

**KORELASI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
DENGAN DERAJAT ALBUMIN URIN PADA
PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**



KARYA TULIS AKHIR

Rahnowi Pradesta

Pembimbing

dr. Novadian, Sp.PD, K-GH, FINASIM

Dr. dr. Yulianto Kusnadi, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

dr. Syarif Husin, MS

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI/RSMH
PALEMBANG
2024**

**KORELASI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN
DERAJAT ALBUMIN URIN PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DI
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG**

RAHNOWI PRADESTA

Telah disetujui oleh :

PEMBIMBING I

dr. Novadian, Sp.PD, K-GH, FINASIM

PEMBIMBING II

Dr. dr. Yulianto Kusnadi, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

PEMIMBING III

dr. Syarif Husin, MS

KETUA BAGIAN

ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI

Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM

KETUA PROGRAM STUDI Sp1

ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI

dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND URINARY ALBUMIN IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS AT DR. MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG

Rahnawi Pradesta, Novadian, Yulianto Kusnadi, Syarif husin
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya
Dr. Mohammad Hoesin Hospital, Palembang

Background: Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia and chronic inflammation which lead to microangiopathic complications, such as diabetic nephropathy. Early detection of diabetic nephropathy requires urine microalbumin testing and renal biopsy as the gold standard for diagnosis. However, not all healthcare facilities in Indonesia provide urine microalbumin test. Therefore, an alternative examination which is accessible in all healthcare facilities across Indonesia is needed to monitor the progression of diabetic nephropathy.

Methods: This study is an observational cross-sectional study aimed at determining the correlation between Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and urinary albumin levels in type 2 diabetes mellitus (DM) patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital, Palembang, from February 2024 to May 2024. Bivariate analysis was conducted to assess the correlation using Spearman's correlation test.

Results: Among 65 subjects, the majority were female (58.5%). Forty four subjects had normoalbuminuria, 18 had microalbuminuria, and 3 had macroalbuminuria. A positive correlation was found between NLR and albuminuria levels in type 2 DM patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital ($r = 0.795$; $p = <0,01$).

Conclusion: There is a significant correlation between NLR and albuminuria levels in type 2 DM patients, with a strong correlation strength.

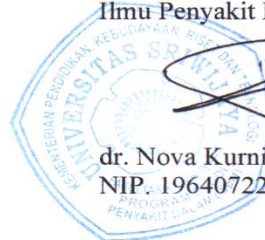

Keywords: Type 2 DM, NLR, Microalbuminuria, Macroalbuminuria.

Pembimbing



dr. Novadian, Sp.PD, K-GH
NIP. 196911152000121002

Ketua Program Studi Sp1
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri



dr. Nova Kurniati, Sp.PD, K-AI
NIP. 196407221989032003

ABSTRAK

KORELASI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN DERAJAT ALBUMIN URIN PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Rahnowi Pradesta, Novadian, Yulianto Kusnadi, Syarif Husin
Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Latar Belakang : Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disertai dengan inflamasi kronik. Perubahan ini mengakibatkan terjadinya komplikasi mikroangiopati, seperti *Diabetic Nephropathy*. Deteksi awal nefropati diabetik memerlukan pemeriksaan mikroalbumin urine dan biopsi ginjal sebagai gold standar penegakan diagnosis. Namun, tidak semua fasilitas kesehatan di Indonesia memiliki pemeriksaan mikroalbumin urine. Sehingga di perlukan pemeriksaan penunjang yang tersedia di semua fasilitas kesehatan di Indonesia dan dapat memonitor perkembangan penyakit pada nefropati diabetik.

Metode : Penelitian ini merupakan studi observasional dengan desain potong lintang untuk mengetahui korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan Derajat Albumin urin pada pasien Diabetes Melitus (DM) tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang dimulai dari Februari 2024 sampai dengan Mei 2024. Analisis bivariat untuk menilai korelasi menggunakan Uji Korelasi Spearman.

Hasil : Dari 65 subjek yang diteliti, mayoritas berjenis kelamin perempuan (58,5%). Didapatkan sebanyak 44 orang dengan Normoalbumin, 18 orang dengan Mikroalbuminuria dan 3 orang dengan Makroalbuminuria. Didapatkan korelasi positif antara RNL dengan kadar albuminuria pada pasien DM tipe 2 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin ($r = 0,795$; $p = <0,01$).

Kesimpulan : Terdapat korelasi yang signifikan antara RNL dengan derajat albuminuria pada pasien DM tipe 2 dengan kekuatan korelasi yang kuat..

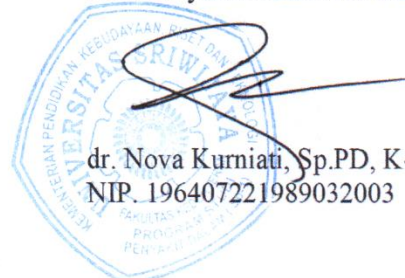
Kata Kunci: DM Tipe 2, RNL, Mikroalbuminura, Makroalbuminuria.

Pembimbing



dr. Novadian, Sp.PD, K-GH
NIP. 196911152000121002

Ketua Program Studi Sp1
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri



dr. Nova Kurniati, Sp.PD, K-AI
NIP. 196407221989032003

**SURAT KETERANGAN PENGECEKAN
*SIMILARITY***

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Rahnawi Pradesta
NIM : 04042722125008
Prodi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis. Penelitian yang berjudul Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan Derajat Albuminuria di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Dicek oleh operator *: 1. Dosen Pembimbing
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Menyetujui
Dosen pembimbing,



dr. Novadian, Sp.PD, K-GH
NIP. 196911152000121002

Palembang, 15 Januari 2025
Yang menyatakan,



dr. Rahnawi Pradesta
NIM. 04042722125008

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

KATA PENGANTAR

Bismillaahirrohmaanirrohiim

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala kasih dan kebaikannya karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dibidang Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. H. Ali Ghanie, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. H. Eddy Mart Salim, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang telah begitu banyak memberikan petunjuk, bimbingan, dan inspirasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. H. Hermansyah, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang telah begitu banyak memberikan petunjuk, bimbingan, nasihat, dan ilmu selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. dr. Radiyah Umi Partan, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang telah begitu banyak memberikan petunjuk, bimbingan, nasihat, dan ilmu selama penulis menjalani pendidikan.

DR. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM sebagai ketua KSM Penyakit Dalam, sosok yang selalu menginspirasi, dan tidak pernah bosan memberikan arahan, motivasi, dan ilmu yang bermanfaat.

Dr. Hj. Mediarty Syahrir, SpPD, K-HOM, FINASIM, sebagai mantan Ketua Bagian Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Staf Divisi Hematologi onkologi medik. Terima kasih atas bimbingan ilmu, arahan, nasehat dan motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM, sebagai Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan Ketua Sub Bagian Kardiovaskular yang tidak bosan-bosannya memberikan petunjuk, dorongan dan serta menjadi panutan bagi penulis.

Dr. Hj. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM, sebagai Ketua Sp1 Program Studi Ilmu Penyakit Dalam dan sekaligus penguji saya yang tidak pernah bosan-bosannya memberikan petunjuk, bimbingan, dorongan dan pengarahan serta inspirasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. Zen Ahmad, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Cabang Sumsel, Ketua Divisi Pulmonologi, terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD, FINASIM, Ketua Program Studi Sp II Ilmu Penyakit Dalam, Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes serta sebagai pembimbing penelitian akhir saya. Terima kasih telah banyak mendidik saya, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. Novadian, SpPD, K-GH, FINASIM, Staf Divisi Ginjal Hipertensi, sebagai pembimbing penelitian akhir saya selama pendidikan berlangsung, saya tidak akan pernah melupakan semua kebaikan, kemurahan hati, dan arahan dokter kepada saya, semoga di kemudian hari kita masih dapat bersilaturahmi kembali.

Dr. RM Dewi, Sp.PD, K-EMD, FINASIM, Staf Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, sebagai pembimbing akademik saya yang telah banyak memberikan bimbingan, nasihat dan ilmu selama penulis menjalani Pendidikan.

Dr. Syarif Husin, MS. sebagai pembimbing metodologi karya tulis akhir ini yang dengan sabar telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, contoh, diskusi, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar besarnya kepada para guru di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang Internis yang baik:

dr. H.A. Fuad Bakry, Sp.PD, K-GEH, FINASIM; dr. Syadra Bardiman R, Sp.PD, K-GEH, FINASIM; dr. Ahmad Rasyid, Sp.PD, K-P, FINASIM; dr. Ian Effendi, Sp.PD, K-GH, FINASIM; Dr. dr. Joni Anwar, Sp.P; dr. Suyata, Sp.PD, K-GEH, FINASIM; Dr.dr. Yenny Dian Andayani, Sp.PD, K-HOM, FINASIM; dr. Syamsu Indra, SpPD, K-KV, MARS, PhD, FINASIM; dr. Ferry Usnizar, Sp.PD, K-KV, FINASIM; dr. Norman Djamaludin, Sp.PD, K-HOM, FINASIM; Dr. dr. Erwin Sukandi, Sp.PD, K-KV, FINASIM; dr. Imam Suprianto, Sp.PD, K-GEH, FINASIM; dr. Vidi Orba Busro, Sp.PD, K-GEH. FINASIM; dr. Harun Hudari, Sp.PD, K-PTI, FINASIM; dr. Erwin Azmar, Sp.PD, K-KV,FINASIM; dr. Sudarto, Sp.PD, K- P, FINASIM; dr. Yuniza, Sp.PD, K-AI, FINASIM; dr. Suprapti, Sp.PD, K-GH, FINASIM; dr. Surya Darma, SpPD, KR,FINASIM; Dr. dr. Nur Riviaty, Sp.PD, K- Ger, FINASIM; dr. Rukiah Chodilawati, Sp.PD, K-KV,FINASIM; dr. Imran, Sp.PD, K-KV, FINASIM; dr. Nelda Aprilia Salim, Sp.PD, K-PTI, FINASIM; dr. RA. Linda A, Sp.PD, K-P, FINASIM; dr. Mega Permata, Sp.PD, K-PTI, FINASIM; dr. M. Reagan, Sp.PD, K-R, M.Kes, FINASIM; dr. Natalie Duyen, Sp.P; dr. Rouly Pola Pasaribu, Sp.PD, K-P, FINASIM; dr. Dini Rizkie Wijayanti, Sp.P; dr. Muhammad Ayus Astoni, Sp.PD, K-GEH, FINASIM; dr. Anjab Akmal S. Sp.PD,K-GEH; dr.Putri Muthia, Sp.PD; dr. Aisyah Wirdah, Sp.PD, K-HOM; dr. Yudhie Tanta, Sp.PD, K-KV; Dr. Erti Sundarita. Sp.PD, KHOM; dr. Ridzqie Dibyantari, Sp.PD, K-Ger; dr. Mita Adriani, Sp.PD, K-HOM yang telah banyak memberikan bimbingan selama penulis menjalani pendidikan.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada istri tercinta dr. Lutfia Rahmawati untuk setiap dukungan, doa, cinta, kesabaran dan pengorbanan yang diberikan selama penulis menjalani Pendidikan. Tak lupa juga terima kasih kepada

saudara penulis DR. Serlika Aprita, SH, MH. Dan Muzamil Jarizki, ST. karena telah menjadi penyemangat dan motivasi bagi penulis untuk menyelesaikan Pendidikan.

Ucapan terima kasih yang tertinggi penulis berikan kepada kedua orang tua penulis Ir. H. Winarman dan dr. Hj. Nova Kurniati, Sp.PD, K-AI, FINASIM untuk kasih sayang, kerja keras, pengorbanan dan doa yang diberikan hingga penulis bisa menggapai setiap mimpi dan cita-cita penulis.

Juga kepada rekan-rekan sesama peserta didik Sp1 IPD angkatan Januari 2021 (dr. Edi Susanto; dr. Alrahman Joneri; dr. Singgih kusuma; dr. Abdullah Fikri; dr. Ali Zainal; dr. Tri Nisdian; dr. Hadi Nugraha; dr. Adien Prima Nanda; dr. Fadel Fikri Suharto; dan dr. Mia Indah Sari) senior peserta didik Sp1 PDL dr. Narisa Felinka; dr. Sugianto mukminin; dr. Asima Juliyana Siregar; dr. Joas Vinsensius Davian; dr. Selli Novita Belinda, dan teman sejawat peserta didik Sp1 Ilmu Penyakit Dalam yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu, mendorong, bekerja sama dan rasa kekeluargaan serta persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan di FK Unsri/RSMH Palembang.

Para peserta penelitian dan keluarga, serta para perawat rawat jalan dan rawat inap di RSMH Palembang, saya ucapkan banyak terima kasih yang sebesar-besarnya atas partisipasi dan kerjasamanya. Semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi pasien.

Semoga Tuhan memberikan balasan kepada semua pihak yang penulis tidak dapat sebutkan satu persatu atas segala bantuan selama penulis mejalani pendidikan dan menyelesaikan karya tulis akhir ini.

Akhirnya dengan segala keterbatasan yang dimiliki, penulis mohon maaf apabila masih banyak kekurangan dalam karya tulis akhir ini. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan karya di masa yang akan datang. Semoga ini dapat bermanfaat serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Desember 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Hipotesis Penelitian	3
1.4. Tujuan Penelitian.....	3
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II. DIABETIC NEPHROPATHY	5
2.1 Definisi	5
2.2 Patofisiologi	6
2.3 Diagnosis	13
2.4 Tatalaksana	14
2.5 Neutrofil	15
2.6 Limfosit	25
2.7 Rasio Neutrofil Limfosit	29
2.8 Penelitian Mengenai RNL dengan derajat albuminuria pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 sebagai predictor	

inflamasi untuk nefropati diabetik.....	32
2.9 Kerangka Teori.....	35
2.10 Kerangka Konsep.....	36
BAB III. METODE PENELITIAN.....	37
3.1 Jenis Penelitian.....	37
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
3.3 Populasi Penelitian.....	37
3.4 Sampel Penelitian.....	37
3.5 Kriteria Pemilihan Sampel.....	38
3.6 Variabel Penelitian.....	39
3.7 Definisi Operasional.....	40
3.8 Cara Kerja.....	47
3.9 Alur Penelitian.....	50
3.10 Cara pengumpulan data.....	49
3.11 Analisis Penelitian.....	50
3.12 Persyaratan Etik.....	51
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	52
4.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	52
4.2 Karakteristik Komplikasi Subjek Penelitian.....	54
4.3 Karakteristik Komorbid Subjek Penelitian.....	54
4.4 Karakteristik Pemeriksaan Laboratorium.....	55
4.5 Karakteristik Variabel Penelitian.....	56
4.6 Korelasi RNL dengan Derajat Albuminurin.....	57
BAB V. PEMBAHASAN.....	58
5.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	58
5.2 Karakteristik Komplikasi DM Subjek Penelitian.....	61
5.3 Karakteristik Komorbid Subjek Penelitian.....	61
5.4 Karakteristik Pemeriksaan Laboratorium.....	63
5.5 Korelasi RNL dengan Derajat Albuminurin.....	64
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	66
4.1 Simpulan.....	66
4.2 Saran.....	66
DAFTAR PUSTAKA.....	67

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Derajat Albuminuria pada <i>Diabetic Nephropathy</i>	5
Tabel 2. Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	53
Tabel 3. Karakteristik Komplikasi Subjek Penelitian	54
Tabel 4. Karakteristik Komorbid Subjek Penelitian	55
Tabel 5. Karakteristik Pemeriksaan Laboratorium.....	55
Tabel 6. Nilai Rasio Neutrofil Limfosit	56
Tabel 7. Klasifikasi Derajat Albuminuria	56
Tabel 8. Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan Derajat Albuminuria....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme Glikosis Pada Hiperglikemia	7
Gambar 2. Perubahan Hemodinamik Ginjal pada Hiperglikemia.....	8
Gambar 3. Hiperglikemia pada DN.....	9
Gambar 4. Aktivasi Mediator Inflamasi pada DN.....	10
Gambar 5. Perubahan Struktur Ginjal pada DN.....	12
Gambar 6. Skrining dan Diagnosis DN.....	14
Gambar 7. Penatalaksanaan Pasien dengan DM dan PGK	15
Gambar 8. Mekanisme pembentukan dan kemotaksis neutrofil.....	16
Gambar 9. Peran Hiperglikemia Terhadap Neutrofil.....	17
Gambar 10. Mekanisme NETosis litik dan non litik.....	20
Gambar 11. Mekanisme Terjadinya NETosis	21
Gambar 12. Disfungsi Endotel oleh NETosis	22
Gambar 13. Peran MMP pada NETosis	23
Gambar 14. Proses molekuler Kerusakan Ginjal pada DN	23
Gambar 15. Kerusakan Glomerulus dan Tubulus Ginjal Akibat Inflamasi ..	24
Gambar 16. Differensiasi Sel T Naif	25
Gambar 17. Peran Th17 pada Produksi dan Kemotaxis Neutrofil	26
Gambar 18. Peran Limfosit pada Patogenesis DN	27
Gambar 19. Peran Limfosit B pada Kerusakan Jaringan.....	28
Gambar 20. <i>Neutrofil Limfosit Ratio Meter</i>	31
Gambar 21. Kerangka Teori	35
Gambar 22. Kerangka Konsep.....	36
Gambar 23. Alur Penelitian	50

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
ADP	: Adenosine Diphosphate
AGEs	: Advanced Glycation End Products
Ang II	: Angiotensin II
AP-1	: Activator Protein-1
APPs	: Acute Phase Proteins
ATP	: Adenosine Triphosphate
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CCL	: C-C motif chemokine ligand
CCR	: C-C motif chemokine receptor
CD	: Cluster of Differentiation
CKD	: Chronic Kidney Disease
CRP	: C-Reactive Protein
CSFs	: Colony Stimulating Factors
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor
CXCL	: C-X-C motif Chemokine Ligand
DAG	: Diacylglycerol
DAMPs	: Damage Associated Molecular Pattern
DKD	: Diabetic Kidney Disease
DM	: Diabetes Mellitus
eCIRP	: Extracellular Cold-Inducible RNA- Binding Protein
ECM	: Extracellular Matrix
eGFR	: estimated Glomerular Filtration Rate

eNOS	: Endothelial Nitric Oxide Synthase
ESKD	: End Stage Kidney Disease
ET-1	: Endothelin-1
G6PD	: Glucose 6 Phosphate Dehydrogenase Deficiency
GADPH	: Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase
GBM	: Glomerular Basement Membranes
G-CSF	: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GFAT	: Glutamine Fructose-6-Phosphate Amidotransferase
GFR	: Glomerulus Filtration Rate
GSH	: <i>Glutathione</i>
H ₃	: Histon 3
HIF	: Hypoxia Induced Factor
HMGB1	: High Mobility Group Box 1
HOCl	: Hypochlorous acid
HOSCN	: Hypothiocyanate
ICAM-1	: Intracellular Adhesion Molecule-1
IFN- γ	: Interferon- γ
IGF-1	: Insulin-likegrowth Factor 1
IL	: Interleukin
JAK-STAT	: Janus Kinase-Signal Transducer
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LFA-1	: Leukocyte Function Associated Antigen 1
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
MMP	: Matrix Metalloproteinase
MPO	: Myeloperoxidase
MPVLR	: Mean Platelet Volume-Lymphocyte Ratio
MVs	: Platelet Derived Microvesicles
NAD	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide + Hydrogen
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

ND	: Nefropati Diabetik
NE	: Neutrophil Elastase
NETs	: Neutrofil Extracellular Traps
NF-kB	: Nuclear Factor Kappa B
NKT	: Natullar Killer T
NLR	: Neutrophil Lymphocyte Ratio
NLRP 3	: NLR family pyrin domain containing 3
NO	: Nitric Oxide
PAD 4	: Protein Arginine Deiminase Tipe 4
PAI-I	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAR	: Protease Activated Receptors
PARP	: Poly (ADP-Ribose) Polymerase
PDGF- β	: Platelet Derived Growth Factor- beta
PERNEFRI	: Perhimpunan Nefrologi Indonesia
PF4	: Platelet Factor 4
PFK	: Phosphofruktokinase
PG	: Prostaglandin
PGI ₂	: Prostacyclin
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PGSL-1	: P- Selectin Glycoprotein Ligand 1
PKC	: Protein Kinase C
PMN	: Polymorphonuclear
RA	: Rheumatoid Arthritis
RAAS	: Renin Angiotensin Aldosterone System
RAGE	: Receptor for Advanced Glycation End Products
RANTES	: Regulated Upon Activation Normal T Cell Expressed and Secreted
RNL	: Rasio Neutrofil Limfosit
RNS	: Reactive Nitrogen Species
ROS	: Reactive Oxidative Species
sCD40L	: Soluble Cluster of Diffentiation 40 Ligand
SGLT-2	: Sodium-Glucose co-transporter-2

SIRS	: Systemic Inflammatory Response Syndrome
TF	: Tissue Factor
TFPI	: Tissue Factor Pathway Inhibitors
TGF- β 1	: Transforming Growth Factor-beta 1
Th	: T helper
TLR	: Toll Like Receptor
TNF- α	: Tumor Necrosing Factor-alpha
Treg	: T regulator
TSP-1	: Thrombospondin-1
TxA ₂	: Thromboxane A ₂
UACR	: Urinary Albumin to Creatinine Ratio
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
vWF	: von Willebrand Factor
β -TG	: Beta – Tromboglobulin

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. DM ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot.^{1,2,3}

Hiperglikemia pada penderita DM menyebabkan aktivasi protein kinase, peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan stimulasi pembentukan *Advanced Glycosylation End Products* (AGEs) melalui proses keseimbangan non enzimatis spontan, yang terakumulasi dalam otot polos pembuluh darah. Perubahan ini mengakibatkan terjadinya komplikasi makroangiopati dan mikroangiopati, salah satu komplikasi mikroangiopati tersering adalah *Diabetic Nephropathy* (DN).^{4,5}

DN merupakan salah satu komplikasi utama akibat DM, diperkirakan terdapat sekitar 50% penderita DM di seluruh dunia menderita penyakit ginjal kronik. DN adalah penyebab utama penyakit ginjal kronik di Amerika Serikat dan Eropa. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) pada tahun 2021 menyatakan DN menempati urutan nomor 2 (29%) setelah penyakit ginjal hipertensi (35%) sebagai penyebab gagal ginjal di Indonesia.^{2,3}

Proses inflamasi pada DM akan mengaktivasi sistem imun baik non-spesifik dan spesifik serta peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-1, IL-6, IL-18, interferon- γ (IFN- γ) dan *Tumor Necrosing Factor-alpha* (TNF- α), proses inflamasi yang berlangsung terus-menerus menyebabkan kerusakan pada struktur ginjal berupa hipertrofi sel mesangial, penebalan dinding membran glomerulus dan tubular serta terjadi sclerosis glomerulus dan tubulointerstitial fibrosis, sehingga fungsi filtrasi glomerulus terganggu, menyebabkan albumin terdeteksi di urin sebagai penanda adanya kerusakan ginjal.^{5,6}

Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) adalah rasio antara perhitungan jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut. Dari beberapa parameter hitung darah lengkap, RNL dipelajari secara luas sebagai parameter prognostik dalam berbagai penyakit inflamasi. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan RNL dapat digunakan sebagai marker inflamasi dalam memprediksi kejadian albuminuria sebagai penanda awal DN pada Pasien DM tipe 2 dan memiliki keunggulan dibandingkan penanda inflamasi lainnya karena lebih aplikatif dan ekonomis.⁷⁻¹⁰

Hal ini sejalan dengan penelitian Abdelaziz dkk (2018) RNL sebagai prediktor marker inflamasi untuk DN pada pasien DM, menyatakan terdapat peningkatan RNL yang signifikan pada kelompok pasien dengan makroalbuminurin dibandingkan dengan kelompok mikroalbuminurin dan normoalbuminurin. Marwan Jaaban dkk (2021) menyimpulkan bahwa semakin meningkat kadar albumin urine, maka semakin tinggi nilai RNL. Penelitian serupa yang dilakukan di Indonesia oleh Paulus dkk (2021), menyatakan terdapat perbedaan RNL pada pasien nefropati diabetik dan nefropati non diabetik. Hasil ini menunjukkan RNL berkaitan dengan kadar albumin urin.^{3,6,11,12}

Dengan semakin tingginya angka kejadian DN, maka dibutuhkan suatu marker yang dapat mengidentifikasi pasien DN yang dapat berkembang cepat menjadi End Stage Kidney Disease (ESKD). Deteksi awal DN yaitu ditemukannya albuminuria >30 mg/24 jam. Namun, tidak semua fasilitas kesehatan di Indonesia memiliki pemeriksaan mikroalbuminuria, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang yang tersedia di semua fasilitas kesehatan dan dengan harga terjangkau. Pada pasien DM tipe 2 tidak terkontrol cenderung mengalami peningkatan RNL, hal ini menandakan terjadinya proses inflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan struktur ginjal, tingginya nilai RNL dapat menjadi acuan untuk memeriksakan mikroalbuminuria sehingga tidak terlambat dalam mendeteksi DN.^{5,6,7}

Berdasarkan uraian di atas dan belum adanya penelitian mengenai korelasi RNL dan albuminuria pada pasien DM tipe 2 di wilayah Sumatera Selatan khususnya Palembang, maka peneliti tertarik untuk meneliti dan mengetahui korelasi RNL dengan derajat albumin urin pada pasien DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Hasil penelitian ini diharapkan

dapat memberikan kontribusi penting dalam upaya deteksi dini pada pengelolaan DN, sehingga dapat mengurangi risiko komplikasi yang lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi bermakna antara peningkatan Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat albuminuria pada pasien diabetes Melitus tipe 2 di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung Rasio Neutrofil Limfosit dan derajat albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang.
2. Membandingkan distribusi derajat albuminuria (normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria) berdasarkan nilai Rasio Neutrofil Limfosit pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang.
3. Menilai korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Peneliti

Penelitian ini dapat membantu menambah pemahaman tentang peran dan korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat albumin urin dalam proses inflamasi pada Pasien diabetes melitus tipe 2.

1.5.2 Akademik

1. Penelitian ini menjadi sumbangan data terhadap penelitian diabetes melitus tipe 2 di RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang dan pengetahuan mengenai korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2.
2. Penelitian ini menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya mengenai sensitivitas dan spesitivitas Rasio Neutrofil Limfosit dengan derajat albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 dalam pengembangan metode diagnostik dan terapeutik yang lebih efisien dalam mengatasi komplikasi.

1.5.3 Masyarakat

1. Penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai pentingnya pemantauan fungsi ginjal pada pasien diabetes melitus tipe 2 sebagai langkah pencegahan terjadinya nefropati diabetik.
2. Rasio Neutrofil Limfosit dapat menjadi pemeriksaan penunjang yang mampu memonitor derajat albuminuria pada pasien diabetes melitus tipe 2 namun dengan harga yang terjangkau dan tersedia di semua fasilitas kesehatan di Indonesia.

1.5.4 Manfaat terapan / klinis

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi acuan bagi Rumah Sakit dalam menatalaksana dan prognosis pasien diabetes melitus tipe 2 agar dapat mencegah terjadi komplikasi yang lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hendromartono. Nefropati Diabetik. In: Setiati S, Alwi I, Sudoyo A. W, Simadibarata M, Setiyohadi B, Syam A. F, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Internal publishing; 2015. Hal: 2386-2394
2. Batuman V. Diabetic Nephropathy. 2021. Diakses pada 20 Nov 2022 dari <https://emedicine.medscape.com/article/238946-overview>.
3. Azikin A, Mangarengi A & Bahrin U. Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio And Decreased Glomerular Filtration Rate In Diabetic. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory, 2018. Hal : 131-135.
4. Lin YC, *et al.* Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. J Formos Med Assoc. 2018. Hal: 662-675.
5. Correa JV, *et al.* Inflammatory Cytokines in Diabetic Kidney Disease: Pathophysiologic and Therapeutic Implications. Front Med. 2021. Hal: 2-9
6. Paulus IB, *et al.* Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) was Significantly Associated with Diabetic Nephropathy at Sanglah General Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia: A Case-Control Study. World J Curr Med Pharm Res. 2021. Hal: 50-54
7. Baratawidjaja KG, Renggaris I. Immunologi Dasar; sel-sel sistem imun non spesifik, Edisi 12. FK UI. 2018.
8. Krugger P, *et al.* Neutrophils: Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury. 2015. PLOS Pathogens. 2015. Hal: 1-15.
9. Rahar S, *et al.* Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) in type 2 diabetes mellitus and its correlation with renal function: An institutional experience. Journal of Dr. NTR University of Health Sciences. 2021. Hal: 82-87.
10. Mohammad WH, *et al.* Is neutrophil-lymphocyte ratio a novel biomarker for macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes?. Egypt J Intern Med. 2019. Vol 31. Hal: 1–7.

11. Jaaban M, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon*. 2021. Hal: 1-7.
12. Abdelaziz AA, *et al.* Study of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) as a predictor inflammatory marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2018. Hal: 4800-4807.
13. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021. Hal: 474-488.
14. Kourilovitch M & Maldonado CG. Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils?. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2021. p: 1-4.
15. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150
16. Soelistijo SA, *et al.* Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. *PERKENI*. 2021. Hal: 73-75.
17. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Updated of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;117:662-675.
18. Manikowski ST & Atta MG. Diabetic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Journal of Diabetes Research*. 2015. Hal: 1-16
19. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin JAm Soc Nephrol*. 2017;12: 2032–2045
20. Sun HJ, *et al.* Hydrogen Sulfide: Recent Progression and Perspectives for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *Molecules*. 2019. Hal: 1-27
21. Chen J, *et al.* Immune responses in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic target. *Frontiers Immunology*. 2022. Hal: 1-19.
22. Mateous SR *et al.* Pathogenic Pathways and Therapeutic Approaches Targeting Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2020. Hal: 2-43

23. Thomas MC *et al.* Diabetic kidney disease. Nature review disease primer. 2015. Hal: 5
24. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Bellini MI, editor. Biomed Res Int. 2021. Hal:1–17.
25. Ruiz O *et al.* Special Issue “Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention and Treatment” J Clin Med. 17 Maret 2020 . Hal: 813.
26. SÖNMEZ A, *et al.* Consensus Statement of Endocrinology, Cardiology, and Nephrology (ENCARNE) Experts on Prevention, Diagnosis, and Management of Cardiovascular and Renal Complications of Diabetes. Turk J Endocrinol Metab. 2021. Hal: 392-411.
27. Eknoyan G, Lameire N, Wheeler DC. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney International. 2022. Kidney Int Suppl. 2022. Hal: 1-127.
28. Abul KA *et al.* Immunologi Dasar Abbas; Fungsi dan kelainan sistem imun, Edisi Indonesia kelima. Elsevier. 2016.
29. Biswas M, *et al.* The mechanistic role of neutrophil lymphocyte ratio perturbations in the leading non communicable lifestyle diseases. F1000Research. 2022. Hal: 1-31.
30. Yu S, *et al.* Endothelial Dysfunction Induced by Extracellular Neutrophil Traps Plays Important Role in the Occurrence and Treatment of Extracellular Neutrophil Traps-Related Disease. Int J Mol Sci. 2022. Hal: 1-22.
31. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. BMC Endocr Disord. 2015. Hal:1-9.
32. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. Nat Rev Immunol. 2018. Hal: 134-147.
33. Budge K, *et al.* Complement, a Therapeutic Target in Diabetic Kidney Disease. Front Med. 2021. Hal 1-10
34. Yakimchuk K, *et al.* T Cell Markers and B Cell Markers. Karolinska Insitute. 2016.

35. Hajishengallis G, *et al.* Neutrophil homeostasis and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2015. Vol 98.
36. Velez MG & Bhalla V. The Role of the Immune System in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Journal of Nephrology & Therapeutics*. 2012. Hal: 1-5.
37. Kamrul-Hasan, *et al.* Evaluation of Neutrophil–lymphocyte Ratio and Platelet–lymphocyte Ratio as Markers of Diabetic Kidney Disease in Bangladeshi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetology* Volume 12. 2021. Hal: 58-62.
38. Jilma B., Blann A., Pernerstorfer T., Stohlawetz P. *et al.* Regulation of adhesion molecules during human endotoxaemia. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med*. 159. 1999. p: 857-863.
39. O'Mahony J.B., Palder S.B., Wood J. *et al.*: Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J. Trauma*. 1984. p; 869-875.
40. Chung FM, Tsai JC, Chang DM, Shin SJ, Lee YJ. Peripheral total and differential leukocyte count in diabetic nephropathy: The relationship of plasma leptin to leukocytosis. *Diabetes Care*. 2005. p:1710–1717.
41. Azab B, Daoud J, Naeem FB, *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Worsening Renal Function in Diabetic Patients (3-Year Follow-Up Study). *Informa Healthcare USA. Renal Failure*. 2012. p: 571–576
42. Kothai G, *et al.* Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Marker of Diabetic Nephropathy. *J. Evid. Based Med. Healthc*. 2020. Hal: 1223-1226.
43. Murughesh ME, *et al.* Clinical Profile of Diabetic Nephropathy and its Correlation with Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Type 2 Diabetes Mellitus. *Vidarbha Journal of Internal Medicin*. 2022. Hal: 108-114.
44. Li L, *et al.* Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Diabetic Kidney Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Dovepress*. 2022. Hal: 1157-1165
45. Signore A, Glaudemans AW: The molecular imaging approach to image infections and inflammation by nuclear medicine techniques. *Ann Nucl Med* 2011,25(10):681–700. 10.1007/s12149-011-0521-z

46. Mitchell R.N., Cotran R.S. (2003). Acute and chronic inflammation. In Kumar V., Cotran R.S., Robbins S. (Eds.), *Basic pathology* (7th ed., pp. 33–59). Philadelphia: W.B. Saunders
47. Pahwa R, Goyal A, & Jialal I. *Chronic Inflammation*. StatPearl Publishing. 2022. Hal: 98-102.
48. Dahlan S. *Besar Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Salemba Medika. Jakarta. 2013. Hal 45-63
49. Subramani, Murugan, et al. "Role of neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker for type 2 diabetic nephropathy among Indians." *Bioinformation* 19.4 (2023): 375.
50. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 10th edition* [Internet]. 2021. Diakses pada 10 November 2024 dari www.diabetesatlas.org.
51. Mohamed, Ahmed Fathy, et al. "Assessment of Hematological Biomarkers, Including Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios, in Diabetic Nephropathy for Patients with Type 2 Diabetes." *The Medical Journal of Cairo University* 92.06 (2024): 559
52. Morsy, Eman Y., Rania H. Elhedeny, and Heba S. Kassab. "Relation between neutrophil to lymphocyte ratio, platelets to lymphocyte ratio, and early stages of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes." *Journal of The Egyptian Society of Nephrology and Transplantation* 24.1 (2024): 22-28.
53. Lu, Jingru, et al. "Body mass index and risk of diabetic nephropathy: a Mendelian randomization study." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 107.6 (2022): 1599-1608.
54. Chen M, Zhu Y, Wang J, Wang G, Wu Y. The predictive value of neutrophil- to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio levels of diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res*. 2021;14:2049.
55. Rezaei Shahrabi, Armin, et al. "Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis." *European Journal of Medical Research* 28.1 (2023): 523.
56. Taskinen, Marja-Riitta, and Jan Borén. "New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes." *Atherosclerosis* 239.2 (2015): 483-495.

57. Wu, Liya, and Klaus G. Parhofer. "Diabetic dyslipidemia." *Metabolism* 63.12 (2014): 1469-1479.
58. Mahajan, Mayank, et al. "The correlation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with microvascular complications in patients with diabetes mellitus." *Cureus* 15.9 (2023).
59. Pop-Busui, R., et al. (2010). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 33(10): 2285-2293.
60. Chung, Y. E., & Lai, C. C. (2017). Triglycerides and diabetic kidney disease: the good, the bad, and the ugly. *Current Diabetes Reports*, 17(12), 111.
61. American Diabetes Association (ADA). (2022). Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl 1): S125-S143.
62. Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., de Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J. & Molitch, M. E. (2014). Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care*, 37(10), 2864-2883.
63. Reeves, E. K., & James, L. R. (2020). "Sex differences in diabetic kidney disease: The role of sex hormones and steroid receptors." *Kidney International*, 98(3), 448-460.