

KORELASI KADAR C-REACTIVE PROTEIN DENGAN JUMLAH TROMBOSIT PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

Correlation of C-Reactive Protein Levels with Platelet Numbers in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Ari Nuswantoro^{1*}, Didik Wicaksono¹, Aditia Aditia¹

¹Department of Medical Laboratory Technology, Poltekkes Kemenkes Pontianak

*Email: arinuswantoro82@gmail.com

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia and insulin resistance, associated with decreased nitric oxide (NO) levels, increased free radical production, inflammation, endothelial dysfunction, and progressive vascular damage. C-reactive protein (CRP), an acute phase protein regulated by pro-inflammatory cytokines like interleukin-6 (IL-6), serves as a systemic inflammation marker. Pentameric CRP (pCRP) and monomeric CRP (mCRP) are implicated in mediating inflammation and endothelial dysfunction, with roles in endothelial cell adhesion, phagocytosis, inflammatory signaling, and interactions with endothelial cells, neutrophils, macrophages, and platelets. Additionally, leukocytes secrete platelet-activating factors, enhancing platelet activation and cytokine and chemokine release. This descriptive analytical study with a cross-sectional design aimed to investigate the correlation between CRP levels and platelet counts in patients with type 2 DM. Utilizing purposive sampling, 47 patients diagnosed with DM at Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Hospital, Pontianak, during June 2023 were selected. CRP levels were measured using the fluorescence immunoassay (FIA) method, while platelet counts were determined through the impedance method. Statistical analysis employing Kendall's Tau-b test revealed a significant correlation ($p < 0.05$, $r = -0.508$), indicating that elevated CRP levels are significantly associated with reduced platelet counts in type 2 DM patients.

Keywords: CRP, platelets, type 2 DM

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan resistensi insulin, yang diikuti oleh penurunan kadar nitrit oksida (NO), peningkatan produksi radikal bebas, peradangan, disfungsi endotel, dan kerusakan progresif pada dinding pembuluh darah. Protein C-reaktif (CRP) adalah protein fase akut yang diatur oleh sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan berfungsi sebagai penanda inflamasi sistemik. CRP pentamerik (pCRP) berperan sebagai mediator langsung dalam proses inflamasi, memicu adhesi sel endotel, fagositosis, dan sinyal inflamasi; sementara CRP monomerik (mCRP) memiliki peranan penting dalam patogenesis inflamasi melalui interaksi dengan sel-sel endotel, neutrofil, makrofag, dan trombosit. Leukosit mengeluarkan faktor pengaktif trombosit yang memicu aktivasi trombosit, serta produksi sitokin dan kemokin. Penelitian deskriptif analitis ini dengan desain *cross-sectional* bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan antara kadar CRP dengan jumlah trombosit pada pasien DM tipe 2. Metode *purposive sampling* digunakan untuk memilih 47 pasien yang terdiagnosa DM di Rumah Sakit Sultan Syarif Mohamad Alkadrie, Pontianak, pada Juni 2023. Kadar CRP diukur menggunakan metode florescence immunoassay (FIA), sedangkan jumlah trombosit dihitung melalui metode impedansi. Analisis statistik dengan uji Kendall's Tau-b menunjukkan nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) dan koefisien korelasi (r) -0,508, menandakan bahwa peningkatan kadar CRP berkorelasi signifikan dengan penurunan jumlah trombosit pada pasien DM tipe 2.

Kata kunci: CRP, DM tipe 2, trombosit

PENDAHULUAN

Secara global, dari tahun 1990 sampai 2021 sudah ada 529 juta orang menderita diabetes melitus (DM) dan diperkirakan pada tahun 2050 lebih dari 1,31 miliar orang akan menderita DM [1]. DM tipe 2 merupakan suatu penyakit metabolisme kronis dimana terjadi gangguan kemampuan tubuh seseorang dalam memproduksi dan/atau merespons insulin yang ditandai dengan hiperglikemia dan resistensi insulin [2]. DM tipe 2 lebih sering terjadi pada orang dewasa dan menyumbang sekitar 90% dari semua kasus diabetes [2], [3]. Orang dengan diabetes memiliki peningkatan risiko mengembangkan sejumlah masalah kesehatan yang serius seperti yang akan berdampak besar terhadap kehidupan.

Diagnosa DM dapat dilakukan dengan mengukur kadar glukosa darah puasa (GDP) dan hemoglobin A1C (HbA1c) [4]. Pemeriksaan GDP dilakukan setelah pasien puasa selama 8 jam sebelum dilakukan pemeriksaan. Seseorang dikatakan memiliki kadar GDP normal dalam darah jika nilainya kurang dari 100 mg/dL, pre-diabetes apabila kadar GDP antara 100–125 mg/dL, dan didiagnosa DM setelah setidaknya dua kali tes GDP secara terpisah menunjukkan kadar lebih dari 126 mg/dL [5]. Biomarker penyakit DM adalah HbA1c atau hemoglobin terglikasi, yaitu salah satu bentuk hemoglobin yang dihasilkan melalui reaksi non-enzimatik yang secara kimiawi terikat dengan glukosa dan menunjukkan peningkatan glukosa dalam darah selama 3–4 bulan terakhir [6]. Nilai HbA1c yang normal adalah <5,7%, pre-diabetes 5,7–6,4%, dan DM \geq 6,5% [7].

Hiperglikemia secara konsisten dapat menyebabkan penyakit serius yang mempengaruhi jantung dan pembuluh darah [8], [9]. Komplikasi penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular (umumnya mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah) maupun mikrovaskular (terjadi pada mata dan ginjal) serta gangguan syaraf [10], [11], [12]. Hiperglikemia dan resistensi insulin pada diabetes yang menyebabkan penurunan bioavailabilitas nitrit oksida (NO) vaskular dan produksi radikal bebas oksigen yang tidak sesuai [13]. Selain itu disfungsi endotel telah terbukti memprediksi kejadian kardiovaskular di masa depan pada beberapa fenotipe penyakit, termasuk pasien dengan penyakit arteri koroner dan perifer, hipertensi arteri, dan gagal jantung kongestif kronis [14]. Lebih lanjut, 80% kematian akibat DM dikaitkan dengan trombosis dan komplikasi terkait [15]. Hiperglikemia pada DM ditambah dengan faktor risiko hipertensi, obesitas, atau dislipidemia dapat menyebabkan peradangan kronik dan disfungsi endotel yang mengakibatkan terjadinya kerusakan progresif pada dinding pembuluh darah atau aterosklerosis [2], [16]. Hal tersebut menggambarkan peran penting inflamasi terhadap patogenesis penyakit DM tipe 2 [17].

Aterosklerosis adalah komplikasi makrovaskular utama diabetes dan penyebab utama penyakit kardiovaskular (CVD) yang memberikan beban berat pada sistem layanan kesehatan. Perkembangan aterosklerosis berhubungan dengan aktifnya sitokin pro-inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , IL-1, dan IL-6, dan faktor-faktor yang berhubungan dengan stres oksidatif seperti *reactive oxygen spesies* (ROS) [18]. Selain itu, peradangan dan aktivasi trombosit berhubungan secara timbal balik. Peradangan mendorong aktivasi trombosit, dan pada gilirannya aktivasi trombosit mendorong peradangan [19]. Peradangan sistemik terkait dengan DM seperti aterosklerosis dapat menyebabkan pasien DM memiliki reaktivitas trombosit yang lebih tinggi. Leukosit mengeluarkan faktor pengaktif trombosit yang menyebabkan trombosit menjadi aktif dengan mendorong pelepasan sitokin dan kemokin, aktivasi sel, dan interaksi sel-sel, mediator inflamasi yang dilepaskan dari trombosit memperluas repertoar fungsional trombosit dari partisipan dalam hemostasis dan trombosis menjadi penguat inflamasi [20], [21].

Proses inflamasi merupakan salah satu mekanisme komplikasi diabetes [22]. Sudah ada bukti yang menguatkan bahwa inflamasi memainkan peran kunci pada patologi DM

tipe 2 [23]. Peradangan sistemik memicu sel-sel imun menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 yang mengatur sintesa protein fase akut seperti *C-Reactive Protein* (CRP) oleh sel hepar, IL-1 dan TNF- α [24], [25]. Kadar CRP biasanya rendah pada orang normal, tetapi dapat meningkat 100–200 kali lipat pada peradangan akut dan meningkat secara kronis pada penderita DM tipe 2. Oleh karena itu, pemahaman mekanisme ini menjadi sangat penting untuk pengembangan, pendekatan, pencegahan, dan pengobatan klinis penderita DM tipe 2 [5]. Semakin banyak yang diketahui tentang inflamasi, semakin tinggi peluang untuk menciptakan terapi baru yang efektif untuk pasien yang menderita penyakit inflamasi. Hal ini menawarkan perspektif terapi baru yang potensial dalam pencegahan dan pengobatan DM tipe 2.

Penelitian yang mengukur kadar CRP pada berbagai kasus infeksi telah banyak dilaporkan, namun data tentang hubungan CRP dengan jumlah trombosit pada penderita DM masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi CRP dengan jumlah trombosit pada penderita DM di Rumah Sakit Umum Daerah Sultan Syarif Mohammad Alqadrie Kota Pontianak Propinsi Kalimantan Barat.

METODE

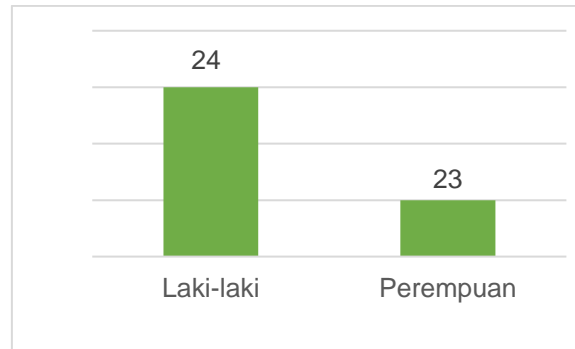
Penelitian ini berbentuk deskriptif analitis dan berdesain *cross-sectional* dengan melakukan pemeriksaan glukosa darah puasa, HbA1c, *high-sensitivity* CRP (hsCRP), dan jumlah trombosit pada pasien DM tipe 2 di RSUD Sultan Syarif Mohammad Alqadrie Kota Pontianak Propinsi Kalimantan Barat dan sudah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Pontianak Nomor 114/KEPK-PK.PKP/V/2023 tanggal 17 Mei 2023. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juni 2023 dengan teknik pengambilan *purposive sampling*. Kriteria inklusi yang ditetapkan adalah pasien rawat jalan di RSUD Sultan Syarif Mohammad Alqadrie, didiagnosa menderita DM tipe 2, dan bersedia menjadi responden; sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien rawat inap dan tidak bersedia menjadi responden. Berdasarkan kriteria ini didapat 47 responden selama penelitian.

Pemeriksaan glukosa darah puasa dilakukan dengan alat *automatic chemistry analyzer* Mindray BC-480 S, pemeriksaan HbA1c dan hsCRP dilakukan dengan alat *quantitative fluorescence immunochemistry* Vivadiag VIM 1000, dan pemeriksaan jumlah trombosit dilakukan dengan alat *automatic hematology analyzer* Mindray BC-6200. Data yang diperoleh diolah dan dianalisis secara statistik dengan uji korelasi Kendall's Tau-b menggunakan aplikasi SPSS versi 27 untuk mengetahui apakah ada hubungan antara kadar CRP dengan jumlah trombosit pada pasien DM tipe 2 pada taraf signifikansi (α) 0,05.

HASIL

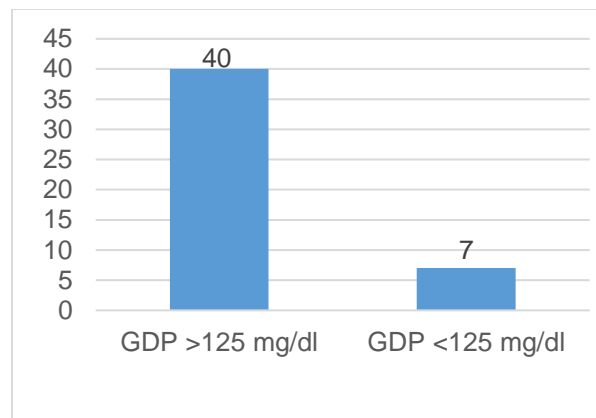
Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni 2023 dengan mengukur kadar glukosa darah puasa, HbA1c, hsCRP, dan jumlah trombosit pasien rawat jalan yang telah didiagnosa menderita DM tipe 2 di RSUD Sultan Syarif Mohammad Alqadrie Kota Pontianak.

Gambar 1 menunjukkan bahwa penderita DM di RSUD Sultan Syarif Mohammad Alqadrie Kota Pontianak tidak didominasi oleh satu jenis kelamin karena jumlah pasien yang hampir seimbang, yaitu laki-laki berjumlah 24 orang (51,1%) dan pasien perempuan berjumlah 23 orang (48,9%). Hal ini sejalan dengan penelitian Hongyan Zhang dkk. yang menyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam prevalensi DM berdasarkan jenis kelamin, yaitu laki-laki 14,1% dan perempuan 14,5% [26].



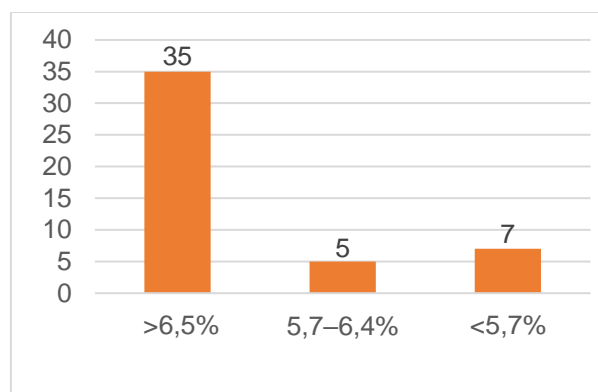
Gambar 1. Sebaran Responden Berdasarkan Jenis Kelamin

Gambar 2 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien DM tipe 2, yaitu 40 orang (85,1%) masih memiliki kadar GDP di atas 125 mg/dL, dan 7 orang (14,9%) lainnya memiliki kadar GDP terkontrol di bawah 125 mg/dL.



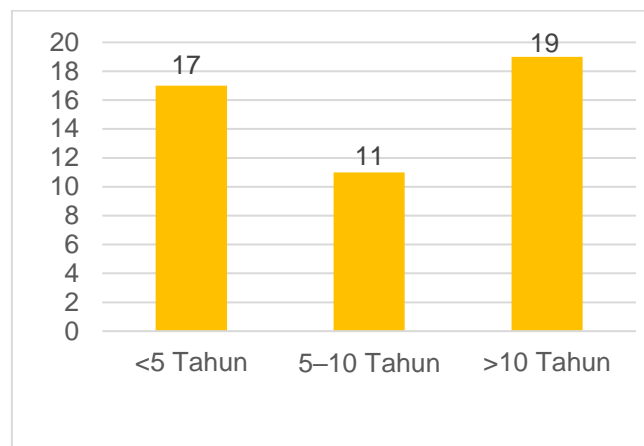
Gambar 2. Sebaran Responden Berdasarkan Kadar Glukosa Darah Puasa (GDP)

HbA1c dianggap terkontrol apabila nilainya di bawah 5,7%, pre-diabetik 5,7–6,4%, dan menderita DM jika nilainya $\geq 6,5\%$ [27]. Pada gambar 3 dapat dilihat bahwa terdapat 35 orang (74,5%) pasien DM tipe 2 dengan HbA1c tidak terkontrol atau di atas 6,5%, 5 orang (10,6%) pasien DM tipe 2 dengan HbA1C pre-diabetik, dan 7 orang (14,9%) pasien DM tipe 2 dengan HbA1c terkontrol atau kurang dari 6,5%. Pemeriksaan HbA1c terhadap pasien DM tipe 2 sangat penting dalam pengendalian penyakit diabetes karena nilai HbA1c menunjukkan kadar glukosa darah pasien dalam kurun waktu 3-4 bulan terakhir. Pemeriksaan ini dapat membantu untuk menentukan langkah selanjutnya dalam upaya pencegahan terjadinya komplikasi.



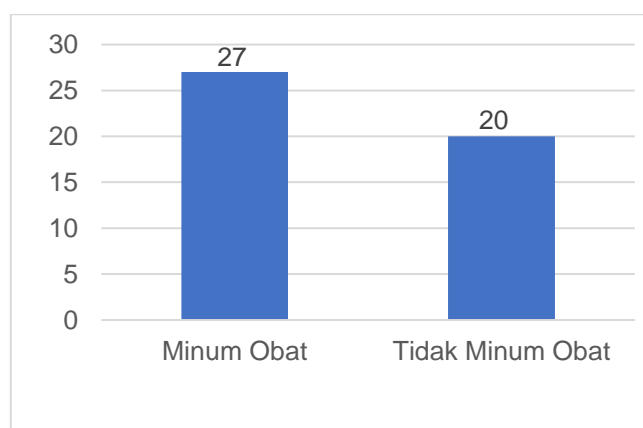
Gambar 3. Sebaran Responden Berdasarkan Nilai HbA1c

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien DM tipe 2 berdasarkan diagnosa dokter dan tercatat pada data rekam medis pasien. Lama pasien menderita DM tipe 2 dapat dilihat pada Gambar 4 yang menunjukkan bahwa ada 17 orang (36,2%) pasien yang menderita DM tipe 2 kurang dari 5 tahun, 11 orang (23,4%) pasien sudah menderita DM tipe 2 selama 5–10 tahun, dan sebanyak 19 orang (40,4%) pasien sudah menderita DM tipe 2 lebih dari 10 tahun. Penelitian menunjukkan bahwa pasien yang telah lama didiagnosa mengidap penyakit DM tipe 2 lebih berisiko menimbulkan penyakit komplikasi jika dibandingkan dengan pasien yang baru didiagnosa DM tipe 2 [28], [29].



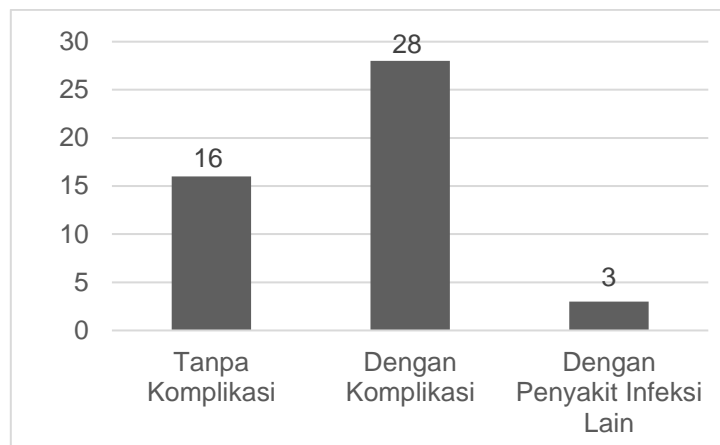
Gambar 4. Sebaran Responden Berdasarkan Lama Menderita Penyakit DM Tipe 2

Berdasarkan Gambar 5 dapat diketahui bahwa terdapat sebanyak 27 orang (57,5%) pasien DM tipe 2 sudah mengonsumsi obat penurun gula darah dan sebanyak 20 orang (42,5%) pasien DM tipe 2 belum atau tidak mengonsumsi obat penurun gula darah. Penelitian ini tidak mengumpulkan data mengenai alasan pasien tidak mengonsumsi obat penurun gula darah, namun menurut WHO dalam penelitian Elvera Juwita dkk. rendahnya tingkat kepatuhan minum obat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti karakteristik dan pengobatan penyakit (durasi penyakit, kompleksitas terapi, dan pemberian perawatan), faktor intrapersonal (usia, jenis kelamin, rasa percaya diri, depresi, stres, dan penggunaan alkohol), faktor interpersonal (hubungan pasien dengan petugas kesehatan dan dukungan sosial), dan faktor lingkungan [30].



Gambar 5. Sebaran Responden Berdasarkan Tindakan Minum Obat Penurun Gula Darah

Gambar 6 menunjukkan bahwa terdapat 16 orang (34%) menderita DM tipe 2 tanpa komplikasi, sebanyak 28 orang (59,6%) menderita DM tipe 2 dengan komplikasi, dan sebanyak 3 orang (6,4%) menderita DM tipe 2 dengan penyakit infeksi lain.



Gambar 6. Sebaran Responden Berdasarkan Riwayat Penyakit Penyerta

Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa dua pertiga pasien DM tipe 2 yang diperiksa masih memiliki nilai CRP ≤ 3 mg/dL dengan rata-rata 1,44 mg/dL, sedangkan sepertiga lainnya memiliki nilai CRP >3 mg/dL dengan rata-rata 5,76 mg/dL. Kenaikan nilai CRP pada sebagian responden ini dapat menandakan adanya peradangan sebagai komplikasi dari DM yang diderita. Dalam tabel yang sama juga diperlihatkan bahwa sebagian besar pasien memiliki nilai trombosit dalam batas normal, yaitu 35 orang (74,5%). Namun, terdapat 8 orang (17%) pasien DM tipe 2 yang trombositnya berada di bawah normal, yang mungkin menjadi penanda terjadinya kerusakan endotel sebagai komplikasi dari hiperglikemia.

Tabel 1. Sebaran Responden Berdasarkan Kadar CRP dan Jumlah Trombosit

Kadar CRP (mg/dL)	Frekuensi	Persentase	Rentang	Median	Rata-rata
≤ 3	31	66%	0,42–2,92	1,24	1,44
>3	16	34%	3,78–15,86	7,03	5,76
Jumlah Trombosit (10^3 sel/ μ L)	Frekuensi	Persentase	Rentang	Median	Rata-rata
<150	8	17%	89–148	135	130,75
150–350	35	74,5%	155–349	251	248,34
>350	4	8,5%	362–450	364	385

Tabel 2 menunjukkan bahwa kadar CRP pada pasien DM tipe 2 cenderung lebih tinggi pada perempuan, dengan rata-rata 4,49 mg/dL. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Sani Rachmawati dan Muhammad Sulchan yang menunjukkan peningkatan kadar CRP paling banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki [31]. Pada perempuan memiliki persentase lemak yang lebih tinggi dan jaringan adiposa yang lebih tebal dibandingkan laki-laki [31]. Kelebihan jaringan adiposa dapat mensekresikan adipokin inflamasi (IL-6 dan TNF- α) yang akhirnya merangsang hepar untuk menghasilkan CRP [31]; sedangkan rata-rata jumlah trombosit pada pasien DM tipe 2 lebih tinggi pada laki-laki, dengan nilai $247,54 \times 10^3$ sel/ μ L. Berdasarkan lama menderita, hasil penelitian didominasi oleh pasien yang sudah menderita DM tipe 2 lebih dari 10 tahun, yaitu 19 orang, dan diikuti oleh pasien kurang dari 5 tahun, yaitu 17 orang. Temuan yang menarik adalah pada kelompok yang menderita DM tipe 2 paling lama memiliki nilai rata-rata kadar CRP yang paling tinggi dan rata-rata jumlah trombosit yang paling rendah. Berdasarkan tindakan minum obat penurun gula darah, pasien DM tipe 2 yang minum obat memiliki nilai rata-rata kadar CRP lebih tinggi dan berada di atas batas normal dibandingkan kelompok pasien yang tidak minum obat, sedangkan rata-rata jumlah trombosit dari kedua kelompok masih berada dalam batas normal. Selanjutnya,

berdasarkan data penyakit penyerta dapat dilihat bahwa 31 dari 47 orang penderita DM tipe 2 juga menderita penyakit penyerta, 28 orang memiliki komplikasi, 3 orang memiliki penyakit infeksi lainnya, dan sisanya yang 16 orang tidak memiliki komplikasi. Pasien DM tipe 2 dengan komplikasi memiliki nilai rata-rata kadar CRP paling tinggi dan berada di atas batas normal, yaitu 3,89 mg/dL. Jumlah trombosit pasien DM tipe 2 yang tanpa komplikasi menunjukkan nilai rata-rata paling tinggi, yaitu $272,63 \times 10^3$ sel/ μ L, dan nilai rata-rata semua kelompok berada dalam batas normal

Tabel 2. Sebaran Kadar CRP dan Jumlah Trombosit Responden Berdasarkan Jenis Kelamin, Lama Menderita DM Tipe 2, Konsumsi Obat Penurun Gula Darah, dan Riwayat Penyakit Penyerta

Jenis Kelamin	Frekuensi	Kadar CRP (mg/dL)		Jumlah Trombosit (10^3 sel/ μ L)	
		Rentang	Rata-rata	Rentang	Rata-rata
Laki-laki	24	0,42–9,81	2,24	89–362	247,54
Perempuan	23	0,59–15,86	4,49	133–450	232,04
Lama Menderita	Frekuensi	Kadar CRP (mg/dL)		Jumlah Trombosit (10^3 sel/ μ L)	
		Rentang	Rata-rata	Rentang	Rata-rata
<5 Tahun	17	0,5–8,83	2,38	130–362	252,29
5–10 Tahun	11	1,24–5,71	2,82	155–362	234,18
>10 Tahun	19	0,42–15,86	4,51	89–450	232,26
Konsumsi Obat Penurun Gula Darah	Frekuensi	Kadar CRP (mg/dL)		Jumlah Trombosit (10^3 sel/ μ L)	
		Rentang	Rata-rata	Rentang	Rata-rata
Minum Obat	27	0,5–15,86	3,72	89–450	239,56
Tidak Minum Obat	20	0,42–10,73	2,84	136–362	240,50
Riwayat Penyakit Penyerta	Frekuensi	Kadar CRP (mg/dL)		Jumlah Trombosit (10^3 sel/ μ L)	
		Rentang	Rata-rata	Rentang	Rata-rata
Tanpa Komplikasi	16	0,42–9,91	2,15	140–366	272,63
Dengan Komplikasi	28	0,54–15,86	3,98	89–450	221,46
Penyakit Infeksi Lain	3	0,7–1,18	0,9	216–251	232,67

Selanjutnya adalah melakukan uji statistik untuk melihat hubungan antara kadar CRP dengan jumlah trombosit pada pasien DM tipe 2, yang meliputi tahap uji normalitas (Tabel 3) dan uji korelasi (Tabel 4).

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas Kadar CRP dan Jumlah Trombosit

	Uji Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk
	Signifikansi	Signifikansi
Kadar CRP	0,000	0,000
Jumlah Trombosit	0,200	0,325

Tabel 3 menunjukkan bahwa uji normalitas kadar CRP dengan Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk sama-sama mendapatkan nilai signifikansi 0,000 atau $p < 0,05$, sedangkan jumlah trombosit memperoleh nilai signifikansi masing-masing 0,200 dan 0,325 atau $p > 0,05$. Karena ada data yang memiliki nilai signifikansi $< 0,05$ maka data tersebut dinyatakan tidak berdistribusi normal sehingga tidak memenuhi syarat untuk menggunakan uji statistik parametrik. Selanjutnya untuk analisa bivariat menggunakan uji statistik non-parametrik yaitu Kendall's Tau-b.

Tabel 4. Hasil Uji Kendall's Tau-b Kadar CRP dan Jumlah Trombosit

		Uji Kendall's Tau-b	
		Kadar CRP	Jumlah Trombosit
Kadar CRP	Koefisien Korelasi	1.000	-0.508
	Signifikansi (2-tailed)	.	0.000
Jumlah Trombosit	Koefisien Korelasi	-0.508	1.000
	Signifikansi (2-tailed)	0.000	.

Hasil uji korelasi sebagaimana terlihat pada Tabel 4 menunjukkan nilai signifikansi yang didapat adalah 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara kadar CRP dengan jumlah trombosit pada penderita DM tipe 2 di Rumah Sakit Sultan Syarif Mohamad Alkadrie. Nilai koefisien korelasi (r) sebesar -0,508 menunjukkan kekuatan hubungan yang cukup kuat antara CRP dan jumlah trombosit dimana semakin tinggi kadar CRP maka jumlah trombosit akan semakin rendah.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar CRP dengan jumlah trombosit pada pasien DM tipe 2 di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak yang berjumlah 47 orang. Setelah dilakukan pengukuran kadar CRP, diketahui jenis kelamin perempuan memiliki rata-rata kadar CRP 4,49 mg/L, lebih tinggi dari rata-rata CRP pasien laki-laki, yaitu 2,24 mg/L. Hasil ini sejalan dengan penelitian Elisabeth Svensson dkk. yang menyatakan bahwa kadar CRP pada perempuan penderita DM tipe 2 lebih tinggi dari laki-laki penderita DM tipe 2 [32]. Hal berbeda diungkapkan oleh Sebastian Rohe dkk. yang mendapatkan CRP pada laki-laki yang menjalani pasca operasi memiliki kadar CRP yang lebih tinggi dari perempuan yang menjalani pasca operasi. Penelitian tersebut juga mengemukakan alasan mengapa kadar CRP pada perempuan lebih rendah yaitu karena perempuan dianggap memiliki mediator anti-inflamasi lebih banyak dibandingkan pria [33]. Hormon spesifik jenis kelamin tampaknya memiliki dampak yang tinggi pada homeostasis anti-inflamasi dan tingkat CRP pasca operasi [33]. Jumlah trombosit rata-rata pada laki laki yaitu 247.540 sel/ μ L, lebih tinggi dari rata-rata jumlah trombosit perempuan, yaitu 232.040 sel/ μ L. Perempuan dianggap memiliki jumlah trombosit yang lebih besar daripada pria karena terkait dengan kecenderungan reaktivitas trombosit yang lebih tinggi [34].

Penyakit Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit kronis seumur hidup yang tidak dapat disembuhkan. Hiperglikemi atau kadar glukosa darah yang tinggi secara konsisten dapat menyebabkan penyakit serius yang mempengaruhi jantung dan pembuluh darah [35], semakin lama diderita maka semakin meningkat pula risikonya. Pada penelitian ini didapatkan pasien yang menderita DM tipe 2 kurang dari 5 tahun memiliki rerata CRP 2,38 mg/L dan rerata jumlah trombosit 252.290 sel/ μ L, pasien DM tipe 2 5–10 tahun rerata CRP-nya 2,82 mg/L dan rerata jumlah trombositnya 234.180 sel/ μ L, dan pasien DM tipe 2 lebih dari 10 tahun rerata kadar CRP dan jumlah trombositnya masing-masing 4,51 mg/L dan 232.260 sel/ μ L. Disini terlihat bahwa semakin lama seseorang menderita DM tipe 2 maka kadar CRP semakin naik dan jumlah trombosit semakin menurun. Menurut penelitian yang dilakukan Adinda Ayu Lintang S dkk. [28] Terdapat korelasi antara lama menderita DM tipe 2 dengan kejadian *peripheral arterial disease* (PAD) dengan nilai korelasi Spearman sebesar 0,651 yang menunjukkan adanya korelasi (hubungan) positif dengan kekuatan korelasi yang kuat [28]. Hal senada juga diungkapkan penelitian yang dilakukan oleh Nurul Widiawati Haryono dkk. (2023) yang memaparkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara lama menderita diabetes dengan derajat sindrom mata kering yang ditandai dengan nilai signifikansi 0,000. Penderita DM dengan durasi lebih dari 5 tahun akan meningkat risiko komplikasinya

sebesar 4–5 kali dibandingkan dengan lama menderita diabetes melitus <5 tahun, dan lama menderita diabetes melitus berbanding lurus dengan risiko komplikasinya [29].

Sangat penting untuk melakukan skrining pada pasien DM tipe 2 sebagai tindakan pencegahan komplikasi karena seseorang yang baru saja terkena DM dapat mengalami komplikasi yang bisa saja tumbuh dengan cepat dan baru dirasakan atau diperhatikan setelah komplikasi muncul. Hasil penelitian ini menegaskan kembali akan pentingnya pemeriksaan CRP dan jumlah trombosit bagi pasien DM untuk mendeteksi dini adanya inflamasi karena komplikasi DM.

Proses inflamasi merupakan salah satu mekanisme komplikasi diabetes CRP yang merupakan protein fase akut diatur oleh sitokin pro-inflamasi seperti interleukin 6 sebagai penanda peradangan sistemik, melalui jalur ini menjadi sangat penting untuk pengembangan pendekatan pencegahan dan pengobatan klinis penderita DM tipe 2 [5]. CRP digunakan sebagai biomarker untuk peradangan dan infeksi [36]. pCRP merupakan mediator langsung inflamasi yang mengarah ke upregulasi molekul adhesi seluler endotel, fagositosis, dan pelepasan serangkaian protein pemberi sinyal inflamasi, sedangkan mCRP memainkan peran penting dalam patogenesis peradangan yang berinteraksi dengan sel endotel, neutrofil, makrofag, dan trombosit. mCRP menginduksi upregulasi IL-8, MCP-1, Eselectin, ICAM-1, dan VCAM-1 dalam sel endotel menghasilkan peningkatan adhesi neutrofil [37].

Hasil penelitian menggambarkan bahwa dari 47 responden penderita DM tipe 2 terdapat 16 responden (34%) dengan kadar CRP >3 mg/L dan 8 responden (17%) dengan jumlah trombosit <150.000. Hasil tersebut menjelaskan bahwa hiperglikemi dapat merusak fungsi endotel dengan menginduksi peradangan dan stres oksidatif, sehingga menghambat sintesis dan pelepasan prostaglandin I₂ dan nitrit oksida (NO), juga meningkatkan kalsium intraseluler sehingga mendorong agregasi trombosit dan menyebabkan hiperaktivitas trombosit melalui 3 cara berbeda, yaitu: pertama, meningkatkan produksi F₂ isoprostan (senyawa seperti prostaglandin sebagai penanda stres oksidatif) yang dapat meningkatkan respon trombosit; kedua, aktivitas pengurangan eNOS yang menyebabkan penurunan produksi NO; dan ketiga, dengan meningkatkan persinyalan reseptor trombosit [38], [39].

Berdasarkan analisis statistik uji Kendall's Tau-b didapat nilai signifikansi 0,000 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat hubungan antara kadar CRP dengan jumlah trombosit pada penderita DM tipe 2 di Rumah Sakit Sultan Syarif Mohammad Alkadrie Pontianak. Hasil penelitian ini sejalan dengan Renowati dan Rizki Sefridana yang menyatakan terdapat hubungan signifikan antara kadar CRP dengan jumlah trombosit pada penderita demam berdarah dengue dengan nilai $p < 0,05$ [40].

CRP berkontribusi terhadap disfungsi endotel dengan menghambat NO dan mengganggu relaksasi pembuluh darah. CRP dianggap juga berkontribusi terhadap trombotik dengan cara menginduksi aktivasi trombosit, adhesi trombosit dengan meningkatkan regulasi P-selektin, dan pertumbuhan trombus yang semuanya diperankan oleh mCRP [41]. mCRP adalah molekul penting yang menyebabkan dan melanggengkan peradangan berdasarkan kemampuannya untuk menyebabkan agregasi sel darah terkait dengan timbulnya penyakit koroner akut dan plak trombotik. Secara khusus, mCRP darah menginduksi aktivasi trombosit dan pertumbuhan trombus, menyebabkan agregasi dan perekrutan trombosit [42].

SIMPULAN

Dari 47 responden yang diperiksa, 31 orang (66%) diantaranya memiliki nilai CRP ≤ 3 mg/dL dan 16 orang (34%) lainnya memiliki nilai CRP >3 mg/dL; 8 orang (17%) memiliki jumlah trombosit di bawah normal, 35 orang (74,5%) memiliki jumlah trombosit normal, dan 4 orang (8,5%) jumlah trombositnya di atas normal. Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar CRP dengan jumlah trombosit pada pasien DM tipe 2 di RSUD

Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak dimana semakin tinggi kadar CRP maka semakin rendah jumlah trombosit.

Melihat keterbatasan pada penelitian ini, disarankan untuk melakukan penelitian yang mengukur penanda inflamasi pada pasien DM seperti interleukin dan *tumor necrosis factor* secara molekuler dan hubungannya dengan parameter-parameter hematologi lainnya seperti hemoglobin, hematokrit, jumlah leukosit, jenis leukosit, dan lain-lain.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators, "Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021," *Lancet*, vol. 402, no. 10397, p. 203—234, Jul. 2023, doi: 10.1016/s0140-6736(23)01301-6.
- [2] U. Galicia-Garcia *et al.*, "Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus," *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 17, p. E6275, Aug. 2020, doi: 10.3390/ijms21176275.
- [3] C.-X. Ma, X.-N. Ma, C.-H. Guan, Y.-D. Li, D. Mauricio, and S.-B. Fu, "Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management," *Cardiovasc Diabetol*, vol. 21, no. 1, p. 74, May 2022, doi: 10.1186/s12933-022-01516-6.
- [4] G. W. Katulanda *et al.*, "Plasma glucose in screening for diabetes and pre-diabetes: how much is too much? Analysis of fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test in Sri Lankans," *BMC Endocr Disord*, vol. 19, no. 1, p. 11, Jan. 2019, doi: 10.1186/s12902-019-0343-x.
- [5] J. Stanimirovic *et al.*, "Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation," *Mediators Inflamm*, vol. 2022, p. 3706508, 2022, doi: 10.1155/2022/3706508.
- [6] N. A. Abdul Murad *et al.*, "Discordance between Fasting Plasma Glucose (FPG) and HbA1c in Diagnosing Diabetes and Pre-diabetes in The Malaysian Cohort," *J ASEAN Fed Endocr Soc*, vol. 36, no. 2, p. 127—132, 2021, doi: 10.15605/jafes.036.02.02.
- [7] A. Basit *et al.*, "Glycated hemoglobin (HbA1c) as diagnostic criteria for diabetes: the optimal cut-off points values for the Pakistani population; a study from second National Diabetes Survey of Pakistan (NDSP) 2016-2017," *BMJ open diabetes research & care*, vol. 8, no. 1, p. e001058, May 2020, doi: 10.1136/bmjdr-2019-001058.
- [8] M. F. Figueira *et al.*, "MicroRNAs: potential therapeutic targets in diabetic complications of the cardiovascular and renal systems," *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 211, no. 3, pp. 491—500, 2014, doi: 10.1111/apha.12316.
- [9] C. Iacobini, M. Vitale, C. Pesce, G. Pugliese, and S. Menini, "Diabetic Complications and Oxidative Stress: A 20-Year Voyage Back in Time and Back to the Future," *Antioxidants (Basel)*, vol. 10, no. 5, p. 727, May 2021, doi: 10.3390/antiox10050727.
- [10] F. Liu, C. Liu, I. X. Y. Lee, M. T. Y. Lin, and Y.-C. Liu, "Corneal dendritic cells in diabetes mellitus: A narrative review," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 14, p. 1078660, 2023, doi: 10.3389/fendo.2023.1078660.
- [11] S. K. Sah *et al.*, "A contemporary biological pathway of islet amyloid polypeptide for the management of diabetic dementia," *Chem Biol Interact*, vol. 306, p. 117—122, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.cbi.2019.04.022.
- [12] S. Cernea and I. Raz, "Management of diabetic neuropathy," *Metabolism*, vol. 123, p. 154867, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.metabol.2021.154867.
- [13] M. A. Hill *et al.*, "Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease," *Metabolism*, vol. 119, p. 154766, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.metabol.2021.154766.
- [14] D. J. Medina-Leyte, O. Zepeda-García, M. Domínguez-Pérez, A. González-Garrido, T. Villarreal-Molina, and L. Jacobo-Albavera, "Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches," *Int J Mol Sci*, vol. 22, no. 8, p. 3850, Apr. 2021, doi: 10.3390/ijms22083850.
- [15] A. I. S. Sobczak and A. J. Stewart, "Coagulatory Defects in Type-1 and Type-2 Diabetes," *Int J Mol Sci*, vol. 20, no. 24, p. E6345, Dec. 2019, doi: 10.3390/ijms20246345.

- [16] Perkeni, *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*. Jakarta: PB PERKENI, 2019. [Online]. Available: <https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/06/Pedoman-Pengelolaan-DM-Tipe-2-Dewasa-di-Indonesia-eBook-PDF.pdf>
- [17] M. Y. Donath, D. T. Meier, and M. Böni-Schnetzler, “Inflammation in the Pathophysiology and Therapy of Cardiometabolic Disease,” *Endocr Rev*, vol. 40, no. 4, p. 1080—1091, Aug. 2019, doi: 10.1210/er.2019-00002.
- [18] E. Hasheminasabgorji and J. C. Jha, “Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors,” *Biomedicines*, vol. 9, no. 11, p. 1602, Nov. 2021, doi: 10.3390/biomedicines9111602.
- [19] K. Stark and S. Massberg, “Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology,” *Nat Rev Cardiol*, vol. 18, no. 9, p. 666—682, Sep. 2021, doi: 10.1038/s41569-021-00552-1.
- [20] L. Wang and C. Tang, “Targeting Platelet in Atherosclerosis Plaque Formation: Current Knowledge and Future Perspectives,” *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 24, p. E9760, Dec. 2020, doi: 10.3390/ijms21249760.
- [21] F. Santilli, P. Simeone, R. Liani, and G. Davì, “Platelets and diabetes mellitus,” *Prostaglandins & other lipid mediators*, vol. 120, pp. 28–39, 2015, doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.05.002.
- [22] L. V Nedosugova *et al.*, “Inflammatory Mechanisms of Diabetes and Its Vascular Complications,” *Biomedicines*, vol. 10, no. 5, p. 1168, May 2022, doi: 10.3390/biomedicines10051168.
- [23] S. Tsalamandris *et al.*, “The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives,” *Eur Cardiol*, vol. 14, no. 1, p. 50—59, Apr. 2019, doi: 10.15420/ecr.2018.33.1.
- [24] T. V Rohm, D. T. Meier, J. M. Olefsky, and M. Y. Donath, “Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders,” *Immunity*, vol. 55, no. 1, p. 31—55, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.
- [25] A. Berbudi, N. Rahmadika, A. I. Tjahjadi, and R. Ruslami, “Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System,” *Curr Diabetes Rev*, vol. 16, no. 5, p. 442—449, 2020, doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
- [26] H. Zhang *et al.*, “Sex-Based Differences in Diabetes Prevalence and Risk Factors: A Population-Based Cross-Sectional Study Among Low-Income Adults in China,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 10, p. 658, 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00658.
- [27] E. Eyth and R. Naik, *Hemoglobin A1C*. Treasure Island: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023. [Online]. Available: <http://europepmc.org/books/NBK549816>
- [28] A. A. Lintang S, H. Mutiara, and R. Falamy, “Hubungan Antara Lama Menderita Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Kejadian Peripheral Arterial Disease Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Puskesmas Kedaton Kota Bandar Lampung,” *MEDULA, medicalprofession journal of lampung university*, vol. 9, no. 2, pp. 379–384, 2019.
- [29] N. W. Haryono, D. Gunawan, and P. N. Kembaren, “Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus Dengan Derajat Sindrom Mata Kering Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Rumah Sakit Badan Pengusahaan Batam,” *Zona Kedokteran: Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Batam*, vol. 13, no. 1, pp. 275–282, 2023.
- [30] E. Juwita, S. Susilowati, N. E. Mauliku, and D. K. Nugrahaeni, “Faktor Yang Berhubungan Dengan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Prolanis Puskesmas Kecamatan Cimahi Tengah,” *Journal of Nutrition College*, vol. 9, no. 2, pp. 87–93, 2020.
- [31] S. Rachmawati and M. Sulchan, “Asupan Lemak Dan Kadar High Density Lipoprotein (HDL) Sebagai Faktor Risiko Peningkatan Kadar C-Reactive Protein (CRP) pada Remaja Obesitas dengan Sindrom Metabolik,” *Journal of Nutrition College*, vol. 3, no. 3, pp. 337–345, Feb. 2014, doi: 10.14710/jnc.v3i3.6586.

- [32] E. Svensson *et al.*, “Lifestyle and clinical factors associated with elevated C-reactive protein among newly diagnosed Type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study from the nationwide DD2 cohort,” *BMC Endocr Disord*, vol. 14, p. 74, Aug. 2014, doi: 10.1186/1472-6823-14-74.
- [33] S. Rohe, E. Röhner, C. Windisch, G. Matziolis, S. Brodt, and S. Böhle, “Sex Differences in Serum C-Reactive Protein Course after Total Hip Arthroplasty,” *Clin Orthop Surg*, vol. 14, no. 1, p. 48—55, Mar. 2022, doi: 10.4055/cios21110.
- [34] M. Ranucci *et al.*, “Gender-based differences in platelet function and platelet reactivity to P2Y12 inhibitors,” *PLoS One*, vol. 14, no. 11, p. e0225771, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0225771.
- [35] S. R. G. K. Saharia, S. Patra, D. Bandyopadhyay, and B. K. Patro, “Flow cytometry based platelet activation markers and state of inflammation among subjects with type 2 diabetes with and without depression,” *Sci Rep*, vol. 12, no. 1, p. 10039, Jun. 2022, doi: 10.1038/s41598-022-13037-z.
- [36] S. A. Rizo-Téllez, M. Sekheri, and J. G. Filep, “C-reactive protein: a target for therapy to reduce inflammation,” *Front Immunol*, vol. 14, p. 1237729, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1237729.
- [37] V. Caprio *et al.*, “pCRP-mCRP Dissociation Mechanisms as Potential Targets for the Development of Small-Molecule Anti-Inflammatory Chemotherapeutics,” *Front Immunol*, vol. 9, p. 1089, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.01089.
- [38] X. Li *et al.*, “Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis,” *J Clin Med*, vol. 10, no. 11, p. 2419, May 2021, doi: 10.3390/jcm10112419.
- [39] R. Kaur, M. Kaur, and J. Singh, “Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies,” *Cardiovasc Diabetol*, vol. 17, no. 1, p. 121, Aug. 2018, doi: 10.1186/s12933-018-0763-3.
- [40] R. Renowati and R. Sefridana, “Korelasi C-Reactive Protein Dengan Trombosit Pada Penderita Demam Berdarah Dengue,” in *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis*, 2020, p. 8.
- [41] L. Badimon *et al.*, “C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis,” *Front Immunol*, vol. 9, p. 430, 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00430.
- [42] Y. Zeinolabediny, S. Kumar, and M. Slevin, “Monomeric C-Reactive Protein - A Feature of Inflammatory Disease Associated With Cardiovascular Pathophysiological Complications?,” *In Vivo*, vol. 35, no. 2, p. 693—697, 2021, doi: 10.21873/invivo.12309.