

BAB I PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin maupun kinerja insulin. Hiperglikemi kronik yang terjadi pada pasien DM memiliki hubungan dengan kerusakan jangka panjang maupun disfungsi beberapa organ pada tubuh, terutama ginjal, saraf, mata, jantung dan pembuluh darah (ADA, 2015). Prevalensi DM terbanyak saat ini ditempati oleh DM tipe 2 atau yang memiliki nama lain *noninsulin dependent diabetes melitus* (NIDDM) ataupun diabetes *onset* dewasa yang memiliki persentase 90 – 95% dari semua diabetes yang ada (ADA, 2018). Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa secara nasional, prevalensi DM yang terjadi pada rentang usia 55-64 tahun menempati posisi paling tinggi yaitu sebesar 6,3%, kemudian diikuti rentang usia 65-74 tahun dengan persentase sebesar 6,0%.

Pada tahun 2014 sebanyak 8,5% orang dewasa yang berusia 18 tahun ke atas telah menderita DM. Tahun 2019 DM telah menyebabkan kematian pasien sebanyak 1,5 juta kematian dan 48% dari seluruh kematian akibat DM terjadi sebelum usia 70 tahun. Di antara tahun 2000 dan 2016 terdapat peningkatan 5% dalam angka kematian dini (sebelum usia 70 tahun) akibat DM. Lebih dari 95% penderita DM merupakan penderita DM tipe 2. DM tipe 2 sebagian besar disebabkan oleh kelebihan berat badan dan kurangnya aktivitas fisik. Gejala diabetes seringkali kurang disadari, akibatnya diagnosis pasien terlambat karena penyakit baru diketahui beberapa tahun setelah awal munculnya DM dan ketika terjadi komplikasi (WHO, 2021). WHO mengatakan prevalensi DM di Indonesia sangat berpotensi mengalami kenaikan yang signifikan dari 8,4 juta (2000) menjadi 21,3 juta penderita di 2030 nanti. Hal yang sama juga disampaikan oleh Badan Federasi Diabetes Internasional (IDF) pada tahun 2009, memprediksi kenaikan jumlah penderita DM dari 7 juta (2009) menjadi 12 juta penderita tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan kedua badan organisasi kesehatan menunjukkan terdapat peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2030 (Depkes, 2009).

Kondisi hiperglikemi yang tidak terkontrol dapat menjadi penyebab gangguan dan kerusakan pada sistem tubuh yang nantinya dapat menimbulkan komplikasi, seperti

komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Maka dari itu, penting dilakukan monitoring kadar glukosa pada pasien DM tipe 2 secara rutin (International Diabetes Federation, 2017). Penyakit DM merupakan suatu kondisi yang dianggap sebagai inflamasi sub klinis. Inflamasi telah dibuktikan sebagai salah satu parameter pada pasien DM. Pasien DM tipe 2 tanpa *aterosklerosis* didapatkan mempunyai tingkat peradangan fase akut yang lebih besar jika dibandingkan dengan orang-orang sehat (Sylvia, 2015).

Sebagai langkah awal untuk mengetahui risiko komplikasi DM, salah satunya adalah pemeriksaan hemoglobin A1c (HbA1c). Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan untuk memantau kondisi pasien DM. HbA1c adalah pemeriksaan tunggal yang baik untuk melihat resiko terhadap gangguan dan kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh kondisi hiperglikemia. Nilai HbA1c yang disarankan dan menjadi nilai target dalam pengendalian DM adalah $<7\%$, semakin tinggi nilai HbA1c maka akan semakin tinggi pula risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada DM. American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan nilai HbA1c yang baik dan dikatakan terkendali jika nilainya berada $<7\%$ dan tidak terkendali $\geq 7\%$ (Emi *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian menyatakan bahwa DM yang tidak terkendali akan menyebabkan terjadinya komplikasi. Semakin tinggi nilai HbA1c, maka akan semakin tinggi pula kemungkinan terjadinya komplikasi (Madjid dan Fatemi, 2013). HbA1c merupakan parameter yang akurat untuk mengetahui kadar glukosa darah, karena glukosa dalam aliran darah secara alami berikatan pada hemoglobin. Jumlah glukosa yang berikatan dengan protein berbanding lurus dengan jumlah glukosa yang terdapat pada tubuh. Sel darah merah (eritrosit) yang terdapat dalam tubuh manusia mempunyai masa hidup selama 8-12 minggu sebelum mengalami lisis, sehingga pemeriksaan HbA1c dapat digunakan untuk menilai kadar glukosa darah rata-rata selama jangka waktu 3 bulan atau mengikuti masa hidup dari sel darah merah tersebut (Eyth dan Naik, 2021).

Selain HbA1c, terdapat pemeriksaan lain yang tidak kalah penting yaitu pemeriksaan hematologi. Sebagian besar pasien DM tidak menyadari akan pentingnya pemeriksaan tersebut. Pemeriksaan hematologi penting karena parameter yang diperoleh dapat memberikan gambaran tentang perubahan yang terjadi pada indeks hematologi seperti sel darah putih (leukosit), sel darah merah (eritrosit), sel trombosit (platelet) dan

parameter lainnya (Demirtas *et al.*, 2015). Jumlah sel leukosit terkait dengan berbagai komponen sindrom metabolik dan inflamasi subklinis dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular pada pasien gangguan toleransi glukosa darah (Ohsitha *et al.*, 2004). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tong *et al.* (2004) prevalensi komplikasi makrovaskular telah terbukti berkorelasi positif dengan peningkatan jumlah leukosit pada pasien dengan DM tipe 2. Leukosit merupakan biomarker inflamasi yang tepat pada penyakit kardiovaskular serta DM tipe 2 dan komplikasinya. Leukosit diaktifkan oleh produk akhir glikasi lanjut, *angiotensin II* dan stres oksidatif yang diinduksikan oleh hiperglikemia (Demirtas *et al.*, 2015).

Pemeriksaan hitung jumlah leukosit merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan sebagai penanda klasik proses inflamasi (Tong *et al.*, 2004). Saat ini, NLR atau *neutrophil lymphocyte ratio* telah menjadi parameter baru inflamasi yang penting untuk menilai adanya inflamasi kronik pada tubuh. Nilai NLR didapatkan dengan membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit. Berdasarkan pandangan patofisiologi, neutrofil menggambarkan sistem imun nonspesifik yang menginisiasi respons tubuh akibat inflamasi, sedangkan limfosit menggambarkan komponen protektif akibat inflamasi (Moursy *et al.*, 2015). Kondisi inflamasi kronik menyebabkan peningkatan nilai neutrofil dan penurunan nilai limfosit (Lou *et al.*, 2015). NLR menjadi parameter penting pada inflamasi sistemik dan sebagai indikator peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien dengan gangguan sindrom metabolik. Selain itu, peningkatan NLR juga memiliki kaitan dengan pasien DM tipe 2 (Sefil *et al.*, 2014). Beberapa penelitian terakhir menunjukkan jika kondisi neutrofilia dan limfopenia relatif terbukti menjadi prediktor independen kematian pada pasien dengan penyakit gagal jantung akut (Arruda *et al.*, 2009).

Nilai NLR normal pada orang dewasa, *non-geriatri* dan dalam kesehatan yang baik adalah antara 1-3 (Josh, 2019). NLR juga telah digunakan sebagai parameter baru untuk menentukan inflamasi yang terjadi pada pasien dengan gangguan jantung dan non-jantung (Tamhane *et al.*, 2008). Kondisi inflamasi yang terjadi secara kronik akan meningkatkan hipersekresi *sitokin proinflamasi*, seperti IL-6 dan TNF- α yang menyebabkan tingginya nilai neutrofil (Lou *et al.*, 2015). Nilai limfosit yang rendah relatif terbukti menyebabkan penyakit jantung koroner secara *independen* pada pasien

dengan DM tipe 2. Pasien dengan DM tipe 2 juga telah terbukti memiliki *proliferasi* limfosit yang tidak mencukupi karena ekspresi reseptor *interleukin-2* yang rendah (Chang dan Shaio, 1995). Selain itu, *katekolamin*, *kortisol* dan mediator proinflamasi yang meningkat pada kondisi inflamasi kronik akan berikatan dengan reseptor yang terdapat pada permukaan limfosit dan akan menyebabkan *apoptosis* limfosit sehingga mengakibatkan terjadinya limfopenia (Zahorec, 2001).

NLR adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi inflamasi secara langsung dan komplikasi terkait DM pada pasien. Selain itu, NLR merupakan salah satu pemeriksaan rutin dengan harga yang lebih murah jika dibandingkan dengan parameter penanda inflamasi yang lain seperti CRP, IL-6, TNF- α dan PCT (Moursy *et al.*, 2015). Korelasi positif antara kadar HbA1c dan WBC pada pasien dengan DM tipe 2 dilaporkan dalam sebuah penelitian yang mengelompokkan pasien menurut kadar leukosit dan jumlah komponen sindrom metabolik (Tsai *et al.*, 2007). Jumlah sel leukosit dan NLR ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan kadar HbA1c $\geq 7\%$ (DM tidak terkontrol), dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar HbA1c $< 7\%$ (DM terkontrol). Data tersebut menunjukkan bahwa hiperglikemia memiliki kaitan dengan peningkatan NLR (Sefil *et al.*, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Khodabandehlou *et al* (1998) menunjukkan terdapat penurunan nilai limfosit dan peningkatan nilai neutrofil pada pasien dengan DM yang tidak terkontrol. Maka dari itu, NLR dapat digunakan sebagai prediktor yang lebih efektif untuk kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan jumlah leukosit atau neutrofil (Azab *et al.*, 2010). NLR dapat digunakan sebagai parameter penanda komplikasi DM selama terapi. Peningkatan kontrol glikemik HbA1c yang buruk pada pasien DM tipe 2 juga dapat meningkatkan nilai NLR (Lou *et al.*, 2015).

HbA1c biasanya tidak memprediksi inflamasi yang sedang berlangsung dan komplikasi terkait DM, sehingga NLR merupakan pemeriksaan yang lebih tepat untuk mendeteksi inflamasi dan komplikasi pada pasien DM (Hussain *et al.*, 2017). Pemeriksaan NLR harus direkomendasikan pada pasien DM dalam pengaturan klinis rutin untuk memonitoring kondisi pasien. Pemeriksaan NLR dapat digunakan sebagai salah satu kontrol glikemik selain HbA1c dan sebagai salah satu indikator untuk memprediksi komplikasi pada pasien DM, sehingga tindakan efektif dan preventif dapat

diambil jauh-jauh hari untuk mencegah terjadinya komplikasi pada masa yang akan datang.

Berdasarkan uraian yang telah disampaikan, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan NLR antara kelompok DM terkontrol dibanding kelompok DM tidak terkontrol. Selain itu, apakah terdapat hubungan nilai HbA1c dengan NLR dalam pemeriksaan rutin penderita DM. Hipotesis yang ingin diuji adalah kelompok DM tidak terkontrol memberikan NLR yang lebih tinggi dibanding kelompok DM terkontrol dan terdapat hubungan positif antara HbA1c dengan NLR pada penderita DM.

