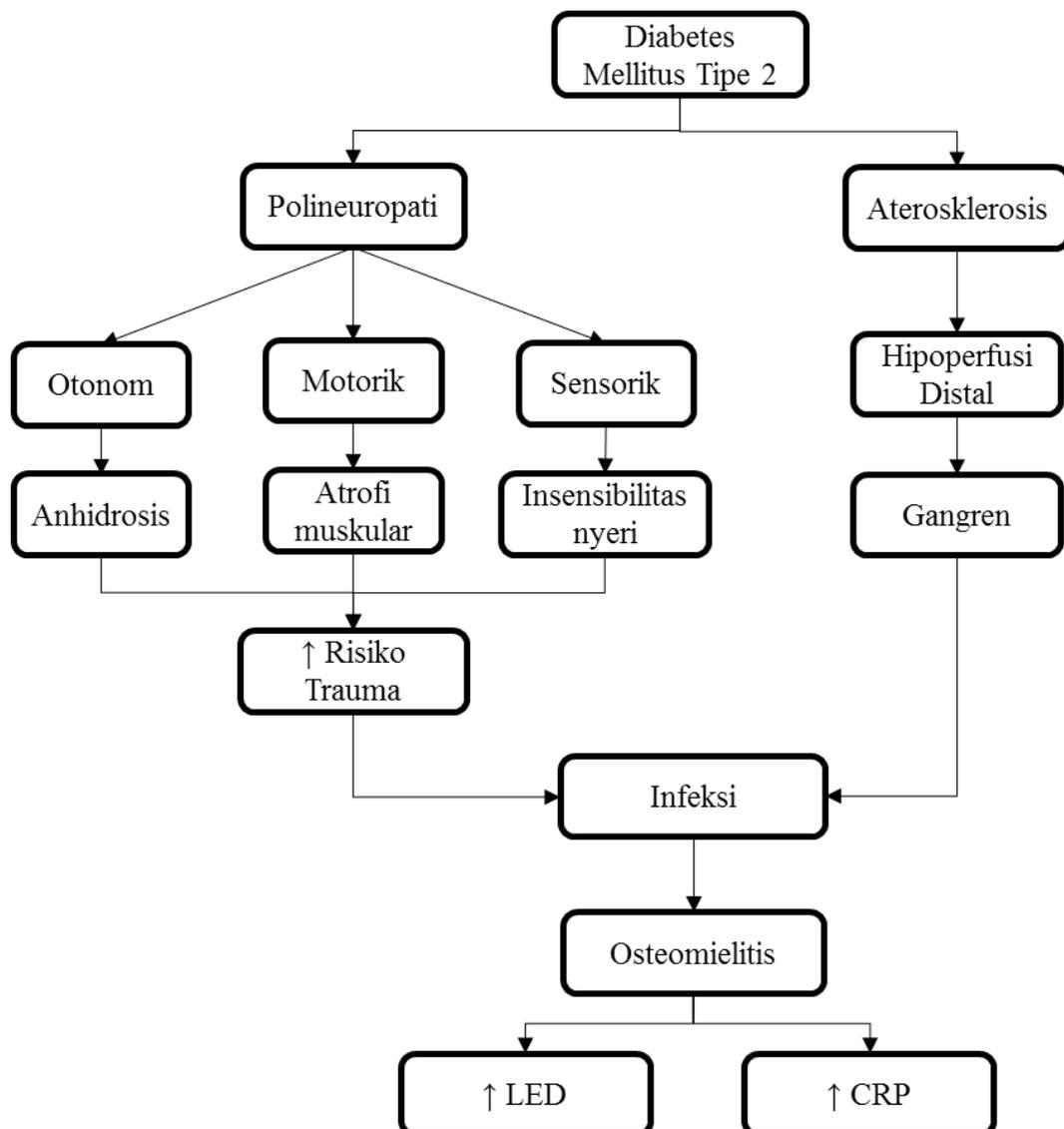
LED merupakan sebuah pemeriksaan yang merepresentasikan konsentrasi dari fibrinogen dan immunoglobulin pada plasma darah yang akan memengaruhi

kecepatan pengendapan darah. Sedangkan CRP merupakan salah satu penanda pada kasus inflamasi akut dan secara luas digunakan sebagai marker dalam diagnosis dari *septic arthritis*, demam rematik akut dan osteomyelitis akut. Dalam menegakkan diagnosis pada kasus osteomyelitis, LED maupun CRP memiliki sensitifitas dan spesifitas mencapai 90%, terutama apabila dikombinasikan dengan pemeriksaan jumlah sel darah putih (*White Blood Cell Count*).⁴¹

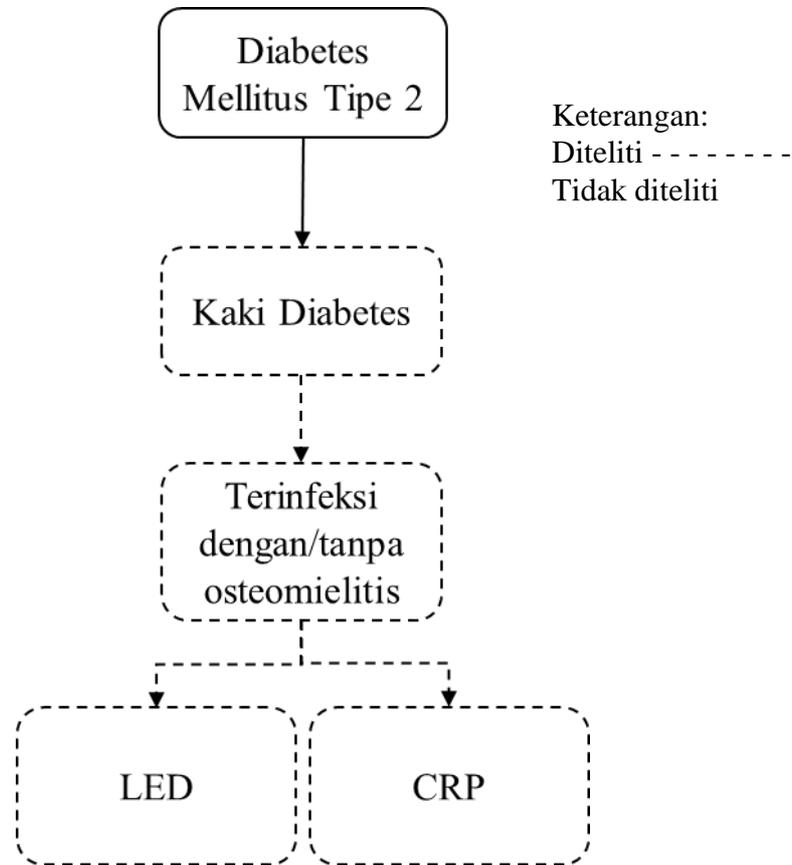
Pada kasus osteomyelitis pada kaki diabetes terinfeksi (*Diabetic Foot Osteomyelitis/DFO*), proses inflamasi yang terjadi akan menyebabkan terjadinya peningkatan level protein fase akut di dalam darah yang akan menyebabkan peningkatan LED melalui pembentukan *rouleaux* pada sel darah merah dengan peranan fibrinogen sebagai induktor utama yang juga mengalami peningkatan pada proses inflamasi.²⁸ Fibrinogen disini berperan sebagai *slow-reacting positive acute phase reactant*, dimana peningkatan level fibrinogen yang diikuti oleh peningkatan LED biasanya meningkat dalam jangka waktu 24-48 jam pasca inflamasi dimulai dan akan kembali normal ketika terjadi resolusi pada proses inflamasi. Selain akibat peningkatan konsentrasi fibrinogen dalam plasma, peningkatan LED juga disebabkan akibat beberapa kondisi fisiologis dan patofisiologis seperti perubahan ukuran, bentuk dan jumlah dari sel darah merah serta konsentrasi protein fase akut lainnya (imunoglobulin, dsb).⁴⁸

Peningkatan konsentrasi fibrinogen yang kemudian memengaruhi level LED akan menyebabkan terjadinya pembentukan *rouleaux* dan mengalami deposisi pada dinding pembuluh darah yang akan memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 oleh *peripheral blood mononuclear cell*

(PBMC).⁴⁸ Berdasarkan penelitian ditemukan bahwa TNF- α dan IL-6 berperan dalam regulasi sintesis CRP pada hepatosit sehingga pada pemeriksaan level CRP akan ditemukan peningkatan kadar CRP pada kasus inflamasi.³⁸

BAB 3**KERANGKA PENELITIAN****3.1 Kerangka Teori**

3.2 Kerangka Konsep



3.3 Hipotesis Penelitian

- Ha = Nilai *cut off* Laju Endap Darah (LED) sebesar >60 mm/hr dan C-Reaktif Protein (CRP) sebesar >7,9 mg/dL sebagai marker prediktif diagnosis osteomielitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- H0 = Nilai *cut off* Laju Endap Darah (LED) sebesar <60 mm/hr dan C-Reaktif Protein (CRP) sebesar <7,9 mg/dL sebagai marker prediktif diagnosis osteomielitis pada pasien diabetes mellitus tipe-2 dengan infeksi kaki di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.