

# Hubungan Albumin Serum Awal Perawatan dengan Perbaikan Klinis Infeksi Ulkus Kaki Diabetik di Rumah Sakit di Jakarta

Hendra Dwi Kurniawan<sup>1</sup>, Em Yunir<sup>2</sup>, Pringgodigdo Nugroho<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

<sup>2</sup>Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

<sup>3</sup>Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

## ABSTRAK

**Latar Belakang.** Ulkus kaki diabetik terinfeksi merupakan kasus DM yang paling banyak dirawat di RS, berhubungan dengan morbiditas, mortalitas, biaya yang tinggi dan bersifat multifaktorial. Salah satu faktor yang berpengaruh adalah albumin. Belum ada penelitian yang secara langsung menghubungkan konsentrasi albumin serum awal perawatan dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Belum ada batasan mengenai konsentrasi albumin yang dapat mempengaruhi perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Penelitian ini bertujuan Mendapatkan data mengenai konsentrasi albumin serum awal perawatan dan hubungannya dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik.

**Metode.** Penelitian dengan desain kohort prospektif terhadap 71 pasien diabetes dengan ulkus kaki terinfeksi yang dirawat inap di RSUPNCM, RSPADGS atau RSP pada kurun waktu April-Agustus 2014. Diagnosis dan klasifikasi ulkus kaki diabetik terinfeksi menggunakan kriteria IDSA. Data klinis dan albumin serum diambil dalam 24 jam pertama perawatan dan diikuti dalam 21 hari perawatan dengan terapi standar untuk dilihat perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Perbedaan rerata konsentrasi albumin antara subjek yang mengalami perbaikan klinis infeksi dan yang tidak, diuji dengan uji t tidak berpasangan dengan batas kemaknaan  $p < 0,05$ . Untuk analisis multivariat, digunakan analisis regresi logistik dengan koreksi terhadap variabel perancu. Kemudian dinilai kemampuan konsentrasi albumin serum dalam memprediksi perbaikan klinis dengan membuat kurva ROC dan menghitung AUC. Lalu ditentukan titik potong konsentrasi albumin serum dengan sensitivitas dan spesifisitas terbaik pada penelitian ini.

**Hasil.** Rerata konsentrasi albumin pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik dan yang perbaikan, masing-masing sebesar 2,47 (0,45) g/dL dan 2,94 (0,39) g/dL ( $p < 0,001$ ). Setelah penambahan variabel perancu, didapatkan *adjusted OR* untuk setiap penurunan konsentrasi albumin 0,5 g/dL adalah 4,81 (IK95% 1,80;10,07). Konsentrasi albumin kurang dari 2,66 g/dL dapat memprediksi bahwa ulkus kaki diabetik terinfeksi tidak akan mengalami perbaikan dalam 21 hari perawatan dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 69,6%.

**Simpulan.** Terdapat hubungan antara konsentrasi albumin serum awal perawatan dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Konsentrasi albumin serum kurang dari 2,66 g/dL dapat memprediksi ulkus kaki diabetik terinfeksi tidak akan membaik dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 69,6%.

**Kata Kunci.** albumin serum; ulkus kaki diabetik terinfeksi

## PENDAHULUAN

Kasus ulkus kaki diabetik terinfeksi merupakan kasus diabetes melitus (DM) yang banyak dirawat di rumah sakit. Ulkus kaki diabetik terinfeksi berhubungan dengan peningkatan morbiditas, penurunan kualitas hidup, peningkatan risiko amputasi ekstremitas bawah, kematian dini dan biaya yang tinggi.<sup>1-4</sup>

Penyembuhan ulkus kaki diabetik melibatkan banyak faktor, termasuk fungsi seluler, biokimia dan albumin untuk mengembalikan integritas jaringan.<sup>5-8</sup> Belum ada penelitian yang secara langsung menghubungkan konsentrasi albumin dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi di Indonesia. Belum ada

juga penelitian yang mendapatkan titik potong konsentrasi albumin serum yang berhubungan tersebut untuk dilakukan penanganan khusus seperti pemberian albumin intravena.<sup>9</sup> Penelitian ini bertujuan mendapatkan data mengenai konsentrasi albumin serum awal perawatan dan hubungannya dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik di rumah sakit di Jakarta. Penelitian ini juga bertujuan untuk mendapatkan titik potong konsentrasi albumin yang berhubungan tersebut dan pada akhirnya dapat dievaluasi untuk memperbaiki manajemen ulkus kaki diabetik terinfeksi.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif skala numerik berbasis uji hipotesis komparatif dua kelompok tidak berpasangan pada pasien diabetes melitus dengan ulkus kaki terinfeksi yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat dr.Cipto Mangunkusumo (RSUPNCM), Rumah Sakit Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto (RSPADGS) atau Rumah Sakit Persahabatan (RSP) pada kurun waktu April-Agustus 2014.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien berusia lebih dari 18 tahun, menderita diabetes melitus dengan ulkus kaki terinfeksi sedang atau berat kriteria *Infectious Diseases of America* (IDSA), mendapat perawatan di ruang rawat inap RSUPNCM, RSPADGS atau RSP pada kurun waktu April sampai Agustus 2014. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah menolak untuk berpartisipasi dalam penelitian, meninggal dunia, diputuskan dilakukan amputasi mayor sejak awal perawatan (*below knee* atau *above knee*), menderita penyakit arteri perifer berat, penyakit ginjal kronik (*chronic kidney disease*, CKD) stage 5 dalam terapi hemodialisis, sirosis hati Child-Pugh C. Kriteria *drop out* pada penelitian ini adalah meninggal dunia, mengalami amputasi mayor dalam perawatan (*below knee* atau *above knee*), pulang atas permintaan sendiri.

Subyek penelitian diambil dari pasien dengan infeksi pada ulkus kaki diabetik yang menjalani rawat inap di RSUPNCM, RSPADGS atau RSP yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi kemudian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan kaki, pemeriksaan laboratorium, foto polos kaki, serta dilakukan evaluasi rekam medis.

Data yang dikumpulkan mencakup karakteristik sampel, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, rontgen kaki. Data diambil saat pasien mulai dirawat dan keadaan pasien diikuti sampai dengan pulang rawat atau maksimal sampai dengan 21 hari perawatan untuk diketahui adanya perbaikan infeksi atau tidak. Hasil-hasil yang didapat kemudian dicatat dan selanjutnya dilakukan analisis.

Data hasil penelitian dicatat dalam formulir penelitian, dilakukan pengeditan mengenai kelengkapan pengisian formulir penelitian. Pengolahan data menggunakan perangkat SPSS versi 17.0 untuk mendapatkan tabel frekuensi dan tabel silang sesuai dengan tujuan penelitian. Perhitungan nilai rata-rata hitung dan sebaran baku dilakukan untuk data yang bersifat kuantitatif jika distribusi normal. Jika distribusi bukan normal digunakan nilai median dan rentang. Untuk data kategorik, dilakukan penilaian frekuensi dan persentase frekuensi.

Pengujian kemaknaan statistik, untuk uji bivariat

dilakukan sesuai dengan karakteristik data serta tujuan penelitian. Untuk pengujian statistik uji hipotesis komparatif skala numerik dua kelompok tidak berpasangan, digunakan uji t tidak berpasangan. Untuk data kategorik digunakan uji chi-square atau uji Fisher jika tidak memenuhi syarat. Perbedaan rerata konsentrasi albumin antara subyek yang mengalami perbaikan klinis infeksi dan yang tidak, diuji dengan uji t tidak berpasangan dengan batas kemaknaan  $p < 0,05$ . Selanjutnya dilakukan analisis multivariat, regresi logistik dengan koreksi terhadap variabel-variabel perancu. Dinilai kemampuan konsentrasi albumin serum dalam memperkirakan perbaikan klinis dengan membuat kurva ROC dan menghitung AUC. Kemudian ditentukan titik potong konsentrasi albumin serum dengan sensitifitas dan spesifisitas terbaik dalam memprediksi perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik.

## HASIL

Jumlah pasien diabetes melitus dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi yang dirawat inap selama periode ini sebanyak 116 orang (RSUPNCM 69 pasien, RSP 33 pasien, dan RSPADGS 14 pasien). Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi menjadi sampel penelitian ini, dan didapatkan sampel sebanyak 71 subyek (RSUPNCM 37 pasien, RSP 26 pasien dan RSPADGS 8 pasien).

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

Karakteristik	Nilai
<b>Jenis Kelamin</b> , jumlah (%)	
a. Perempuan	38 (53,5)
b. Laki-laki	33 (46,5)
<b>Usia</b> , rerata (SB)	54,56 (SB 8,12)
<b>Pendidikan</b> , jumlah (%)	
a. Tidak sekolah	3 (4,2)
b. SD	24 (33,8)
c. SMP	15 (21,1)
d. SMA	22 (31)
e. Perguruan Tinggi	7 (9,9)
<b>Lama diabetes</b> , jumlah (%)	
a. $\leq 5$ tahun (%)	34 (47,9)
b. $> 5$ tahun (%)	37 (52,1)
<b>Lama diabetes (tahun)</b> , median (min-maks)	7 (0-30)
<b>Jenis pengobatan terakhir</b> , jumlah (%)	
a. OHO	43 (60,6)
b. Insulin	11 (15,5)
c. Kombinasi OHO dan insulin	4 (5,6)
d. Tanpa obat	13 (18,3)
<b>IMT</b> , jumlah (%)	
a. Gizi kurang	5 (7)
b. Normal	25 (35,2)
c. Berat badan lebih	15 (21,1)
d. Obesitas 1	22 (31)
e. Obesitas 2	4 (5,6)
<b>Status nutrisi</b> , jumlah (%)	
a. Tidak malnutrisi	2 (2,8)
b. Berisiko malnutrisi	34 (47,9)
c. Malnutrisi	35 (49,3)

Karakteristik	Nilai
<b>Komplikasi, jumlah (%)</b>	
a. Retinopati	32/39
• Proliferatif	3 (9,4)
• Non proliferatif	29 (90,6)
b. Nefropati	64 (76,1)
c. Neuropati	49 (69)
d. PJK	6 (8,5)
e. Stroke	8 (11,3)
<b>Laboratorium</b>	
a. Hemoglobin (g/dL), rerata (SB)	10,82 (SB 1,92)
b. Leukosit, median (min-maks)	18.500 (7.690-66.000)
c. GDS (g/dL), median (min-maks)	246 (25-915)
d. HbA1c (%), rerata (SB)	9,58 (SB 2,45)
e. Albumin serum (g/dl), rerata (SB)	2,79 (SB 0,47)
f. Kreatinin (mg/dL), median (min-maks)	1,3 (0,47-5,4)
<b>Kontrol diabetes, jumlah (%)</b>	
a. Pengendalian baik (HbA1c <7%)	13 (18,3)
b. Pengendalian sedang (HbA1c 7-8%)	6 (8,5)
c. Pengendalian buruk (HbA1c >8%)	52 (73,2)

Karakteristik ulkus kaki diabetik terinfeksi memiliki median luas luka rata-rata 18 (3-162,2) cm<sup>2</sup>, sebagian besar dengan Wagner grade 3 dengan derajat IDSA berat. Median lama luka adalah 14 (1-120) hari. Penyebab luka tersering adalah trauma mekanik. Sebagian subyek memiliki riwayat luka dan amputasi sebelumnya. Pada umumnya tidak didapatkan penyakit arteri perifer ringan-sedang dan osteomielitis. Riwayat penggunaan antibiotik sebelumnya sebagian besar tidak diketahui, sedangkan yang mendapat antibiotik, antibiotik yang tersering digunakan adalah amoksisilin (42,86% subyek yang mendapat antibiotik).

**Tabel 2. Karakteristik ulkus kaki diabetik terinfeksi pada subyek penelitian.**

Karakteristik	Nilai
<b>Luas ulkus (cm<sup>2</sup>), median (min-maks)</b>	18 (3-162,2)
<b>Lama luka (hari), median (min-maks)</b>	14 (1-120)
<b>Lama rawat (hari), mean (SB)</b>	21,99 (SB 12,23)
<b>Derajat Wagner, jumlah (%)</b>	
a. Grade 1	15 (21,1)
b. Grade 2	17 (23,9)
c. Grade 3	34 (47,9)
d. Grade 4	4 (6,6)
e. Grade 5	1 (1,4)
<b>Derajat IDSA, jumlah (%)</b>	
a. Infeksi sedang	13 (18,3)
b. Infeksi berat	58 (81,7)
<b>Osteomielitis, jumlah (%)</b>	
a. Tidak	46 (64,8)
b. Ada	25 (35,2)
<b>Penyakit arteri perifer ringan-sedang, jumlah (%)</b>	
a. Tidak	56 (78,9)
b. Ada	15 (21,1)
<b>Lama luka (hari), median (min-maks)</b>	14 (1-120)
<b>Penyebab luka, jumlah (%)</b>	
a. Trauma mekanik	35 (49,3)
b. Trauma kimia	2 (2,8)
c. Trauma termis	5 (7)
d. Spontan	28 (39,4)
e. Lain-lain	1 (1,4)
<b>Riwayat luka, jumlah (%)</b>	34 (47,9)

Karakteristik	Nilai
<b>Riwayat amputasi, jumlah (%)</b>	7 (9,9)
<b>Terapi antibiotik sebelumnya, jumlah (%)</b>	
a. Ya	21 (29,6)
b. Tidak	23 (32,4)
c. Tidak tahu	27 (38)
<b>Perbaikan klinis infeksi dalam 21 hari perawatan, jumlah (%)</b>	
a. Tidak	23 (32,39)
b. Membaik	48 (67,61)

Pada analisis bivariat, dinilai hubungan albumin serum dan variabel perancu dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik dalam 21 hari perawatan.

**Tabel 3. Analisis bivariat antara variabel bebas dengan variabel terikat**

no	Variabel bebas	Perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik		P
		Tidak	Ya	
1	Albumin serum (g/dL), rerata (SB)	2,47 (SB 0,45)	2,94 (SB 0,39)	<0,01
2	Luas luka (cm <sup>2</sup> ), rerata	56,92	21,66	<0,01
3	Derajat Wagner (jumlah subyek)			0,03
	a. derajat 1,2,3	6	26	
	b. derajat 4,5	17	22	
4	Penyakit arteri perifer ringan-sedang (jumlah)			0,03
	a. Tidak	12	41	
	b. Ada	11	7	
5	Malnutrisi (jumlah subyek)			0,86
	a. Tidak dan berisiko malnutrisi	12	24	
	b. Malnutrisi	11	24	
6	Nefropati (jumlah subyek)			0,37
	a. Tidak	4	13	
	b. Ada	19	35	

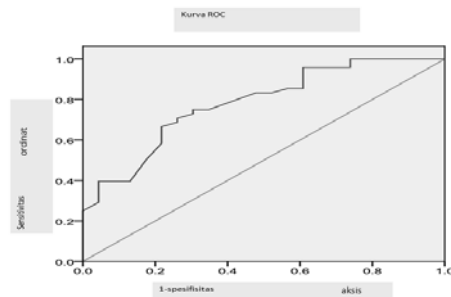
Dari hasil uji t didapatkan rerata konsentrasi albumin serum pada pasien yang tidak mengalami perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik adalah 2,47 (SB 0,45) g/dL, sedangkan yang mengalami perbaikan adalah 2,94 (SB 0,39) g/dL. Konsentrasi albumin serum memberikan hasil bermakna secara statistik.

Dengan menggunakan analisis regresi bertahap dengan metode *forward*, dari empat variabel yang diperhitungkan, didapatkan tiga variabel yang bermakna pada analisis multivariat. Variabel derajat Wagner tidak dimasukkan dalam analisis regresi logistik dengan metode *forward* selanjutnya karena memberikan hasil tidak bermakna, sehingga yang dinilai adalah variabel albumin, dengan variabel perancu luas luka dan adanya penyakit arteri perifer ringan-sedang.

**Tabel 4. Hasil analisis regresi logistik**

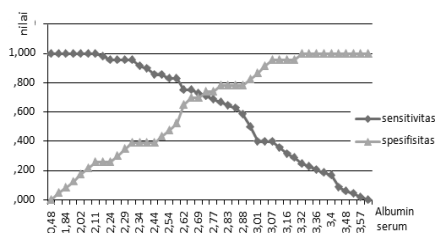
Variabel	B	P	OR	Interval kepercayaan 95%
Albumin	-3,14	0,002	0,04	0,01; 0,31
Luas luka	0,03	0,002	1,03	1,01; 1,05
PAD ringan-sedang	2,38	0,008	10,82	1,88; 62,30
Konstanta	6,08	0,02	435,33	

Dari analisis multivariat tersebut didapatkan variabel yang bermakna adalah konsentrasi albumin serum, adanya penyakit arteri perifer ringan-sedang, dan luas luka. Pada penelitian ini juga didapatkan nilai rasio odds untuk setiap penurunan albumin sebanyak 0,5 mg/dL adalah exp (beta). Beta albumin 0,5 g/dL =  $-3,14 \times 0,5 = -1,57$ . Untuk nilai *adjusted OR* setiap penurunan albumin sebanyak 0,5 g/dL =  $\exp(1,57) = 4,81$  (IK95% 1,80;10,07). Hasil ini bermakna “odds subjek tidak mengalami perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik adalah 4,81 kali dibandingkan subjek dengan albumin 0,5 g/dL di atasnya”. Untuk mendapatkan titik potong konsentrasi albumin yang memiliki nilai diskriminatif dalam memperkirakan terjadinya perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik, dibuat kurva ROC untuk memperoleh nilai AUC.



**Gambar 1.** Kurva ROC konsentrasi albumin terhadap perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik

Dari kurva ini juga didapatkan konsentrasi albumin kurang dari 2,66 g/dL dapat memperkirakan bahwa ulkus kaki diabetik terinfeksi tidak akan mengalami perbaikan dalam 21 hari perawatan dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 69,6%. Hal ini didapatkan dengan melihat perpotongan antara sensitivitas dan spesifisitas pada gambar 2.



**Gambar 2.** Perpotongan garis sensitivitas dan spesifisitas antara konsentrasi albumin dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik.

Berdasarkan hasil tersebut, subyek penelitian dikategorikan menjadi dua kelompok, yaitu subyek dengan albumin kurang dari 2,66 g/dL dan subyek dengan albumin lebih dari sama dengan 2,66 g/dL

## DISKUSI

### Karakteristik subyek penelitian

Sebanyak 38 orang (53,5%) diantaranya perempuan, dengan mean usia 54,56 (SB 8,12) tahun. Sebagian besar pendidikan adalah SD (33,8%). Hal ini tidak banyak berbeda dengan penelitian sebelumnya. Sebagian besar subyek sudah menderita DM lebih dari 5 tahun (52,1%) dengan median lama menderita DM 7 (0-30) tahun dan menggunakan terapi OHO (60,6%), dengan kontrol gula darah jangka pendek buruk, yaitu median gula darah sewaktu 246 (25-915) g/dL dan ditunjang dengan kontrol jangka panjang yang buruk dengan didapatkan mayoritas subyek memiliki pengendalian DM yang buruk berdasarkan hasil HbA1c >8% sebanyak 73,2% subyek, dengan rerata HbA1c 9,58 (SB 2,45)%. Hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya. Kondisi lama menderita DM yang mayoritas lebih dari 5 tahun dan tidak terkontrol, pada subyek penelitian ini juga harus menjadi perhatian. Prevalensi komplikasi kronis bervariasi dan secara signifikan meningkat dengan usia dan durasi diagnosis diabetes.<sup>10,11</sup> Konsentrasi gula darah yang tidak terkontrol berkaitan dengan terjadinya komplikasi kronis DM yang merupakan predisposisi terjadinya ulkus kaki diabetik sehingga konsentrasi gula darah berpengaruh terhadap terjadinya ulkus pada kaki diabetik.<sup>10,12</sup> Subyek dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi memiliki rerata albumin yang lebih rendah sesuai dengan penelitian sebelumnya.

### Karakteristik ulkus kaki diabetik terinfeksi subyek penelitian

Pada penelitian ini, median luas luka 18 (3-162,2) cm<sup>2</sup>. Luas luka ini lebih besar dibandingkan dengan hasil penelitian di negara barat.<sup>13</sup> Median lama luka adalah 14 (1-120) hari. Median waktu lama luka ini sesuai dengan penelitian lainnya di Indonesia. Rerata lama rawat adalah 21,99 (SB 12,23) hari. Hal ini sesuai dengan penelitian lainnya. Lama rawat ini sebenarnya sesuai dengan anjuran IDSA, yang merekomendasikan pemberian antibiotik selama 2-3 minggu untuk ulkus kaki diabetik terinfeksi derajat sedang-berat, sesuai subyek penelitian ini.<sup>14</sup> Sebagian besar penyebab luka adalah trauma mekanik (49,3%) seperti sepatu yang terlalu sempit, tersandung

atau tertusuk, sedangkan trauma spontan dialami oleh 39,4% subyek. Trauma mekanik sebagai penyebab luka tersering perlu menjadi perhatian. Sekitar 49-85% kasus kaki diabetik dapat dicegah. Hal ini dapat dicapai melalui kombinasi perawatan kaki yang baik dan pendidikan yang tepat bagi penderita diabetes.<sup>15</sup> Derajat infeksi subyek penelitian, sebagian besar IDSA derajat infeksi berat (81,7%). Kejadian derajat infeksi berat yang cukup besar ini karena sampel penelitian adalah pasien rawat inap. Klasifikasi infeksi ulkus kaki diabetik dari IDSA, menjadi alat yang berguna untuk *grading* infeksi ulkus kaki diabetik.<sup>16</sup>

#### Konsentrasi albumin serum pada ulkus kaki diabetik terinfeksi

Rerata konsentrasi albumin pada subyek dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi adalah 2,79 (SB 0,47) g/dL. Subyek dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi memiliki rerata albumin yang lebih rendah sesuai dengan penelitian sebelumnya. Konsentrasi albumin pasien ulkus kaki diabetik, umumnya lebih rendah dibandingkan pasien diabetes tanpa ulkus kaki. DM sendiri dapat menyebabkan terjadinya hipoalbuminemia. Pasien DM tanpa ulkus memiliki konsentrasi albumin yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien tanpa DM.<sup>17</sup> Pada pasien DM, asupan kalori sering dibatasi untuk mencapai target glukosa darah dan penanda metabolisme yang terkait, sementara asupan protein dibatasi untuk mengurangi proteinuria dan memperbaiki prognosis pada nefropati diabetik.<sup>18</sup> Sebagian pasien DM akan mengalami komplikasi ginjal, terjadi proteinuria dan dapat memicu hipoalbuminemia.<sup>19-21</sup> Pasien dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi juga memiliki konsentrasi albumin yang lebih rendah.<sup>17</sup> Ada beberapa hal yang menyebabkan hal itu. Secara umum, hipoalbuminemia pada subyek dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi bukanlah hasil dari penurunan sintesis albumin saja, tetapi proses multifaktorial yang melibatkan beberapa proses seperti sintesis, pemecahan, kebocoran ke ruang ekstrasvaskuler dan asupan protein. Kebocoran albumin melalui kapiler adalah penyebab hipoalbuminemia yang penting dalam kasus ulkus kaki diabetik terinfeksi. Dalam kondisi infamasi perpindahan albumin transkapiler dapat meningkatkan beberapa kali lipat.<sup>22-24</sup>

#### Hubungan albumin serum dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik

Belum ada penelitian yang secara langsung menghubungkan konsentrasi albumin dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi di Indonesia.<sup>9</sup> Dari penelitian ini didapatkan 23 subyek (32,39%) tidak mengalami

perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik dan 48 subyek (67,61%) mengalami perbaikan dalam 21 hari perawatan. Rerata konsentrasi albumin subyek yang tidak mengalami perbaikan adalah 2,47 (SB 0,45) g/dL sedangkan yang mengalami perbaikan adalah 2,94 (SB 0,39) g/dL. Terdapat perbedaan rerata konsentrasi albumin serum antara subyek yang mengalami perbaikan klinis infeksi dan yang tidak mengalami perbaikan dalam 21 hari perawatan ( $p < 0,001$ ). Pada analisis regresi logistik, didapatkan nilai *adjusted OR* setiap penurunan albumin sebanyak 0,5 g/dL = 4,81 (IK95% 1,80;10,07). Hasil ini bermakna "Odds subyek tidak mengalami perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik adalah 4,81 kali dibandingkan subjek dengan albumin 0,5 g/dL di atasnya". Dari hasil kurva ROC dan AUC, didapatkan konsentrasi albumin kurang dari 2,66 g/dL dapat memperkirakan bahwa ulkus kaki diabetik terinfeksi tidak akan mengalami perbaikan dalam 21 hari perawatan dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 69,6%. Hal ini berarti terdapat hubungan antara konsentrasi albumin serum dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Lipsky, hipoalbuminemia  $< 2,8$  g/dL merupakan faktor risiko amputasi pada pasien yang dirawat dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi, tetapi tidak didapatkan titik potong nilai konsentrasi albumin tersebut.<sup>25</sup> Selain penelitian ini, belum ada penelitian sebelumnya yang mencari titik potong konsentrasi albumin serum yang berhubungan dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Nilai konsentrasi albumin serum ini sendiri menjadi penting dalam pengelolaan ulkus kaki diabetik terinfeksi, sehingga dapat dilakukan manajemen yang efektif dan efisien. Hubungan antara konsentrasi albumin serum awal perawatan dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik pada penelitian ini diduga kuat merupakan hubungan sebab akibat karena telah memenuhi beberapa kriteria Hills untuk hubungan sebab akibat, yaitu adanya hubungan waktu (*temporal relationship*), kuatnya asosiasi, hubungan yang tergantung dosis (*dose dependent*), konsisten antara satu penelitian dengan penelitian lain dan *biological plausibility*. Terdapat beberapa sifat albumin yang menyokong temuan klinis terdapat hubungan antara konsentrasi albumin serum awal perawatan dengan perbaikan klinis ulkus kaki diabetik. Albumin memiliki fungsi antara lain untuk mempertahankan tekanan onkotik, berikatan dengan substansi tertentu, fungsi metabolik, keseimbangan asam basa, antioksidan, mempertahankan integritas mikrovaskular, dan efek antikoagulan.<sup>25</sup>

Terdapat beberapa variabel perancu yang diperhitungkan dalam penelitian ini yang dipikirkan

berpengaruh dalam hubungan albumin dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Dari analisis bivariat didapatkan hasil luas luka, derajat Wagner dan penyakit arteri perifer merupakan variabel perancu yang bermakna ( $p < 0,05$ ) dalam perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Sedangkan variabel derajat IDSA tidak bermakna pada analisis bivariat, tetapi karena  $p < 0,25$ , tetap dimasukkan dalam analisis multivariat. Sedangkan nefropati dan malnutrisi memiliki  $p > 0,25$ , sehingga bukan merupakan variabel perancu. Dari analisis multivariat, variabel yang bermakna adalah penyakit arteri perifer ringan-sedang dan luas luka. Sedangkan derajat Wagner, tidak memberikan hasil yang bermakna secara statistik.

#### Kelebihan dan keterbatasan penelitian

Kelebihannya adalah penelitian ini merupakan penelitian pertama di Indonesia yang mencari hubungan langsung antara konsentrasi albumin dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Penelitian ini juga menggunakan subyek penelitian dengan kondisi yang banyak terjadi di Indonesia dan relatif homogen, yaitu derajat IDSA infeksi sedang atau berat, mengingat sebagian besar pasien di Indonesia, berobat dalam kondisi yang sudah berat. Dengan dilakukan metode kohort prospektif, menggunakan data primer, dengan jumlah sampel yang cukup, cukup baik untuk mempelajari hubungan faktor risiko dengan efek atau penyakit, sehingga berhasil menjawab pertanyaan penelitian dengan baik. Dengan kohort prospektif juga dapat menerangkan hubungan waktu antara paparan dan keluaran dengan lebih tepat.

Penelitian ini juga mempertimbangkan berbagai variabel perancu sehingga hubungan antara konsentrasi albumin dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik yang didapat merupakan hubungan yang independen. Dari analisis didapatkan titik potong konsentrasi albumin awal perawatan yang mempengaruhi perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Titik potong ini belum pernah didapatkan pada penelitian sebelumnya, baik di Indonesia maupun di luar negeri. Jadi hasil penelitian ini bisa memberikan tambahan pengetahuan dan landasan untuk manajemen pasien dengan ulkus kaki diabetik terinfeksi dan untuk penelitian-penelitian selanjutnya mengenai peranan albumin pada perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik.

Kekurangan penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan keluaran perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik karena keterbatasan waktu dalam mengikuti ulkus kaki diabetik terinfeksi sampai dengan sembuh, dengan perhitungan bahwa waktu pengamatan 3 minggu, cukup untuk memperkirakan hasil perbaikan. Saat ini tidak

ada standar berapa lama waktu yang diperlukan untuk mengamati perbaikan ulkus kaki diabetik terinfeksi.

Penelitian ini juga hanya melihat hubungan konsentrasi albumin dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Proses perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik melibatkan banyak faktor dan faktor albumin hanya salah satu dari faktor-faktor tersebut. Beberapa faktor yang mempengaruhi konsentrasi albumin, tidak dinilai pada penelitian ini.

Untuk penanda infeksi sendiri, belum terdapat baku emas, sehingga digunakan kriteria klinis infeksi menurut IDSA, karena dianggap yang terbaik untuk menentukan ada atau tidak adanya infeksi.

#### SIMPULAN

Terdapat hubungan antara konsentrasi albumin serum awal perawatan dengan perbaikan klinis infeksi ulkus kaki diabetik. Konsentrasi albumin serum kurang dari 2,66 g/dL dapat memprediksi ulkus kaki diabetik terinfeksi tidak akan membaik dengan sensitivitas 75% dan spesifisitas 69,6%.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Sohn MW, Elly BM, Lee TA, Oh E, Stuck RM. Significant J-shaped association between body mass index (BMI) and diabetic foot ulcers. *Diabetes Metabolism Research And Reviews*. 2011;27:402-9.
2. Yunir E, Purnamasari D, Ilyas E, Widyahening IS, Mardani RA, Sukardji K, editors. *Pedoman penatalaksanaan kaki diabetik*. Jakarta: PERKENI; 2009.
3. Lipsky BA. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Klimik Dergisi*. 2009;22(1):2-13.
4. Lipsky BA. New developments in diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 (Suppl 1):S66-71.
5. Rehm KB. Nutritional aspects of healing a diabetic foot wound. *Diabetes and Podiatry*. 2003;199-212.
6. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. *J Clin Invest*. 2007; 117(5): 1219-22.
7. Conway KP, Harding KG. Wound healing in the diabetic foot. In: Bowker JH, Pfeifer MA, editors. *Levin and O'Neal's the diabetic foot*. 7th Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 319-27. Zhang SS, Tang ZY, Fang P, Qian HJ, Xu L, Ning G. Nutritional status deteriorates as the severity of diabetic foot ulcers increases and independently associates with prognosis *Experimental dan Therapeutic Medicine*. 2012;5(1):215-22.
8. Weigelt C, Rose B, Poschen U, Zeigler D, Friese G, Kempe K, et. al. Immune mediators in patients with acute diabetic foot syndrome. *Diab Care*. 2009; 32(8): 1491-6. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;24.
9. Hobizal KB, Wukich DK. Diabetic foot infections: current concept review. *Diabetic Foot & Ankle*. 2012;3.
10. Yekta Z, Pourali R, Nezhadrahim R, Ravanyar L, Ghasemi-rad M. Clinical and behavioral factors associated with management outcome in hospitalized patients with diabetic foot ulcer. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2011;4 371-75.
11. Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban china. *Health And Quality Of Life Outcomes*. 2010;8:62.

12. Waspadji S. Telaah mengenai hubungan faktor metabolik dan respon imun pada pasien diabetes melitus tipe 2: kaitannya dengan ulkus dan gangren diabetik. Jakarta: Universitas Indonesia; 2000.
13. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, Jude E, Piaggese A, Bakker K, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007 Jan;50(1):18-25.
14. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Armstrong DG, et al. 2012 Infectious diseases society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;24.
15. Christian Mnter, Patricia Price, et al. (2012). Diabetic foot ulcers, prevention and treatment. Mount Waverley, Coloplast
16. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJG, Lipsky BA. Validation of the infectious diseases society of america's diabetic foot infection classification system. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44:562-5.
17. Upchurch GR, Jr., Keagy BA, Johnson G, Jr. An acute phase reaction in diabetic patients with foot ulcers. *Cardiovasc Surg*. 1997 Feb;5(1):32-6.
18. Zhang SS, Tang ZY, Fang P, Qian HJ, Xu L, Ning G. Nutritional status deteriorates as the severity of diabetic foot ulcers increases and independently associates with prognosis *Experimental dan Therapeutic Medicine*. 2012;5(1):215–22.
19. Ossman SS. Diabetic nephropathy: where we have been and where we are going. *Diabetes Spectrum*. 2006;19(3):153-6.
20. Viswanathan V, Snehalatha C, Kumutha R, Jayaraman M, Ramachandran A. Serum albumin levels in different stages of type 2 diabetic nephropathy patients. *Indian Journal of Nephrology*. 2004;14:89-92.
21. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004 Nov-Dec;17(6):432-7.
22. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clinical Nutrition*. 2001;20(3):271-3.
23. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth*. 2000 Oct;85(4):599-610.
24. Sun JH, Tsai JS, Huang CH, Lina CH, Yang HM, Chanc YS, et al. Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by Wagner classification. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;95:358-63.
25. Al-Khafaji A, Webb AR. Should albumin be used to correct hypoalbuminemia in the critically ill? no. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2008;5(4):392-6.