

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Diabetes Mellitus Tipe 2**

###### **a. Definisi**

Diabetes Melitus (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, H, 2010)

Diabetes melitus (DM) mengacu pada kelompok gangguan metabolik umum yang memiliki fenotipe hiperglikemia. Beberapa tipe DM yang berbeda disebabkan oleh interaksi genetika dan faktor lingkungan yang kompleks. Berdasarkan etiologi DM, faktor yang berkontribusi terhadap hiperglikemia meliputi berkurangnya sekresi insulin, penurunan penggunaan glukosa, dan peningkatan produksi glukosa. Disregulasi metabolik yang terkait dengan DM menyebabkan perubahan patofisiologis sekunder pada beberapa sistem organ sehingga memberi beban luar biasa pada individu dengan diabetes dan sistem perawatan kesehatan. Dengan meningkatnya kejadian di seluruh dunia, DM kemungkinan akan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di masa depan (Powers AC, 2015).

Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemi akibat insensivitas sel terhadap insulin. Kadar insulin mungkin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Karena insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka DM tipe 2 dianggap sebagai non insulin dependent diabetes melitus (NIDDM). (Fatimah NR, 2015)

#### **b. Epidemiologi**

*International Diabetes Federation* (IDF) menyebutkan bahwa prevalensi Diabetes Melitus di dunia adalah 1,9% dan telah menjadikan DM sebagai penyebab kematian urutan ketujuh di dunia, sedangkan tahun 2012 angka kejadian DM di dunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus. (Fatimah R.N, 2015)

*World Health Organization* (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 7,0 juta tahun 2009 menjadi 12,0 juta tahun 2030. Meskipun terdapat perbedaan angka prevalensi, laporan keduanya menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035 (Perhimpunan Endokrinologi Indonesia, 2015)

Berdasarkan data propinsi yang diperoleh, prevalensi diabetes di Daerah Istimewa Yogyakarta yang terdiagnosis dokter sebesar 3,2 % yang mengalami peningkatan dari data tahun sebelumnya yaitu sebesar 2,6% (Dinas Kesehatan Yogyakarta, 2015)

Berdasarkan laporan Surveilans Terpadu Penyakit (STP) Puskesmas dan Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) di Provinsi DIY pada tahun 2015 terdapat 9.154 kasus DM (Dinas Kesehatan Yogyakarta, 2015).

**c. Faktor Resiko**

Konsensus PERKENI 2015 membagi faktor risiko diabetes melitus menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

- 1) Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi:
  - a) Ras dan etnik
  - b) Riwayat keluarga dengan DM
  - c) Umur : risiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia >45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM
  - d) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional (DMG)
  - e) Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai risiko yang

lebih tinggi dibanding dengan bayi yang lahir dengan BB normal

- 2) Faktor risiko yang bisa dimodifikasi
  - a) Berat badan lebih ( $IMT \geq 23 \text{ kg/m}^2$ )
  - b) Kurangnya aktivitas fisik
  - c) Hipertensi ( $>140/90 \text{ mmHg}$ )
  - d) Dislipidemia (HDL  $< 35 \text{ mg/dl}$  dan/atau trigliserida  $>250 \text{ mg/dl}$ )
  - e) Unhealthy *diet*

Diet dengan tinggi glukosa dan rendah serat akan meningkatkan risiko menderita prediabetes/intoleransi glukosa dan DM tipe 2

- 3) Faktor lain yang terkait dengan risiko diabetes melitus
  - a) Penderita Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin
  - b) Penderita sindrom metabolik yang memiliki riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT) sebelumnya.
  - c) Penderita yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, seperti stroke, PJK, atau *Peripheral Arterial Diseases* (PAD).

#### **d. Patofisiologi**

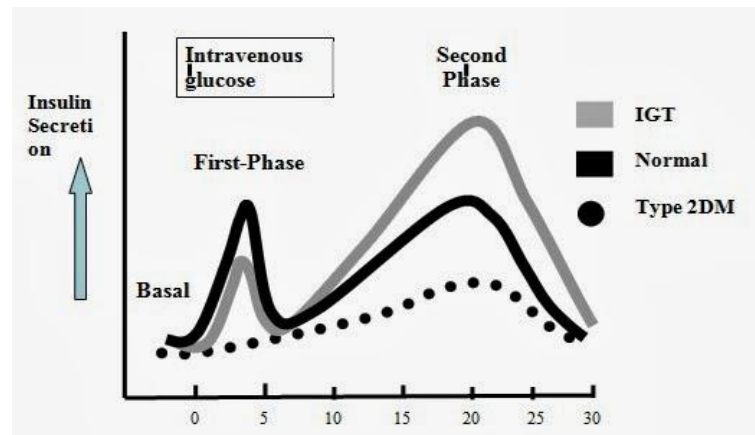
Diabetes Melitus tipe 2 terjadi dikarenakan adanya resistensi insulin/fungsi aktivitas dalam tubuh menurun serta terjadi kekurangan

insulin relatif. Kekurangan insulin dikatakan relatif apabila pankreas menghasilkan insulin dalam jumlah yang normal, tetapi tidak efektif. Hal ini tampak pada NIDDM. Kekurangan insulin relatif akan mengakibatkan gangguan metabolisme bahan bakar yaitu karbohidrat, protein, serta mengakibatkan kondisi hiperglikemia. (Baradero et al, 2009)

Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. WHO sebelumnya telah merumuskan bahwa diabetes melitus merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang singkat dan jelas tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Sugondo *et. al.*, 2009).

Sekresi insulin dapat terjadi setelah adanya rangsangan oleh molekul glukosa. Tahapan pertama adalah proses glukosa melewati membran sel. Untuk dapat melewati membran sel, sel beta membutuhkan bantuan senyawa lain. Glucose Transporter (GLUT) adalah senyawa asam amino yang terdapat di dalam berbagai sel yang berperan dalam proses metabolisme glukosa. Fungsinya sebagai kendaraan pengangkut glukosa masuk dari luar ke dalam sel jaringan tubuh. Glucose Transporter 2 (GLUT 2) yang terdapat dalam sel beta

diperlukan dalam proses masuknya glukosa dari darah menuju ke dalam membran sel. (Manaf, 2014)



**Gambar 1. Fase Sekresi Glukosa**

Proses ini penting bagi tahapan selanjutnya yakni molekul glukosa akan mengalami proses glikolisis dan fosforilasi di dalam sel dan kemudian membebaskan molekul ATP. Molekul ATP yang terbentuk, dibutuhkan tahapan selanjutnya yakni proses mengaktifkan penutupan K channel pada membran sel. Penutupan ini berakibat terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel yang menyebabkan terjadinya tahapan depolarisasi membran sel, yang diikuti kemudian oleh tahapan pembukaan Ca channel. Keadaan inilah yang memungkinkan masuknya ion Ca sehingga menyebabkan peningkatan kadar ion Ca intrasel. Suasana ini dibutuhkan bagi proses sekresi insulin melalui mekanisme yang cukup rumit dan belum sepenuhnya dapat dijelaskan. (Manaf, 2014)

Kejadian defisiensi insulin dan resistensi insulin biasanya dalam keadaan komorbid yang mana akan memperparah keadaan

hiperglikemi. Keadaan hiperglikemia yang panjang dapat menyebabkan kerusakan jaringan baik secara langsung melalui stres oksidatif dan proses glikosilasi yang meluas (Manaf, 2014).

**e. Diagnosis**

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila muncul keluhan klasik yang meliputi poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya atau keluhan lain seperti lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (PERKENI, 2015).

Menilai kemampuan pasien Diabetes Melitus dalam mengendalikan kadar glukosa darah dapat digunakan pemeriksaan HbA1c. Ketika Gula darah tidak terkontrol (kadar gula darah tinggi) maka gula darah akan berikatan dengan hemoglobin (terglikasi). Oleh karena itu, rata-rata kadar gula darah dapat ditentukan dengan cara mengukur kadar HbA1c. Bila kadar gula darah tinggi dalam beberapa minggu, maka kadar HbA1c akan tinggi juga. Ikatan HbA1c yang terbentuk bersifat stabil dan dapat bertahan hingga 2-3 bulan (sesuai

dengan usia sel darah merah). Kadar HbA1c akan mencerminkan rata-rata kadar gula darah dalam jangka waktu sekitar 2-3 bulan sebelum pemeriksaan. (James,2011)

**Tabel 1. Korelasi antara kadar HbA1c dan kadar rata-rata gula darah**

HbA1c (%)	Rata-rata gula darah
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

Sumber: (James,2011)

Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan kriteria A1C atau kriteria glukosa plasma, salah satunya glukosa darah puasa (GDP) atau 2-jam PG (*plasma glucose*) setelah pemberian 75 gram glukosa oral pada tes toleransi glukosa oral (TTGO). (ADA, 2017).

Kriteria Diabetes Melitus tipe 2 terkontrol adalah yang termasuk kategori sedang dan baik, yakni target kadar HbA1c  $\leq 7\%$ . Sedangkan kriteria Diabetes Melitus tipe 2 tidak terkontrol adalah yang termasuk kategori buruk, yaitu kadar HbA1c  $>7\%$ . Tingginya kadar HbA1c sangat berpengaruh terhadap resiko maupun komplikasi pada penderita Diabetes Melitus, semakin tinggi pula resiko terjadinya komplikasi dari Diabetes Melitus. (PERKENI, 2015)

Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan kriteria A1C atau kriteria glukosa plasma, salah satunya glukosa darah puasa (GDP) atau 2-jam



PG (*plasma glucose*) setelah pemberian 75 gram glukosa oral pada tes toleransi glukosa oral (TTGO) (ADA, 2017).

**Tabel 2. Kriteria diagnosis diabetes**

GDP $\geq$ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa didefinisikan sebagai kondisi tidak mendapat asupan kalori selama minimal 8 jam terakhir.*
Atau
2-jam PG $\geq$ 200mg/dL (11,1 mmol/L) selama TTGO. Tes harus dilakukan sesuai deskripsi WHO yakni menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrat kemudian dilarutkan dalam air.*
Atau
A1C $\geq$ 6,5% (48 mmol/mol). Pemeriksaan harus dilakukan di laboratorium menggunakan metode <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan terstandarisasi untuk <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> (DCCT) assay.*
Atau
Pada pasien dengan gejala klasik dari hiperglikemia atau krisis hiperglikemi. Glukosa plasma sewaktu $\geq$ 200mg/dL (11,1 mmol/L).
*Dengan tidak adanya hasil yang jelas dari hiperglikemia, hasilnya harus dikonfirmasi oleh tes ulang.

Sumber : *American Diabetes Association, 2017*

#### f. Peran HbA1c dalam Diabetes Melitus tipe 2

Pemeriksaan hemoglobin terglikasi HbA1c merupakan salah satu pemeriksaan darah yang penting untuk mengevaluasi pengendalian gula darah. Hasil pemeriksaan HbA1c memberikan gambaran rata-rata gula darah selama periode waktu. Setiap penurunan HbA1c sebesar 1% akan mengurangi resiko kematian akibat diabetes sebesar 21%, serangan jantung 14 % komplikasi mikrovaskuler (Klinik Diabetes Nusantara, 2007)

HbA1c adalah tes darah yang penting digunakan untuk menentukan seberapa baik diabetes dapat dikendalikan.

**Tabel 3. Kriteria Pengendalian DM tipe 2**

	Baik	Buruk	Sangat buruk
HbA1c (%)	$\leq 7,0$	7,0-9,0	$\geq 9,0$

Sumber : *American Diabetes Association*.

#### **g. Komplikasi**

Penderita DM tipe 2 yang berkisar antara 193 juta tidak terdiagnosis diabetes sejak dini, hal tersebut memicu terjadinya beberapa komplikasi jangka panjang dari hiperglikemi kronis yang tidak terobati. Meskipun pengendalian glukosa darah diterapkan secara intensif dan mampu menurunkan insidensi dan progresi dari komplikasi mikrovaskuler, komorbiditas yang menyertai komplikasi ini tetap meningkat. (Chawla, et al, 2016)

Literatur telah memberikan menyoroti hubungan antara inflamasi sistemik, penyakit vaskuler dan terjadinya komplikasi mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Diperlukan adanya pengukuran yang mudah dan murah untuk memprediksi terjadinya kerusakan organ pada pasien diabetes. (Chittawar *et al*, 2017). Di Amerika Serikat, diabetes melitus merupakan penyebab utama dari *End-Stage Renal Disease* (ESRD), *nontraumatic lowering amputation*, dan *adult blindness* (Powers, Alvin C 2015).

Pasien dengan DM tipe 2 yang memiliki komplikasi mikrovaskuler memunculkan risiko yang tinggi pada percepatan

terjadinya aterosklerosis yang puncaknya menjadi cerebrovaskuler, kejadian kardiovaskuler dan kematian dini. Pembuluh darah kecil merupakan unit fungsional dasar dari sistem kardiovaskuler terdiri dari arteriol, kapiler dan venula. Mereka berbeda dengan pembuluh darah besar dari struktur maupun komponen selnya (Chawla, *et al*, 2016)

Secara garis besar, komplikasi diabetes melitus dibagi menjadi:

- 1) Komplikasi vaskular (mikrovaskular dan makrovaskular)

**Tabel 4. Komplikasi vaskular diabetes mellitus**

Komplikasi mikrovaskular	Gambaran klinis
Retinopati	Penurunan atau terdapat gangguan penglihatan
Nefropati	Ditemukan proteinuria, hipertensi atau sindroma nefrotik
Neuropati	Neuropati perifer, mononeuropati, <i>carpal tunnel syndrome</i> , amyotrofi atau ulserasi pada kaki

Komplikasi makrovaskular	Gambaran klinis
Serebrovaskular,	Angina atau infark miokard Stroke.
Kardiovaskuler	Transient ischemic attack (TIA).
Vaskularisasi perifer	Intermittent claudicatio, ischemic lega. Ulserasi dan gangrene.

Sumber : Darryl R. Meeking : *Diabetes & Endocrinology*, 2011

- 2) Komplikasi berdasarkan derajat keparahan, dibagi menjadi
  - a) Komplikasi akut : hipoglikemia, ketoasidosis diabetik, hiperglikemia hiperosmolar
  - b) Komplikasi kronis : nefropati, neuropati

#### **h. Penatalaksanaan diabetes melitus**

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Untuk mencapai tujuan tersebut

perlu dilakukan pengendalian glukosa darah, tekanan darah, berat badan, dan profil lipid, melalui pengelolaan pasien secara komprehensif (PERKENI, 2015).

Pilar penatalaksanaan diabetes melitus memiliki 4 komponen, yaitu: edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani, dan intervensi farmakologis. Pengelolaan diabetes melitus dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hiperglikemik oral (OHO) dan atau suntikan insulin. Pada keadaan tertentu, OHO dapat segera diberikan secara tunggal atau langsung kombinasi sesuai indikasi. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stress berat, berat badan yang menurun dengan cepat, dan adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan (PERKENI, 2015).

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani. Terapi farmakologik terdiri dari obat oral dan bentuk injeksi. Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi 5 golongan (PERKENI, 2015) :

- 1) Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*) : sulfonilurea dan glinid.
- 2) Peningkat sensitivitas terhadap insulin (*insulin sensitizing*) : metformin dan tiazolidindion.
- 3) Penghambat absorpsi glukosa : acarbose.

- 4) Penghambat *Dipeptidyl Peptidase IV* (DPP-IV) : sitagliptin dan linagliptin
- 5) Penghambat *Sodium Glucose Cotransporter 2* (SGLT-2) : canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ipragliflozin.

Lima dekade dibutuhkan untuk promosi metformin dari 21 *minor products* menjadi gold standar pada pengobatan diabetes melitus tipe 2. Dua agen biguanide lainnya, phenformin dan buformin, segera ditarik dari penggunaan klinis luas, karena toksisitasnya terutama asidosis laktat (Sterne, 1959).

Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi di dalam usus dan hati, tidak dimetabolisme tetapi secara cepat dikeluarkan melalui ginjal. Proses tersebut berjalan dengan cepat sehingga metformin bisanya diberikan dua sampai tiga kali sehari kecuali dalam bentuk *extended release*. Setelah diberikan secara oral, metformin akan mencapai kadar tertinggi dalam darah setelah 2 jam dan diekskresi lewat urin dalam keadaan utuh dengan waktu paruh 2-5 jam (Soegondo, 2009).

Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat seluler, distal reseptor insulin, dan menurunkan produksi glukosa hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus sehingga menurunkan glukosa darah dan juga diduga menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah asupan makan (Soegondo, 2009).

Penelitian terakhir melaporkan bahwa efek metformin di atas diduga terjadi melalui peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer yang dipengaruhi *AMP activated protein kinase* (AMPK), yang merupakan regulator seluler utama bagi metabolisme lipid dan glukosa. Aktivasi AMPK pada hepatosit akan mengurangi aktivitas *Acetyl Co-A Carboxylase* (ACC) dengan induksi oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim lipogenik (Soegondo, 2009).

Metformin dapat digunakan sebagai monoterapi dan sebagai terapi kombinasi dengan sulfonilurea, repaglinid, nateglinid, penghambat alfa glikosidase dan glitazone. Pada pemakaian tunggal metformin dapat menurunkan glukosa darah sampai 20 % dan konsentrasi insulin plasma pada keadaan asal juga turun. Pada pemakaian kombinasi dengan sulfonilurea, hipoglikemia dapat terjadi akibat pengaruh sulfonilurea nya. Pengobatan terapi kombinasi dengan obat anti diabetes yang lain dapat menurunkan HbA1c 3-4% (Soegondo, 2009).

Metformin memiliki beberapa efek samping. Efek samping gastrointestinal tidak jarang (~50%) didapatkan pada pemakaian awal metformin dan ini dapat dikurangi dengan memberikan obat dimulai dengan dosis rendah dan diberikan bersamaan dengan makanan. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah asidosis laktat, meski kejadiannya cukup jarang (0,03 per 1000 pasien) namun dapat berakibat fatal pada 30- 50% kasus. Pada gangguan fungsi ginjal yang

berat, metformin dosis tinggi akan berakumulasi di mitokondria dan menghambat proses fosforilasi oksidatif sehingga mengakibatkan asidosis laktat (yang dapat diperberat dengan alkohol). Untuk menghindarinya sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal (kreatinin > 1,3 mg/dL pada perempuan dan > 1,5 mg/dL pada laki-laki). Metformin juga 23 dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati, infeksi berat, penggunaan alkohol secara berlebihan serta penyandang gagal jantung yang memerlukan terapi. Pemberian metformin perlu pemantauan ketat pada usia lanjut (> 80 tahun) dimana masa otot bebas lemaknya sudah berkurang. Pada pasien yang akan menggunakan radiokontras disarankan untuk menghentikan metformin 24 jam sebelum dan 48 jam sesudah tindakan (Soegondo, 2009).

Metformin juga dapat mengganggu absorpsi vitamin B12 dan dapat menurunkan konsentrasi vitamin B12 serum dengan mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya. Pada suatu uji klinik didapatkan anemia pada 7% pengguna metformin dan kondisi ini membaik dengan cepat dengan penghentian obat. Oleh karena itu disarankan untuk melakukan monitor hematologi (Soegondo, 2009).

## **2. NLR**

Neutrophyl to Lymphocyte Ratio (NLR) didefinisikan sebagai perbandingan jumlah antara neutrofil absolut dan limfosit absolut yang didapat dari sampel darah perifer. (Han Li *et al*, 2017). NLR

menunjukkan keseimbangan dua komponen komplementer meskipun sifatnya paradoks dari sistem kekebalan tubuh di mana neutrofil merupakan mediator inflamasi nonspesifik yang aktif memulai pertahanan pertama, sementara limfosit merupakan komponen pengaturan atau perlindungan terhadap inflamasi (Gokulakrishnan, 2009)

NLR adalah salah satu penerapan dari sel darah putih sebagai biomarker yang berguna pada penilaian status inflamasi, infeksi, penilaian post-operasi, prognosis penyakit kardiovaskular dan marker pada keganasan. (M. Yuksel, A. Yildiz, M. Oylumlu *et al*, 2016).

NLR adalah marker penting dalam inflamasi sistemik dan merupakan indikator dari meningkatnya resiko kardiovaskuler pada pasien dengan sindrom metabolik. Peningkatan nilai NLR juga berhubungan dengan DM tipe 2. Hal ini juga berkaitan dengan terjadinya inflamasi kronik pada patogenesis dari komplikasi penyakit kardiovaskuler. (Sefil F *et al*, 2014)

Nilai NLR didapat melalui perbandingan jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut. neutrofil dan limfosit absolut didapat dari sampel darah perifer. (Han Li *et.al*, 2017). NLR dapat menjadi prediktor terjadinya inflamasi pada penyakit kardiovaskular dengan terdapat hubungan antara NLR dengan C-Reactive Protein (CRP) pada pasien dengan penyakit arteri koroner, dimana CRP juga merupakan marker inflamasi. (A Papa *et al*, 2008). Penelitian oleh Patrice *et al* pada tahun 2017 dengan populasi subjek berusia 21-66 tahun dan yang



memenuhi kriteria inklusi penelitian menganggap bahwa nilai normal NLR adalah 0,78-3,53.

### **3. Diabetes Melitus Tipe 2 dan NLR**

Diabetes Melitus Tipe 2 adalah salah satu komponen dari sindrom metabolik, dimana dapat terjadi toleransi glukosa terganggu, hipertensi, obesitas dan dislipidemia. (K Gundogan *et al*, 2009). Sel darah putih dihubungkan dengan beberapa komponen pada sindrom metabolik, dan inflamasi. Hal tersebut memungkinkan bahwa terdapat hubungan dengan meningkatnya resiko kardiovaskuler pada pasien dengan toleransi glukosa terganggu. (K Ohshita *et al*, 2004). Terlebih terdapat hubungan yang ditunjukkan antara inflamasi kronik dan resistensi insulin, sindrom metabolik dan atherosklerosis. (C Tsai J *et al*, 2007)

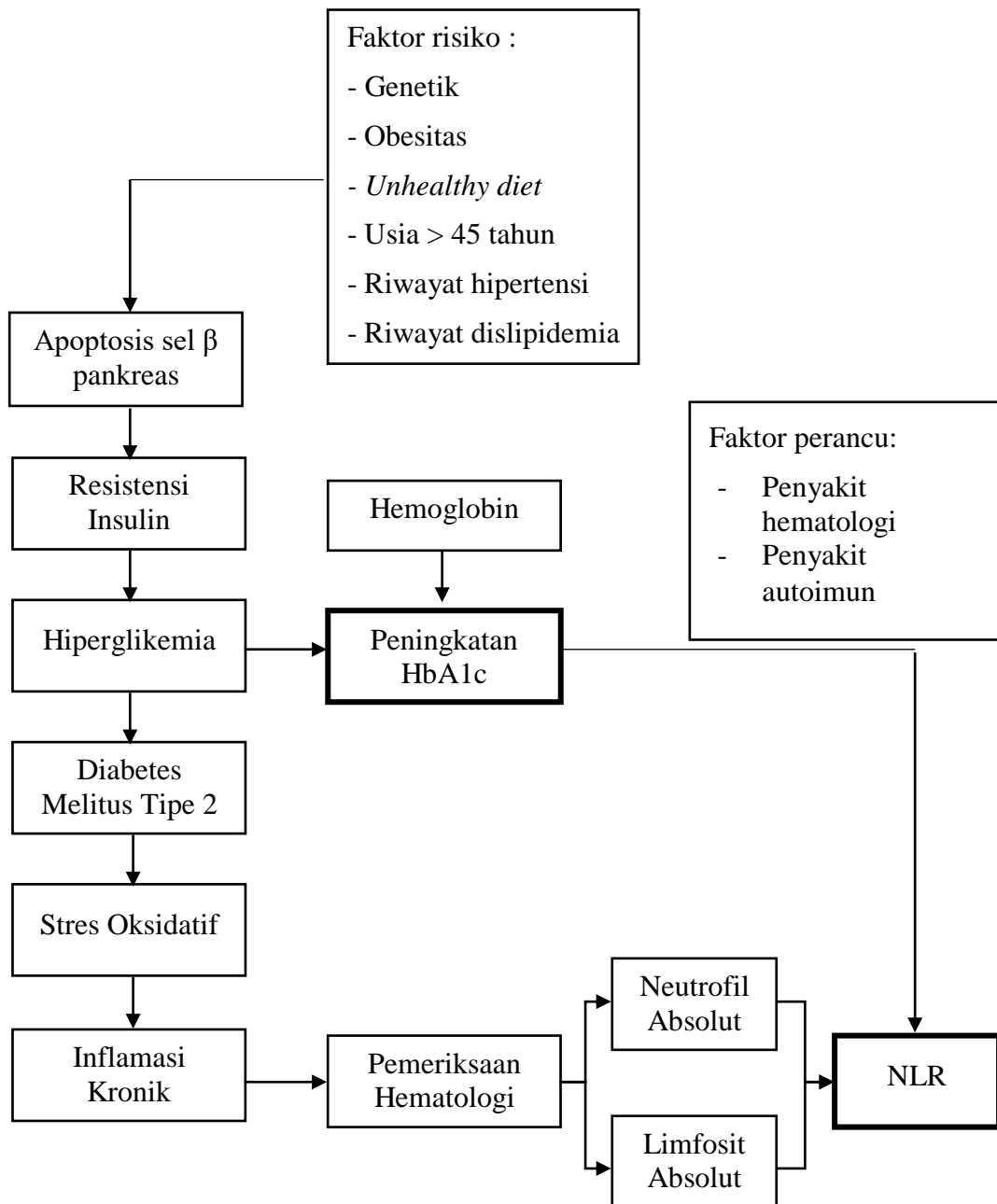
NLR adalah marker inflamasi yang dapat dideteksi secara sederhana, efisien, dan reliabel karena stabilitas dan kepekaannya yang tinggi. Jumlah neutrofil yang tinggi adalah penanda proses peradangan nonspesifik destruktif yang sedang terjadi dan jumlah limfosit yang rendah adalah penanda regulasi kekebalan tubuh yang tidak adekuat (Azab *et. al.*, 2012)

Pasien dengan DM tipe 2 terjadi penurunan ekspresi dari reseptor interleukin-2. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan jumlah limfosit dan peningkatan jumlah neutrofil pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol. Penelitian terkini menunjukkan bahwa NLR berkorelasi dengan kadar HbA1c dalam tubuh. Inflamasi yang terjadi pada penderita DM tipe 2 berhubungan erat dengan resiko penyakit kardiovaskuler dan metabolisme.

Aterosklerosis sebagai salah satu komplikasi dari DM tipe 2, dapat disebabkan karena terjadinya proses inflamasi kronik. Leukosistosis berhubungan erat dengan patogenesis dari aterosklerosis dan sindrom metabolik. Terjadinya komplikasi makrovaskuler dapat ditunjukkan dari meningkatnya nilai sel darah putih yang berkorelasi positif dengan pasien DM tipe 2. (Sefil, F *et al*, 2014)

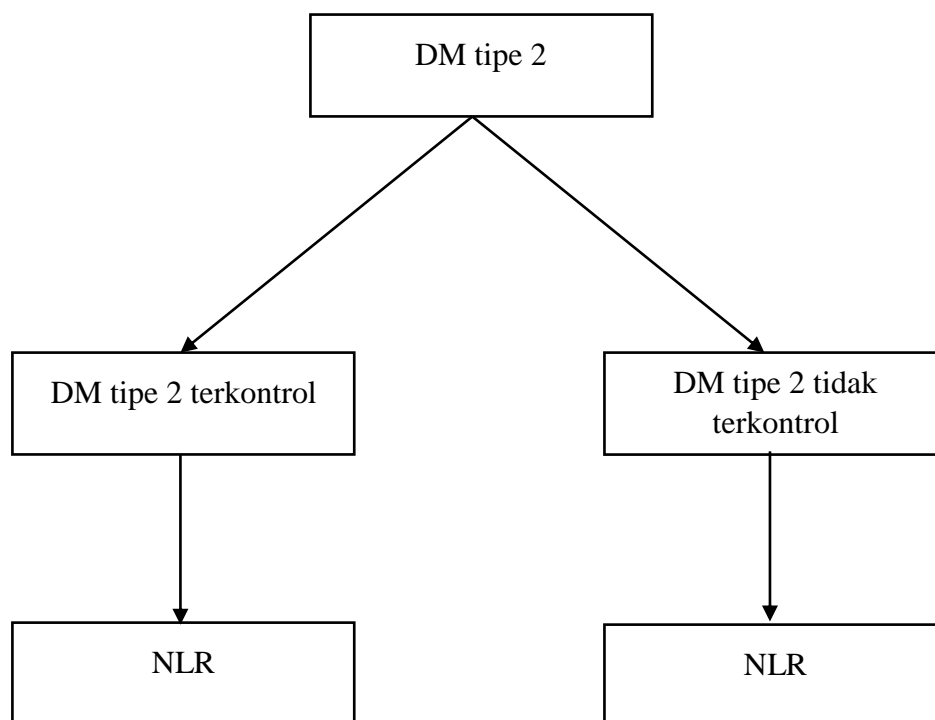
Penelitian lain menyebutkan bahwa pasien dapat dikelompokkan berdasarkan sindrom metabolik dan terdapat korelasi positif antara jumlah sel darah putih dengan kadar HbA1c. Dimana pasien dibagi menjadi 2 kelompok. Pada kelompok pertama, pasien memiliki kadar HbA1c  $\leq 7\%$ , dan di kelompok kedua, pasien dengan kadar HbA1c  $>7\%$ . Pada pasien DM tipe 2, terdapat hubungan yang signifikan antara sel darah putih dengan resistensi insulin. Leukosit memiliki peran dalam aterogenesis dan pembentukan trombus dalam tubuh, dengan terdapat hubungan antara nilai NLR dengan prognosis penyakit kardiovaskuler pada pasien dengan sindrom metabolik. Penelitian lain menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara nilai NLR dengan pasien DM dengan penyakit kronik. (Sefil, F *et al*, 2014)

## B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 3. Kerangka Konsep**

### D. Hipotesis

$H_0$ : Tidak terdapat perbedaan yang signifikan nilai NLR pada penderita DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

$H_1$ : Terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai NLR pada penderita DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.