

HALAMAN PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

**PERBEDAAN NILAI NLR PADA PENDERITA DIABETES MELITUS
TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL**

Disusun Oleh:
YAZID AZHARI UTAMA
20150310123

Telah disetujui dan diseminarkan pada 7 Januari 2019

Dosen Pembimbing

Dosen Penguji



dr. Suryanto, Sp.PK
NIK : 19631202199511 173 016

dr. Adang M Gugun, M.Kes, Sp.PK
NIK: 19690118190904 173 034

Mengetahui,

Kaprodi Pendidikan Dokter

Dekan

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta




Dr. Iri Sri Sundari, M.Kes
NIK: 19670513199609 173 019




Dr. dr. Wiwik Kusumawati, M.Kes
NIK: 19660527199609 173 018

**The Difference in NLR Values between Patients with Controlled and Uncontrolled
Type 2 Diabetes Mellitus**

Yazid Azhari Utama¹, Suryanto²
Medical Faculty Muhammadiyah University of Yogyakarta

ABSTRACT

Background: *Leukocytosis is thought to be directly associated with the pathogenesis of atherosclerosis and metabolic syndrome. Increased Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) has proven its prognostic value in cardiovascular disease, infections, inflammatory diseases and in several types of cancers in type-2 diabetes mellitus (T2DM). The aim of the present study was to assess the relationship between NLR and different level of glycemic control in T2DM.*

Method: *An observational analytical method through a cross sectional approach was conducted at RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta from September 2017 to September 2017, in which 40 T2DM patients were divided into two groups. Patients in group A with HbA1c levels $\leq 7\%$ (controlled T2DM), and group B with HbA1c levels $> 7\%$ (uncontrolled T2DM).*

Results: *A total of 53 patients with T2DM were analysed. NLR values counts were significantly higher in group B compared with group A. NLR had positive correlation with uncontrolled T2DM*

Conclusion: *Increased NLR values is associated with HbA1c and poor glycemic control in patients of T2DM. It can be used as a disease monitoring tool during the follow up of diabetic patients.*

Keywords: *NLR, Diabetes Melitus tipe 2, HbA1c.*

¹Student of Medical Faculty Muhammadiyah University of Yogyakarta

²Lectur Departement of Clinical Pathology Muhammadiyah University of Yogyakarta

Perbedaan Nilai NLR pada Penderita Diabetes Melitus

Tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol

Yazid Azhari Utama¹, Suryanto²
Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

INTISARI

Latar Belakang: Leukositosis memiliki asosiasi dengan patogenesis dari aterosklerosis dan sindroma metabolic. Peningkatan Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) telah terbukti sebagai salah satu marker dalam memprediksi terjadinya penyakit kardiovaskuler, infeksi, inflamasi, dan beberapa tipe kanker pada penderita DM Tipe 2. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya perbedaan nilai NLR pada penderita DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Metode: Metode penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan desain *cross sectional* dilakukan di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dari September 2015 hingga Agustus 2017, yang mana terdapat 40 pasien yang dibagi menjadi dua kelompok. Pasien kelompok A dengan kadar HbA1c $\leq 7\%$ (DM Tipe 2 terkontrol) dan kelompok B dengan kadar HbA1c $> 7\%$ (DM Tipe 2 tidak terkontrol).

Hasil: Sebanyak 40 pasien dengan DM Tipe 2 telah dianalisis. Nilai NLR telah dihitung lebih tinggi pada kelompok B dibandingkan dengan kelompok A. Nilai NLR memiliki korelasi positif dengan DM Tipe 2 tidak terkontrol.

Kesimpulan: Peningkatan nilai NLR memiliki asosiasi dengan kadar HbA1c dan kadar glukosa darah yang tidak terkontrol pada pasien DM Tipe 2. Hal ini dapat digunakan sebagai alat monitoring penyakit dalam menindak lanjuti pasien DM Tipe 2.

Kata Kunci : NLR, Diabetes Melitus tipe 2, HbA1c.

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Dosen Bagian Departemen Patologi Klinik Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) memperkirakan 422 juta manusia di dunia dengan usia lebih dari 18 tahun mengidap Diabetes Melitus di tahun 2014. Prevalensi tertinggi terjadi di Asia Tenggara dan regio Pasifik Barat yang terhitung sekitar setengah dari kasus diabetes di dunia. Asia Tenggara memiliki prevalensi sebesar 8,6% dengan jumlah kasus sebanyak 96 juta. Menurut IDF prevalensi Diabetes usia dewasa di Indonesia ialah 6,7%, dimana terdapat lebih dari 10.276.100 kasus yang terjadi di Indonesia pada tahun 2017.

WHO mengingatkan prevalensi diabetes di Indonesia berpotensi mengalami kenaikan drastis dari 8,4 juta orang pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta penderita di 2030 nanti. Demikian juga halnya dengan IDF pada tahun 2009, memperkirakan kenaikan jumlah penyandang diabetes melitus dari 9,1 juta tahun 2014 menjadi 14,1 juta tahun 2035. (Perhimpunan Endokrinologi Indonesia, 2015). Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter tertinggi terdapat di Daerah Istimewa Yogyakarta (2,6%), DKI Jakarta (2,5%), Sulawesi Utara (2,4%) dan Kalimantan Timur (2,3%). (RISKESDAS, 2013).

DM adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut dari sekresi insulin. Gejala yang dikeluhkan pada penderita DM yaitu polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan dan kesemutan. (Buraerah, 2010). Diabetes Melitus Tipe 2 (DM Tipe 2) adalah salah satu komponen dari sindrom metabolik, yang mana termasuk intoleransi glukosa, hipertensi, obesitas dan dislipidemia. (Sefil, *et al*, 2014).

Peningkatan sel darah putih adalah marker inflamasi konvensional yang berkaitan dengan beberapa faktor risiko penyakit kardiovaskuler, diabetes, dan sekuelnya. (Chittawar, *et al*, 2018). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) adalah marker esensial dari inflamasi sistemik dan merupakan indikator meningkatnya kejadian penyakit kardiovaskuler pada pasien dengan sindrom metabolik (Sefil, *et al*, 2014). NLR memiliki beberapa keuntungan dibanding dengan marker inflamasi lainnya yaitu karena murah, reliabilitas, dan deteksi laboratorium yang mudah. Terlebih, NLR dapat digunakan sebagai skrining populasi penyakit, dan monitoring obat dalam skala

luas. Meskipun pasien dengan peningkatan NLR dan *Total lymphocyte count* (TLC) normal, dapat meningkatkan resiko penyakit yang berkaitan dengan aterosklerosis (Hussain *et al*, 2017). Terlepas dari hitung jenis leukosit, terdapat marker inflamasi lain seperti Interleukin (IL)-1, IL6, IL8, *Transforming Growth Factor* (TGF) β 1, *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α yang berkaitan dengan kerusakan organ pada penderita diabetes. Marker tersebut memiliki keterbatasan yakni ketersediaan yang tidak banyak pada praktik klinik, ditambah dengan harga yang relatif mahal (Chittawar, *et al*, 2018).

HbA1c merupakan salah satu tes yang tersedia dan direkomendasikan oleh dokter untuk mengukur kadar glukosa pada penderita DM Tipe 2 selama 2-3 bulan. HbA1c juga mampu untuk mengukur tingkat keparahan hiperglikemi dan dipertimbangkan untuk menjadi biomarker dari faktor risiko untuk pasien diabetes berkaitan dengan komplikasi makro dan mikrovaskuler. Bagaimanapun, HbA1c tidak mampu memprediksi terjadinya inflamasi pada pasien DM Tipe 2 yang lebih tepat dilakukan tes NLR. (Hussain, *et al*, 2017).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan nilai NLR pada

penderita DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Perbandingan NLR dilakukan pada penderita DM Tipe 2 terkontrol dengan kadar HbA1c $\leq 7\%$, dan penderita DM Tipe 2 tidak terkontrol dengan kadar HbA1c $>7\%$.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui perbedaan nilai NLR pada penderita DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien DM Tipe 2 di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta yang berjumlah 40 orang dan sampel dalam penelitian ini menggunakan total sampling dari seluruh populasi. Sampel yang dimaksud adalah data rekam medis pasien RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dalam jangka waktu bulan September 2015 hingga Agustus 2017.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Deskripsi pasien DM tipe 2 berdasarkan jenis kelamin.

Jenis Kelamin	DM tipe 2 terkontrol	DM tipe 2 tidak terkontrol	Total
Laki-laki	11	7	18 (45%)
Perempuan	9	13	22 (55%)
Total	20	20	

Berdasarkan tabel 7 terlihat bahwa subjek 22 sampel 55% dari seluruh sampel penderita DM tipe 2 pada penelitian dengan jenis kelamin perempuan merupakan proporsi sampel lebih tinggi, yaitu sebanyak 22 sampel (45%) dari seluruh sampel penelitian. Adapun proporsi sampel dengan jenis kelamin laki-laki adalah sebanyak 18 sampel (45%).

Tabel 2. Deskripsi kadar HbA1c pada pasien DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol

	Minimum	Maksimum	Rerata	SD
Terkontrol	4,30	7,00	6,06	0,73274
Tidak terkontrol	7,10	13,50	8,63	1,68503

Data tersebut menunjukkan sejumlah 20 pasien dengan kadar HbA1c $\leq 7,0$ % (terkontrol) dan 20 pasien dengan kadar HbA1c $>7,0$ % (tidak terkontrol). Distribusi kadar HbA1c pada variabel terkontrol dengan nilai minimum 4,30, nilai maksimum 7,00, nilai rerata 6,06, standar deviasi 0,73274. Distribusi kadar HbA1c pada variabel tidak terkontrol dengan nilai minimum 7,10, nilai maksimum 13,50, nilai rerata 8,63, dan standar deviasi 1,68503.

Tabel 3. Deskripsi nilai NLR pada pasien DM tipe 2

Nilai NLR	
	Prosentase (%)
Normal	60 %
Meningkat	40 %
Total	100 %

Tabel 4. Distribusi nilai NLR pada pasien DM tipe 2

	Min	Maksimum	Rerata	SD
Terkontrol	1,12	8,44	3,33	2,16443
Tidak Terkontrol	1,66	17,80	5,97	4,13876

Pada penelitian ini ditemukan sejumlah 24 pasien dengan nilai NLR normal dan 16 pasien dengan nilai NLR tinggi. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat 40% sampel yang memiliki risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler. Distribusi nilai NLR pada variabel terkontrol

dengan nilai minimum 1,12, nilai maksimum 8,44, nilai rerata 3,33 dan standar deviasi 2,16443. Distribusi nilai NLR pada variabel tidak terkontrol dengan nilai minimum 1,66, nilai maksimum 17,80, nilai rerata 5,97, dan standar deviasi 4,13876.

Tabel 5. Deskripsi nilai NLR dan HbA1c pada penderita DM Tipe 2.

HbA1c	NLR		
	Normal	Tinggi	Total (%)
Baik	16	4	20 (50 %)
Buruk	7	7	14 (35%)
Sangat buruk	1	5	6 (15%)
Total	24	16	

Berdasarkan penelitian tersebut, dari 40 sampel ditemukan 20 sampel dengan HbA1c yang tergolong baik terbagi menjadi 16 sampel tergolong NLR normal dan 4 sampel tergolong NLR tinggi. Penelitian tersebut ditemukan 14 sampel dengan HbA1c tergolong buruk terbagi menjadi 7 sampel tergolong NLR normal dan 7 sampel tergolong NLR tinggi. Selanjutnya, ditemukan 6 sampel dengan kategori HbA1c sangat buruk terbagi menjadi 1 sampel dengan NLR normal dan 5 sampel dengan NLR tinggi. Hasil tersebut dapat

disimpulkan bahwa prosentase nilai NLR tinggi pada kategori baik 20%, kategori buruk 50%, dan kategori sangat buruk 83,33%. Prosentase NLR normal kategori baik adalah 80%, kategori buruk 50%, dan kategori sangat buruk 16,67%.

Pada analisis normalitas digunakan uji Shapiro-Wilk karena sampel penelitian kurang dari 50. Didapatkan hasil signifikansi NLR pada pasien DM Tipe 2 terkontrol $p=0,000$ yang memiliki interpretasi tidak normal dan signifikansi nilai NLR pada

pasien DM Tipe 2 tidak terkontrol $p=0,002$ yang memiliki interpretasi tidak normal. Dikarenakan distribusi kedua data variabel tidak normal, maka digunakan uji perbedaan Mann-Whitney diperoleh $p=0,004$ (signifikan). Berdasarkan hasil analisis di atas, maka hipotesis H_1 diterima dan H_0 ditolak yang artinya terdapat perbedaan nilai NLR pada pasien DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui dari 40 sampel pasien DM Tipe 2 terkontrol, terbagi menjadi 20 pasien DM Tipe 2 terkontrol dan 20 pasien DM Tipe 2 tidak terkontrol. Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, terdapat 18 sampel laki-laki (45%) dan 22 sampel perempuan (55%). Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien perempuan lebih banyak mengidap penyakit DM Tipe 2 dibanding laki-laki. Menurut Jelantik dan Haryati (2012), jumlah lemak pada laki-laki dewasa rata-rata berkisar antara 15-20% dari berat badan total dan pada perempuan sekitar 20-25%. Peningkatan kadar lipid pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki, sehingga faktor risiko terjadinya DM Tipe 2 pada perempuan 3-7 kali lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki yaitu 2-3 kali.

Karakteristik kadar HbA1c pada penelitian ini menunjukkan sejumlah 20 pasien dengan kadar HbA1c $\leq 7,0$ % dan 20 pasien dengan kadar HbA1c $>7,0$ %. Pada penelitian ini terdapat kadar rata-rata HbA1c yaitu 7,3435, standar deviasi 1,82713, nilai maksimum 13,50 dan nilai minimum 4,30.

Karakteristik nilai NLR pada penelitian ini ditemukan sejumlah 24 pasien (60%) dengan nilai NLR normal dan 16 pasien (40%) dengan nilai NLR tinggi. Pada penelitian ini terdapat nilai rata-rata NLR yaitu 4,6518, standar deviasi 3,52370, nilai maksimum yaitu 17,80 dan nilai minimum 1,12.

Berdasarkan penelitian tersebut, dari 40 sampel ditemukan 20 sampel dengan HbA1c yang tergolong baik terbagi menjadi 16 sampel tergolong NLR normal dan 4 sampel tergolong NLR tinggi. Penelitian tersebut ditemukan 14 sampel dengan HbA1c tergolong buruk terbagi menjadi 7 sampel tergolong NLR normal dan 7 sampel tergolong NLR tinggi. Selanjutnya, ditemukan 6 sampel dengan kategori HbA1c sangat buruk terbagi menjadi 1 sampel dengan NLR normal dan 5 sampel dengan NLR tinggi. Hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa prosentase nilai NLR tinggi pada kategori baik 20%, kategori

buruk 50%, dan kategori sangat buruk 83,33%. Prosentase NLR normal kategori baik adalah 80%, kategori buruk 50%, dan kategori sangat buruk 16,67%. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Mazhar Hussain et al (2017) yang menunjukkan prosentase nilai NLR yang lebih tinggi pada kategori sangat buruk dibanding dengan kategori baik maupun kategori buruk. Hal tersebut menandakan bahwa terdapat korelasi yang kuat antara HbA1c dengan NLR

Berdasarkan hasil uji hipotesis perbedaan nilai NLR pada penderita DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol Berdasarkan hasil analisis di atas, maka hipotesis H1 diterima dan H0 ditolak yang artinya terdapat perbedaan nilai NLR pada pasien DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Sefil *et al* (2014), yang menunjukkan terdapat perbedaan nilai NLR pada penderita DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Hasil penelitian tersebut adalah nilai NLR pada penderita DM Tipe 2 tidak terkontrol lebih tinggi daripada penderita DM Tipe 2 terkontrol. Pada penelitian tersebut terdapat korelasi positif antara kadar HbA1c dengan nilai NLR.

HbA1c merupakan indikator pengaturan glukosa dan peningkatan HbA1c berkaitan dengan peningkatan risiko komplikasi kardiovaskuler pada pasien DM Tipe 2. Leukosit memegang peranan penting pada penumpukan kolesterol, disfungsi endotel dan aterogenesis. Selain itu, terdapat hubungan antara inflamasi subklinis kronis dan resistensi insulin, sindroma metabolik serta aterosklerosis. Kerusakan vaskuler yang disebabkan sel endotel dapat dipengaruhi hiperglikemi, peningkatan asam lemak bebas, lipoprotein, hipertensi dan diabetes mellitus. Hiperglikemi kronis juga meningkatkan molekul oksigen reaktif terhadap neutrofil, sehingga mampu mempengaruhi nilai NLR. Berdasarkan uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi kadar HbA1c, semakin tinggi pula nilai NLR atau dengan kata lain nilai NLR akan lebih tinggi pada penderita DM Tipe 2 tidak terkontrol daripada penderita DM Tipe 2 terkontrol.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan pada bab sebelumnya maka dapat diambil kesimpulan bahwa:

1. Penelitian ini melibatkan 40 rekam medis pasien DM Tipe 2 terdiri dari 20 pasien DM Tipe 2 terkontrol ($HbA1c \leq$

7,0%) dan 20 pasien DM Tipe 2 tidak terkontrol (HbA1c >7,0%).

2. Karakteristik berdasarkan jenis kelamin, penyakit DM Tipe 2 lebih banyak didapatkan pada pasien perempuan daripada laki-laki.
3. Karakteristik nilai NLR dari 40 sampel lebih banyak sampel dengan nilai NLR normal daripada nilai NLR tinggi.
4. Karakteristik nilai NLR dengan HbA1c pada kriteria pengendalian DM Tipe 2 menunjukkan bahwa nilai prosentase NLR tinggi lebih banyak pada kategori sangat buruk dibandingkan dengan kategori baik maupun buruk.
5. Hasil dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan yang signifikan nilai NLR pada penderita DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

SARAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti memberikan beberapa saran untuk penelitian selanjutnya sebagai berikut:

1. Bagi peneliti selanjutnya diharapkan untuk melakukan tingkat penelitian yang lebih tinggi dengan cakupan wilayah yang lebih luas agar mampu memperbanyak sampel, sehingga didapatkan informasi yang lebih

merepresentasikan variable yang diujikan.

2. Bagi peneliti selanjutnya disarankan untuk meneliti *baseline characteristic* dari DM Tipe 2 agar dapat dilakukan pemetaan sampel yang lebih mendalam.
3. Nilai NLR dapat digunakan untuk mengendalikan tingkat keparahan hiperglikemi pada pasien DM Tipe 2 serta lebih efisien dalam segi biaya, selain itu nilai NLR dapat digunakan untuk memprediksi risiko komplikasi diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. (2017). Standards of medical care in diabetes-2015. *The Journal Of Clinical And Applied Research And Education*, Vol.40, Sup.1
- Buraerah, Hakim. Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan,. *Jurnal Ilmiah Nasional*;2010 [cited 2010 feb 17].
- Chittawar S, Dutta D, Qureshi Z, Surana V, Khandare S, Dubey TN. Neutrophil-lymphocyte ratio is a novel reliable predictor of nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease in Indians with type-2

- diabetes. *Indian J Endocr Metab* 2017;21:864-70.
- Fatih Sefil, Kemal Turker Ulutas. Recep Dokuyucu , Ahmet Taner Sumbul, Erhan Yengil, Abdullah Erman Yagiz, Erkan Yula, Ihsan Ustun and Cumali Gokce. *Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus*. 2014, Vol. 42(2) 581–588. *Journal of International Medical Research*
- Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in Type2 diabetic patients. *Pak J Med Sci*. 2017;33(6):1366-137.
- International Diabetes Federation (2017). Diakses dari <https://www.idf.org/our-network/regions-members/south-east-asia/welcome.html><https://www.idf.org/our-network/regions-members/south-east-asia/welcome.html>
- James, NMD. (2011). *Managing Diabetes with blood glucose control*.
- PERKENI. (2015). *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta:PERKENI
- Riskesdas (2013). *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2013*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI
- World Health Organization (2016). *Global Report on Diabetes*. Geneva: diakses dari (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html)