

## HUBUNGAN KADAR HbA1c DAN LAMANYA DIABETES DENGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DARAH PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI POLIKLINIK ENDOKRIN DAN DIABETES RSUP PROF. DR. I.G.N.G. NGOERAH DENPASAR

Sarah Levina Kartadinata<sup>1</sup>, I Made Pande Dwipayana<sup>2</sup>, Made Ratna Saraswati<sup>2</sup>, Ni Made Renny Anggreni Rena<sup>2</sup>

1. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
2. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
e-mail: sarahlevinaa@student.unud.ac.id

### ABSTRAK

Penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) mengalami kondisi inflamasi kronis yang apabila tidak terkontrol dengan baik, risiko terjadi komplikasi akan meningkat. Kondisi inflamasi tersebut dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, diantaranya kadar glikemik, serta durasi menderita DM. Salah satu parameter kendali glikemik yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan HbA1c. Literatur menunjukkan bahwa rasio neutrofil limfosit darah dianggap sebagai salah satu parameter inflamasi dalam tubuh. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara HbA1c dan lamanya diabetes dengan rasio neutrofil limfosit darah pada pasien DMT2. Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik potong lintang pendekatan dengan tehnik consecutive sampling. Penelitian ini dilaksanakan di Poliklinik Endokrin RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar dengan tujuan mengetahui hubungan antara HbA1c, lamanya DM dengan rasio neutrofil limfosit darah. Data yang dikumpulkan kemudian dianalisis secara analitik menggunakan SPSS versi 26. Hasil analisis uji Chi square menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara HbA1c dengan rasio neutrofil limfosit darah ( $p < 0,001$ ) dan uji Kruskal- wallis menunjukkan lamanya DMT2 dengan rasio neutrofil limfosit darah ( $p = 0,000$ ). Berdasarkan dari hasil penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara HbA1c dan lamanya diabetes dengan rasio neutrofil limfosit darah pada pasien DMT2 di Poliklinik Endokrin dan Diabetes RSUP Prof Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar 2022.

**Kata kunci :** *HbA1c, Lamanya Diabetes, Rasio Neutrofil Limfosit Darah*

### ABSTRACT

Patients with diabetes mellitus have a condition of chronic inflammation, and if it is poorly controlled, the risk of complications will increase. Inflammation can be affected by various factors, among them are glycemic level and duration of diabetes. One of the most used parameters for glycemic control is through HbA1c test. Recent studies showed that neutrophile lymphocyte ratio contribute as one of inflammatory parameters in the body. This study was conducted to determine relationship between HbA1c and duration of diabetes with neutrophile lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. This research used analytic observational cross-sectional approach with consecutive sampling method. This research is done at Endocrine and Diabetes Polyclinic at RSUP Prof. Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar with the purpose of knowing the relationship between HbA1c, duration of diabetes, and the neutrophile lymphocyte ratio. The data will then be analyzed using SPSS version 26. The results of correlation analysis with Chi square test showed significant relationship between HbA1c with neutrophile lymphocyte ratio ( $p < 0.001$ ) and Kruskal- wallis test showed that duration of diabetes mellitus type 2 with neutrophile lymphocyte ratio ( $p = 0.000$ ). Based on the results of the study, it can be concluded that there was a relationship between HbA1c and duration of diabetes with neutrophile lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus in Polyclinic of Endocrine and Diabetes RSUP Prof Dr. I.G.N.G Ngoerah Denpasar 2022.

**Keywords :** *HbA1c, Duration of Diabetes, Neutrophile Lymphocyte Ratio*

## PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronik berupa peningkatan glukosa darah yang persisten (hiperglikemia). Hal ini disebabkan akibat insulin yang diproduksi di pankreas berkurang atau kondisi dimana tubuh tidak bisa memakai insulin yang diproduksi secara efektif sehingga terjadi hiperglikemia.<sup>1</sup> Insulin adalah hormon yang memfasilitasi proses transpor glukosa yang nantinya berfungsi sebagai sumber energi dari sel tubuh, terutama sel otot rangka.<sup>2</sup>

Sampai saat ini, DM masih menjadi salah satu penyebab dari kematian terbanyak di seluruh dunia. Untuk di Indonesia sendiri, jumlah penderita DM tergolong tinggi, yaitu pada tahun 2013 mencapai 6,9% dan pada tahun 2018 mencapai 8,5%. Kenaikan sebesar 1,6% dapat dilihat dari data tersebut. Prevalensi tersebut diperkirakan akan terus meningkat seiring tahun.<sup>3</sup> DM sendiri dapat dikelompokkan menjadi beberapa kategori, diantaranya adalah DMT1, DMT2, DM Gestasional, dan jenis diabetes akibat penyebab lain. Prevalensi kasus DMT2 sendiri mencapai sebesar 90% dari seluruh penderita DM seluruh dunia.<sup>4</sup>

Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) terjadi akibat ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi insulin (defisiensi insulin) atau memiliki sel tubuh yang tidak mampu mengelola insulin (resistensi insulin).<sup>5</sup> Biasanya, individu dengan DMT2 memiliki defisiensi insulin yang relatif, berbeda dengan tipe 1 yang absolut. DMT2 seringkali tidak dapat terdiagnosis akibat progresivitas hiperglikemi dari DMT2 secara bertahap. Pada tahap awal, kondisi yang tergolong tidak berat mengakibatkan banyak penderita tidak menyadari akan keadaan badannya.<sup>4</sup>

Meskipun menjadi salah satu penyebab kematian tertinggi, DM seringkali dikenal dengan sebutan *the silent killer*. Hal ini disebabkan oleh komplikasi yang terjadi dapat menyerang ke seluruh tubuh dan menimbulkan berbagai macam penyakit apabila tidak dikendalikan dengan baik.<sup>6</sup> Komplikasi kronis DM digolongkan menjadi komplikasi yang mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi mikrovaskuler berupa kondisi nefropati diabetik, retinopati diabetik, dan neuropati perifer. Komplikasi makrovaskuler berupa penyakit jantung koroner, stroke, dan atherosclerosis.<sup>7</sup>

Selain menyebabkan kelainan pada sistem metabolik, kondisi hiperglikemi yang berkepanjangan juga akan menyebabkan inflamasi yang berkepanjangan dan imunodefisiensi.<sup>8</sup> Pada kondisi hiperglikemia, akan terjadi reaksi glikasi, proses auto-oksidasi yang akan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen. Peningkatan radikal bebas oksigen akan mengakibatkan jaringan menjadi rentan terhadap stres oksidatif dan meningkatkan resistensi insulin, serta kematian sel yang rentan, salah satunya adalah limfosit sehingga terjadi penurunan jumlah limfosit.<sup>9</sup> Selain itu, kondisi ini juga mengakibatkan hipersekresi dari faktor-faktor inflamasi, sehingga neutrofil, yang bertindak sebagai pertahanan pertama sel akan mengalami peningkatan

jumlah, disertai dengan penurunan aktivitas fungsional neutrofil. Penurunan sistem imun alami dan adaptif ini akan membuat penderita DM rentan terhadap infeksi, sehingga kematian terjadi akibat komplikasi.<sup>10</sup>

Salah satu parameter untuk menilai suatu proses inflamasi adalah rasio neutrofil limfosit. Rasio neutrofil limfosit adalah angka yang dikalkulasikan sebagai rasio absolut hitung neutrofil dan limfosit. Rasio neutrofil limfosit seringkali dianggap sebagai marker inflamasi untuk melihat keparahan penyakit. Rasio neutrofil limfosit dianggap sebagai marker yang superior karena stabilitas dan kepekaan yang tinggi. Sehingga penyakit – penyakit yang menyebabkan inflamasi sejatinya dapat meningkatkan rasio neutrofil limfosit. Beberapa penelitian menyebutkan faktor-faktor inflamasi seperti kontrol glikemik, durasi dapat mempengaruhi rasio neutrofil limfosit pada penderita DM.<sup>11</sup> Rasio neutrofil limfosit berperan sebagai biomarker yang berhubungan dengan kontrol glikemik dimana pada pasien DMT2, dimana kenaikan pada rasio neutrofil limfosit berkaitan erat dengan perburukan prognosis DM.<sup>12</sup>

Kontrol glikemik dapat dilihat melalui beberapa pemeriksaan gula darah, salah satunya adalah pemeriksaan HbA1c. HbA1c merupakan ikatan molekul glukosa pada hemoglobin secara non-enzimatik melalui proses glikasi post translasi yang menyediakan informasi gula darah rata-rata dalam tiap individu saat dia terglykasi dengan hemoglobin. HbA1c dapat menggambarkan kadar gula darah dalam rentang 1 – 3 bulan karena usia sel darah merah yang terikat oleh molekul glukosa adalah 90-120 hari.<sup>13</sup> Pemeriksaan HbA1c memberikan pengukuran yang dapat diandalkan dalam kondisi hiperglikemia kronis dan berhubungan baik dengan resiko dari komplikasi jangka panjang diabetes, hingga sampai saat ini masih dianggap pemeriksaan pilihan untuk pasien DM yang melakukan kontrol glikemik.<sup>4</sup>

Durasi menderita DM dikaitkan dengan penurunan kemampuan dari sel beta untuk mensekresikan insulin akibat beban kerja sel beta pankreas yang tinggi sebagai kompensasi tubuh untuk menurunkan kadar gula darah dalam tubuh, sehingga semakin lama menderita DM, tubuh dianggap tidak sanggup mengimbangi peningkatan beban kerja, sehingga kontrol glikemik akan menjadi buruk.<sup>14</sup>

Penelitian ini menggunakan formulir pengumpulan data yang datanya akan diambil berdasarkan rekam medis dari pasien setelah mendapatkan *informed consent*. Selain itu, untuk mengetahui durasi pasti mengenai durasi menderita DM, peneliti melakukan wawancara langsung kepada pasien sehingga data yang didapat valid untuk digunakan.

## 1. BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan cross sectional untuk melihat hubungan antara HbA1c dan lamanya DM dengan rasio neutrofil limfosit darah pada penderita DMT2. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah faktor yang berpengaruh terhadap inflamasi dan karakteristik sampel berupa jenis kelamin, kadar HbA1c, durasi

menderita DM, dan rasio neutrofil limfosit darah. Penelitian ini dilaksanakan di Poliklinik Endokrin dan Diabetes RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar pada bulan Januari 2022 hingga sampel terpenuhi.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis DMT2 di Poliklinik Endokrin dan Diabetes RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar yang bersedia menjadi responden dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan total sampel berjumlah 112 subjek penelitian. Jumlah sampel minimal ini ditentukan menggunakan rumus korelatif kategorik- kategorik. Kriteria inklusi berupa pasien DMT2 yang melakukan pemeriksaan HbA1c maksimal 3 bulan dari pengambilan sampel dan kriteria inklusi berupa data rekam medis yang kurang lengkap dan pasien DMT2 yang sedang mengalami infeksi. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara consecutive sampling dan teknik analisis data yang dilakukan dalam penelitian ini adalah analisis univariat dan bivariat. Penelitian ini sudah dinyatakan layak secara etik untuk dilaksanakan.

### HASIL

#### Karakteristik Subjek Penelitian

Dalam penelitian ini, terdapat 124 subjek penelitian. Karakteristik subjek penelitian ditunjukkan pada **Tabel 1**. Pada penelitian ini, terdapat subjek berjenis kelamin laki-laki (n = 67; 54%) dan perempuan (n = 57; 46%). Pengelompokan berdasarkan kadar HbA1c pada penelitian ini sebagian besar tidak terkontrol (n = 95; 76,6%) dan sebagian kecil terkontrol baik (n = 29; 23,4%). Subjek penelitian juga diidentifikasi berdasarkan lamanya DM menjadi lima kategori, yaitu 0-5 tahun (n = 58; 46,8%), 6-10 tahun (n = 30; 24,2%); 11-15 tahun (n = 18; 14,5%), 16-20 tahun (n = 12; 9,7%), dan 21-25 tahun (n = 6; 4,8%). Subjek penelitian juga dikelompokkan berdasarkan rasio neutrofil limfosit darah menjadi 3 kategori, rendah (n = 0; 0%), normal (n = 32; 25,8%) dan tinggi (n = 92; 74,2%)

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki- laki	67	54
Perempuan	56	46
<b>Kadar HbA1c</b>		
Terkontrol Baik	29	23,4
Tidak Terkontrol	95	76,6
<b>Lamanya DM</b>		
0-5 tahun	58	46,8
6-10 tahun	30	24,2
11-15 tahun	18	14,5

16-20 tahun	12	9,7
21-25 tahun	6	4,8
<b>Rasio Neutrofil Limfosit Darah</b>		
Normal	32	25,8
Tinggi	92	74,2
<b>Total</b>	124	100

#### 3.2 Hubungan HbA1c dengan Rasio Neutrofil Limfosit Darah

Analisis data dengan uji chi square memperoleh nilai signifikansi dengan nilai  $p < 0,001$ , yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara HbA1c dan rasio neutrofil limfosit darah. Hal ini berarti bahwa ketika HbA1c meningkat, maka rasio neutrofil limfosit darah juga akan meningkat

**Tabel 2.** Hubungan HbA1c dengan Rasio Neutrofil Limfosit Darah (sab ini belum w ganti)

Kadar Rasio Neutrofil Limfosit Darah	Kadar HbA1c Terkontrol Baik		Kadar HbA1c Tidak Terkontrol		Total	Signifikansi
	n	%	n	%		
Rasio Neutrofil Limfosit Darah Normal	26	81,3	6	18,7	32	p<0,001
Rasio Neutrofil Limfosit Darah Tinggi	3	3,3	89	96,7	92	
Total	29	23,4	95	76,6	124	

#### 3.3 Hubungan Lamanya Diabetes dengan Rasio Neutrofil Limfosit Darah

Analisis data dengan uji Kruskal- wallis memperoleh nilai signifikansi dengan nilai  $p = 0,000$ , yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara lamanya DM dan rasio neutrofil limfosit darah. Hal ini berarti bahwa semakin lama orang tersebut menderita DM, maka rasio neutrofil limfosit darah akan meningkat.

**Tabel 3.** Hubungan Lamanya Diabetes dengan Rasio Neutrofil Limfosit Darah

Kadar Rasio Neutrofil Limfosit Darah	Menderita DM 0-5 tahun		Menderita DM 6-10 tahun		Menderita DM 11-15 tahun		Menderita DM 16-20 tahun		Menderita DM 21-25 tahun		Total	Signifikansi
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Rasio Neutrofil Limfosit Darah Normal	32	100%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	32	p= 0.000
Rasio Neutrofil Limfosit Darah Tinggi	26	28,3%	30	32,6%	18	19,6%	12	13%	6	6,5%	92	
Total	58	46,8%	30	24,2%	18	14,5%	12	9,7%	6	4,8%	124	

## 2. PEMBAHASAN

Kadar HbA1c dianggap sebagai pengukur kontrol glikemik jangka panjang pada penderita DMT2, dimana peningkatan HbA1c dihubungkan dengan meningkatnya risiko komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Risiko komplikasi yang meningkat menandakan inflamasi yang sedang terjadi dalam tubuh juga meningkat, dimana hal ini dapat dilihat dengan rasio neutrofil limfosit darah karena nilai rasio neutrofil limfosit darah merupakan indikasi dari inflamasi subklinis. Rasio neutrofil limfosit darah dapat melihat prognosis dari berbagai penyakit seperti infark miokard akut, stroke, dan gagal jantung, yang merupakan komplikasi kronis sistemik umum yang terjadi pada penderita DMT2.<sup>15</sup>

Durasi menderita penyakit juga dianggap berperan penting terhadap rasio neutrofil limfosit darah pada penderita DM. Pada penderita DM, sel beta pankreas butuh bekerja lebih dari biasanya untuk memproduksi insulin lebih untuk menurunkan kadar gula darah dalam tubuh. Kemampuan sel beta pankreas untuk memproduksi insulin akan menurun semakin lamanya menderita DM. Penurunan kemampuan ini akan mengakibatkan ketidakmampuan untuk mencukupi kebutuhan insulin tubuh, yang akan memicu kondisi hiperglikemia kronis.<sup>14</sup> Kondisi ini akan mengakibatkan keadaan peradangan subklinis pada penderita DM yang mencetus hipersekresi sitokin proinflamasi sehingga neutrofil meningkat, serta penurunan limfosit akibat apoptosis, yang berujung pada peningkatan rasio neutrofil limfosit darah.<sup>16</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Kontrol glikemik yang buruk dan durasi menderita DM semakin lama akan mengakibatkan peningkatan rasio neutrofil limfosit darah akibat inflamasi yang terjadi dalam gangguan metabolisme glukosa pada penderita DM, sehingga rasio neutrofil limfosit dapat digunakan sebagai pemeriksaan kontrol diabetes sebagai tambahan dari pemeriksaan kontrol glikemik.

Penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara faktor-faktor terkait dengan DMT2 dengan rasio neutrofil limfosit darah masih perlu ditinjau.

## DAFTAR PUSTAKA

- Petersmann A, Nauck M, Müller-Wieland D, dkk. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2018;126(7):406-410. doi:10.1055/a-0584-6223
- Röder P v, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e219-e219. doi:10.1038/emm.2016.6
- KEMENKES RI. CEGAH, CEGAH, dan CEGAH: Suara Dunia Perangi Diabetes. Published online December 10, 2018.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(January):S11-S24. doi:10.2337/dc17-S005
- Sapra A, Bhandari P. *Diabetes Mellitus*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Murea M, Ma L, Freedman BI. Genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes and diabetic vascular complications. *Review of Diabetic Studies*. 2012;9(1):6-22. doi:10.1900/RDS.2012.9.6
- Orban JC, van Obberghen E, Ichai C. Acute Complications of Diabetes. *Metabolic Disorders and Critically Ill Patients: From Pathophysiology to Treatment*. 2017;2016:341-363. doi:10.1007/978-3-319-64010-5\_15
- Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(7):27. doi:10.4103/2230-8210.94253
- Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016;24(5):547-553. doi:10.1016/j.jsps.2015.03.013
- Syaify A. Pengaruh Level HBA1C Terhadap Fungsi Fagositosis Neutrofil (PMN) pada Penderita Periodontitis Diabetika. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*. 2016;19(2):93. doi:10.22146/majkedgiind.9375
- Lou M, Luo P, Tang R, dkk. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients.

- BMC Endocr Disord. 2015;15:9. doi:10.1186/s12902-015-0002-9
12. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017;11:S127-S131. doi:10.1016/j.dsx.2016.12.021
  13. Chauhan N. Laboratory Diagnosis of HbA1c: A Review. *J Nanomed Res*. 2017;5(4). doi:10.15406/jnmr.2017.05.00120
  14. Hariani, Abd. Hady, Nuraeni Jalil, Surya Arya Putra. HUBUNGAN LAMA MENDERITA DAN KOMPLIKASI DM TERHADAP KUALITAS HIDUP PASIEN DM TIPE 2 DI WILAYAH PUSKESMAS BATUA KOTA MAKASSAR. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*. 2020;15(1):56-63. doi:10.35892/jikd.v15i1.330
  15. Yadav A, Lg NK. ORIGINAL ARTICLE Relationship of Subclinical Inflammatory Markers with Glycemic Status and Duration of Diabetes among Rural Indian Type 2 Diabetic Population D-Dimer And CRP As Biomarkers In COPD Patients: A Prospective Cohort View Project Species Identification of Candida by Fungichrome-1 Method View Project.; 2022. <https://www.researchgate.net/publication/358138079>
  16. Nurdin N, Kalma K, Hasnawati H, Nasir H. PROFIL NILAI Nutrophil Lymphocyte RATIO (NLR) PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE-2. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*. 2021;12(1):64. doi:10.32382/mak.v12i1.2070