

TESIS

**RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT SEBAGAI MARKER
SEVERITY RETINOPATI DIABETIK PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2**

**NEUTROFIL-LIMFOSITE RATIO AS MARKER SEVERITY
DIABETIC RETINOPATY IN TYPE 2 DIABETES
MELLITUS PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh

IDRUS C101215113



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT SEBAGAI MARKER
SEVERITY RETINOPATI DIABETIK PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2**

**NEUTROFIL-LIMFOSITE RATIO AS MARKER SEVERITY
DIABETIC RETINOPATY IN TYPE 2 DIABETES
MELLITUS PATIENTS**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

IDRUS C101215113

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PROFIL RASIO NETROFIL-LIMFOSIT SEBAGAI PENANDA SEVERITY RETINOPATI
DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2**

**NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO PROFILE AS A MARKER OF THE SEVERITY
OF DIABETIC RETINOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Disusun dan diajukan oleh :

IDRUS

Nomor Pokok : C101 215 113

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 02 Juni 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD
NIP. 196512011996031001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Sahyuddin, Sp.PD, K-HOM
NIP. 197201172002121004

Ketua Program Studi



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Idrus

NIM : C101215113

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya susun ini dengan judul: “Profile Neutrofil-Limfosit Rasio sebagai Penanda Severity Retinopati Diabetik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2”, adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, Juni 2021

Yang Menyatakan

A 1000 Rupiah postage stamp is placed over the signature. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '1000', 'METERAL TEMPEL', and the serial number '7414AJX237907572'. The signature is written in blue ink over the stamp.

Idrus

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan ke hadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin mengucapkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Pembimbing Penelitian atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam
3. **dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Pembimbing Penelitian atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof.dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM, Ph.D** sebagai Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

6. **Dr. dr. Harun Iskandar, SpP (K), SpPD, KP dan Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH** selaku Ketua dan mantan ketua Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Pembimbing Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam
7. **Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**, selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Pembimbing Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. **Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R** selaku Ketua Program Studi Sp-II Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Pembimbing Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam
9. **Dr.dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD** selaku Pembimbing 1 Penelitian dan pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan membimbing dalam proses pembuatan tesis ini serta senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Sahyuddin Saleh, Sp.PD, K-HOM** selaku Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan membimbing dalam proses pembuatan tesis ini.
11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
12. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.

13. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD; Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH; dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**
14. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Kondosapata Mamasa atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Bu Vira, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayu, dan Pak Aca**, pegawai TKPPDS **Pak Asdagu**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada teman-teman **Angkatan Juli 2015. Dr. Andi Rizal, Sp.PD; Dr. Dr. Fransiskus Agustinus Wabia, Sp.PD; Dr. Riswan Idris, Sp.PD; Dr. Said Umargono Sosrohandoyo, Sp.PD; Rajibzman Amir, Sp.PD; Dr. Eko Irawan Sudarmudji, Sp.PD; Dr. Cely Norma Palebangan, Sp.PD; Dr. Resliany, Sp.PD; Dr. Tenri Ampa; Dr. Emminarty, Sp.PD; Dr. Amaliah, Sp.PD; Dr. Rasdiana, Sp.PD; Dr. Pratiwi Nasir Hamzah, Sp.PD; Dr. Andi Anissa Rahmadani, Sp.PD;** Berkat kalian, saya telah bertransformasi menjadi pribadi yang lebih tangguh. Terima kasih atas setiap kebaikan dan motivasi yang telah diberikan.
17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada istri saya tercinta **Andi Vatingki Adid Wardiah. AMF** yang telah setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, kedua orang tua dan kedua mertua saya yang selalu mendoakan dan mendukung saya, kedua anak saya **Cholil Avis Nur dan Izzah Khairunissa**, serta seluruh keluarga besar yang telah dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Juni 2021

Idrus

DAFTAR ISI

RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT SEBAGAI MARKER <i>SEVERITY</i> RETINOPATI DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2.....	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	9
DAFTAR TABEL.....	12
DAFTAR GAMBAR.....	13
DAFTAR LAMPIRAN.....	14
DAFTAR SINGKATAN	15
ABSTRAK.....	16
BAB I.....	18
PENDAHULUAN	18
I.1 Latar Belakang Penelitian	18
I.2 Rumusan Masalah.....	20
I.3 Tujuan Penelitian	20
I.3.1 Tujuan umum	20
I.3.2 Tujuan khusus	20
I.4. Manfaat Penelitian	20
I.4.1 Manfaat Akademik	20
I.4.2 Manfaat Klinis	20
BAB II	21
TINJAUAN PUSTAKA	21
II.1 Retinopati Diabetik.....	21
II.1.1 Definisi	21
II.1.2 Klasifikasi.....	21
II.1.3 Patogenesis	22
II.1.4 Inflamasi dan Retinopati Diabetik	23
II.1.5 Diagnosis	25
II.3 Hubungan Rasio Neutrofil – Limfosit Dengan Kejadian Retinopati Diabetik	26
II.4 Karakteristik Metabolic pada Kejadian Retinopati Diabetik	26

BAB III	28
KERANGKA TEORI, DAN HIPOTESIS PENELITIAN	28
III.1 Kerangka Teori	28
.....	28
III.2 Hipotesis Penelitian.....	29
BAB IV	30
METODE PENELITIAN.....	30
IV.1 Rancangan Penelitian	30
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian	30
IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	30
IV.4 Perkiraan Sampel Awal	30
IV.5 Metode Pengambilan Sampel	31
IV.6 Prosedur Kerja.....	31
IV.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	31
IV.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	32
IV.9 Analisis Data	33
IV. 10 Alur Penelitian	34
BAB V	35
HASIL PENELITIAN.....	35
V.1 Karakteristik Subjek Penelitian	35
V.2 Hubungan Neutrofil – Limfosit Rasio dan Hasil Funduskopi pada	36
Pasien Diabetes Melitus Tipe 2	36
V.3 Hubungan Jenis Kelamin, Usia, Tekanan Darah, IMT, dan HbA1c	37
dengan Grading Retinopati Diabetik	37
V4. Hubungan Neutrofil – Limfosit Rasio dan Faktor Usia dan Kondisi Hipertensi	38
pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.....	38
BAB VI.....	39
PEMBAHASAN.....	39
VI.1 Karakteristik Subjek Penelitian	39
VI.2 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Hasil Funduskopi pada.....	40
Pasien Diabetes Melitus Tipe 2	40
VI. 3 Hubungan Jenis Kelamin, Usia, Tekanan Darah, IMT, dan HbA1c dengan	40
Grading Retinopati Diabetik	40
BAB VII	43
PENUTUP	43

VII.1 Ringkasan.....	43
VII.2 Kesimpulan	43
VII.3 Saran	43
DAFTAR PUSTAKA	44

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian	35
Tabel 2. Perbandingan Mean NLR dengan Funduskopi	36
Table 3. Hubungan Jenis Kelamin, Usia, Tekanan Darah, IMT, dan HbA1c dengan Grading Retinopati Diabetik	
Tabel 4. Perbandingan Mean NLR dengan Usia	38
Tabel 5. Perbandingan Mean NLR dengan Hipertensi.....	38

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1 . Ringkasan hubungan sistem kekebalan *Innate* dengan inflamasi. Seperti ditunjukkan dalam teks, banyak komponen sistem ini ditemukan tidak normal retina hewan coba yang diabetes. 11-1R1, reseptor interleukin1; AGEs, advanced glycation endproducts; HMGB1, high mobility box Group 1; TNFa R, reseptor untuk TNFa; MyD88, Myeloid differentiation primary response gene (88);IRAK, Interleukin- receptor associated kinases; IKK, Ikb kinase; p38; p38 PETA kinase 24
- Gambar 2. Skema yang menunjukkan dimana inflamasi berkontribusi pada kejadian degenerasi kapiler retina pada diabetes. Skema diatas menunjukkan serangkaian langkah untuk menghambat protein tertentu (seperti iNOS), dan kemudian menentukan langkah selanjutnya (atau protein) yang akan dihambat (atau diatur oleh protein tersebut). RAGE juga cocok dengan skema ini, tetapi posisinya relatif belum jelas dalam masalah ini. 24
- Gambar 3. Diagram batang perbandingan Mean NLR dan Funduskopi 36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik	48
--	----

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
NLR	: <i>Neutrophyl-Lymphosit Ratio</i>
DR	: Diabetic Retinophaty
IRMA	: <i>Intraretinal microvascular abnormalities</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factror</i>
IGF-1	: <i>insulin like growth factor-1</i>
AGE	: Advanced Glycation End Products
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
TGFβ	: Tumor Growth Factor Beta
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
TLR	: Tol-Like Reseptor
RAGE	: <i>Receptor for Advanced Glycation Endproducts</i>
PAMPs	: <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
TNFα	: <i>Tumor Nekrosis Factor-alpha</i>
IL-1b	: Interleukin-1-beta
NF-kB	: Factor-kappa-B
COX-2	: <i>cyclooxygenase-2</i>
FFA	: <i>Fundal fluroscein angiografi</i>
UKPDS	: <i>The United Kingdom Prospective Study</i>
DCCT	: <i>The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial</i>
HbA1C	: Glycated hemoglobin

ABSTRAK

Idrus , Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai Marker *Severity* Retinopati Diabetik Pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2. di Makassar (dibimbing oleh Husaini Umar dan Sahyuddin Saleh)

Latar Belakang: Salah satu komplikasi mikrovaskuler kronik dari DM tipe 2 adalah Retinopati Diabetik (DR). Retinopati diabetik dinilai melalui funduskopi. Beberapa penelitian telah menilai Rasio Neutrofil-Limfosit pada retinopati diabetik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai marker kejadian Retinopati Diabetik Tipe Non Proliferatif dan Proliferatif

Metode: Desain *cross sectional* diterapkan dalam penelitian ini. Diagnosis DM tipe 2 ditentukan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan laboratorium. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin Makassar selama September 2020 sampai jumlah sampel terpenuhi. Tahapan DR didasarkan pada pemeriksaan funduskopi. Selain itu, tekanan darah, BMI, dan HbA1C juga diperiksa. Analisis statistik yang dilakukan adalah Perhitungan statistik diskriptif dan sebaran frekuensi, Chi Square, serta *Anova Test*

Hasil: Sampel yang dianalisis sebanyak 78 subyek yang berumur antara 40-79 tahun (mean $55,4 \pm 9,1$). Mean NLR pada Mild NPDR (2,20), Moderate NPDR (2,23), Severe NPDR (2,89), PDR (2,48). Hal ini menunjukkan adanya peningkatan nilai Mean NLR diikuti dengan peningkatan tingkat Keparahan DR kecuali pada PDR, sehingga secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$)

Kesimpulan: Didapatkan kesesuaian peningkatan nilai NLR diikuti dengan peningkatan tingkat Keparahan DR tipe Non-Proliferatif

Kata kunci: DM tipe 2, Rasio Neutrofil-Limfosit, Retinopati Diabetik

ABSTRACT

Idrus, *Neutrophil-Lymphocyte Ratio as Marker of Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. in Makassar (supervised by Husaini Umar and Sahyuddin Saleh)*

Introduction: One of the chronic microvascular complications of T2DM is diabetic retinopathy (DR). Diabetic retinopathy is assessed by means of a funduscopy. Several studies have assessed the neutrophil-lymphocyte ratio in diabetic retinopathy. This study aims to determine the neutrophil-lymphocyte ratio as a marker of the incidence of non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy.

Methods: Cross sectional design was applied in this study. Diagnosis of type 2 diabetes is determined based on history and laboratory examination. The research was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo and Hasanuddin University Hospital in Makassar during September 2020 until the number of samples is met. The DR stage is based on a funduscopy examination. In addition, blood pressure, BMI, and HbA1C were also checked. The statistical analysis performed was descriptive statistical calculation and frequency distribution, Chi Square, and Anova Test

Results: The samples analyzed were 78 subjects aged 40-79 years (mean 55.4 ± 9.1). Mean NLR in Mild NPDR (2.20), Moderate NPDR (2.23), Severe NPDR (2.89), PDR (2.48). This shows an increase in the Mean NLR value followed by an increase in DR severity except for PDR, so it is not statistically significant ($p > 0.05$)

Conclusions: It was found that the increase in the NLR value was followed by an increase in the severity of the NPDR

Keywords: T2DM, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Diabetic Retinopathy

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus merupakan masalah kesehatan yang banyak mengambil porsi biaya kesehatan di banyak negara. Salah satunya karena banyaknya komplikasi yang diakibatkan oleh penyakit ini. Retinopati Diabetik (DR) merupakan salah satu komplikasi kronik mikrovaskular dari diabetes melitus. Retinopati Diabetik diklasifikasikan atas Retinopati Diabetik non Proliferatif dan Retinopati Diabetik Proliferatif, dimana Retinopati Diabetik non Proliferatif merupakan tahap awal dari Retinopati Diabetik dan Retinopati Diabetik Proliferatif merupakan tahap lanjut pada Retinopati Diabetik.^{1,2,3}

Retinopati diabetik non Proliferatif dibagi menjadi 3 tingkatan yaitu Mild NPDR, Moderate NPDR dan Severe NPDR. Sedangkan yang paling berbahaya adalah retinopati diabetik tipe proliferasi yang membutuhkan tindakan lebih lanjut seperti terapi laser atau suntikan anti VEGF intra vitreal.^{1,2,3}

Hiperglikemi menyebabkan kerusakan endotel, penebalan membran basal, agregasi platelet, kerusakan barier retina, dan adhesi leukosit pada kapiler retina.⁴ Adanya hipoksia kronik pada diabetes menginduksi beberapa faktor angiogenik *growth factor* yang menghasilkan neovaskularisasi pada retina.⁵ Inflamasi merupakan dasar terjadinya Retinopati Diabetik. Inflamasi biasanya memiliki efek menguntungkan secara akut, tetapi dapat memiliki efek yang tidak diinginkan jika berlangsung kronis.⁶

Neutrofil, fagosit sirkulasi yang paling banyak pada manusia, adalah sel pertama yang datang ke dalam situs infeksi dan peradangan. Mereka datang dimediasi oleh berbagai faktor kemotaksis yang dihasilkan oleh situs radang. Faktor-faktor ini diakui oleh N-formylmethionine (N-fmet) PRR untuk oligopeptida bakteri N-formil dan oleh reseptor untuk C5a turunan komplemen, leukotrien B4 (disekresikan oleh banyak sel imun), dan chemokine interleukin-8

neutrofil, IL-8, yang disekresikan oleh sel imun bawaan aktif dan sel epitel. Beberapa antimikroba peptida (AMP) juga merupakan chemotactic untuk neutrofil. Semua kemoatraktan ini berdifusi dari tempat infeksi atau cedera untuk memberikan gradien chemotactic untuk migrasi neutrofil dan untuk lebih lanjut mengaktifkan neutrofil ketika mereka berpindah.⁷

Limfosit adalah sel darah putih yang seragam dalam penampilan tetapi bervariasi dalam fungsi dan termasuk T, B, dan sel-sel Natural Killer. Sel-sel ini bertanggung jawab untuk produksi antibodi, langsung pembunuhan sel yang dimediasi oleh virus dan sel tumor, dan regulasi respon imun.⁸

Dalam memprediksi terjadinya mikroangiopati dimana salah satunya adalah Retinopati Diabetik adalah dengan menghitung Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR). Dimana NLR sebagai petanda inflamasi memiliki peranan penting pada DM tipe 2 dan komplikasinya. **Huang et.al** menyatakan Nilai rasio Neutrofil Limfosit pasien diabetes yang selanjutnya disebut NLR adalah penanda yang murah, prediktif, dan prognostik untuk komplikasi mikrovaskular diabetes. Namun dari penelitian lain dari **Abdul Latief et.al** yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan nilai NLR pasien Retinopati Diabetik maupun non Retinopati Diabetik.^{9,10}

Memnune Ulu Sena et. al dalam studi awal yang mereka lakukan dalam menyelidiki hubungan antara NLR, yang merupakan penanda inflamasi, dan DR dan tingkat keparahannya, berkesimpulan pasien diabetes dalam hal DR, nilai NLR yang lebih tinggi mungkin merupakan penanda severitas yang sangat baik.¹¹

Pada penelitian **Cagri Ilhan et.al** Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit 2,11 atau lebih dapat memprediksi keparahan DR (PDR atau severe NPDR) dengan sensitivitas 76% dan spesifisitas 80%.¹²

Berdasarkan penjelasan diatas, bahwa belum banyak yang meneliti tentang NLR dengan hubungannya dengan Retinopati diabetik dan belum adanya penelitian yang serupa di kota Makassar maka kami ingin meneliti Profil Rasio Neutrofil Limfosit sebagai penanda *Severity* Retinopati Diabetik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan rumusan Profil Rasio Neutrofil-Limfosit dengan Retinopati Diabetik pada DM Tipe 2.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan Rasio Neutrofil - Limfosit dengan Retinopati Diabetik pada DM Tipe 2

I.3.2 Tujuan khusus

Menilai prevalensi dan karakteristik metabolik subjek Retinopati Diabetik pada DM Tipe 2 di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejarungnya.

1.4. Manfaat Penelitian

I.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi hubungan Rasio Neutrofil - Limfosit dengan Retinopati Diabetik pada DM Tipe 2 agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

I.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui hubungan Rasio Neutrofil - Limfosit dengan kejadian Retinopati Diabetik pada DM Tipe 2 diharapkan dapat menjadi referensi dalam memprediksi, tatalaksana serta pengendalian terhadap kejadian Retinopati Diabetik pada DM Tipe 2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Retinomati Diabetik

II.1.1 Definisi

Retinopati Diabetik adalah suatu kelainan mata pada pasien diabetes yang disebabkan karena kerusakan kapiler retina dalam berbagai tingkatan, sehingga menimbulkan gangguan penglihatan mulai dari ringan sampai berat bahkan sampai terjadi kebutaan total dan permanen.³

II.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi Retinopati Diabetik menurut *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)* :¹³

Retinopati Diabetik non proliferasif

- Retinopati non Proliferasif minimal : terdapat satu atau lebih tanda berupa dilatasi vena, mikroaneurisma, perdarahan intraretina yang kecil atau eksudat yang keras
- Retinopati non Proliferasif ringan sampai sedang : terdapat satu atau lebih tanda berupa dilatasi vena derajat ringan, perdarahan, eksudat keras, eksudat lunak, atau IRMA (*Intraretinal microvascular abnormalities*)
- Retinopati non Proliferasif berat : terdapat satu atau lebih tanda berupa perdarahan dan mikroaneurisma pada 4 kuadran retina, dilatasi vena pada 2 kuadran, atau IRMA ekstensif minimal pada 1 kuadran
- Retinopati non Proliferasif sangat berat : ditemukan dua atau lebih tanda pada retinopati non proliferasif berat.

Retinopati Diabetik Proliferasif

- Retinopati proliferasif ringan (tanpa risiko tinggi)

- Retinopati Proliferasi risiko tinggi : apabila ditemukan 3 atau 4 dari faktor berikut a). ditemukan pembuluh darah baru dimana saja di retina b). ditemukan pembuluh darah baru pada atau dekat diskus optikus c). pembuluh darah baru yang tergolong sedang atau berat mencakup lebih dari satu per empat daerah diskus d). perdarahan vitreus.¹³

II.1.3 Patogenesis

Kondisi hiperglikemi dapat mengaktifasi beberapa jalur metabolik yang berperan dalam patogenesis Retinopati Diabetik. Beberapa mekanisme yang mendasari Retinopati Diabetik adalah peningkatan jalur poliol, pembentukan *Protein Kinase C* (PKC), peningkatan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *insulin like growth factor-1* (IGF-1), perubahan hemodinamik, pembentukan formasi AGE, stres oksidatif, dan leukostasis. Penimbunan senyawa poliol terbentuk dari aktivasi jalur reduktase aldosa. Senyawa *poliol* yang berlebihan dalam sel akan menyebabkan peningkatan tekanan osmotik sehingga menimbulkan gangguan morfologi dan fungsional sel. Selain itu, senyawa poliol menyebabkan viabilitas sel *pericyte* berkurang, peningkatan ketebalan membran basal kapiler retina, adhesi leukosit pada endotel atau leukostasis, dan peningkatan permeabilitas vaskuler dan kerusakan barrier retina.¹⁴

Pembentukan AGE pada hiperglikemi menyebabkan pembentukan matriks seluler, membran basal, dan komponen pembuluh darah. Selain itu, interaksi AGE dan reseptornya menyebabkan aktivasi pro-oksidan dan kondisi inflamasi. Hiperglikemi menyebabkan peningkatan metabolisme glukosa melalui sintesis *Diacylglycerol* (DAG) yang merupakan kunci pembentukan PKC. Produk PKC menyebabkan perubahan permeabilitas endotel, hemodinamik retina, dan ekspresi VEGF dan leukostasis. Aktivasi jalur reduktase aldosa, terbentuknya AGE, dan aktivasi PKC, semuanya itu akan menyebabkan disfungsi endotel, mengganggu dan mengubah sifat berbagai protein penting dan kemudian akan memicu sitokin proinflamasi serta faktor pertumbuhan (TGF β dan VEGF). Inflamasi pada retina menyebabkan peningkatan tekanan intralumen kapiler melalui *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Ikatan VEGF dengan reseptornya akan menyebabkan

kebocoran vaskuler, perdarahan ringan, dan eksudat. Hal ini dapat dilihat pada bentuk non proliferaatif. Selain itu, pada bentuk non proliferaatif juga didapatkan mikroneurima yang terbentuk akibat berkurangnya sel perisit serta meningkatnya tekanan intralumen kapiler, penebalan membran basalis, dan bentuk eksudat keras ataupun lunak. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) juga menyebabkan pembentukan vaskuler baru yang rapuh dan hal ini didapatkan pada tipe proliferaatif.¹⁴

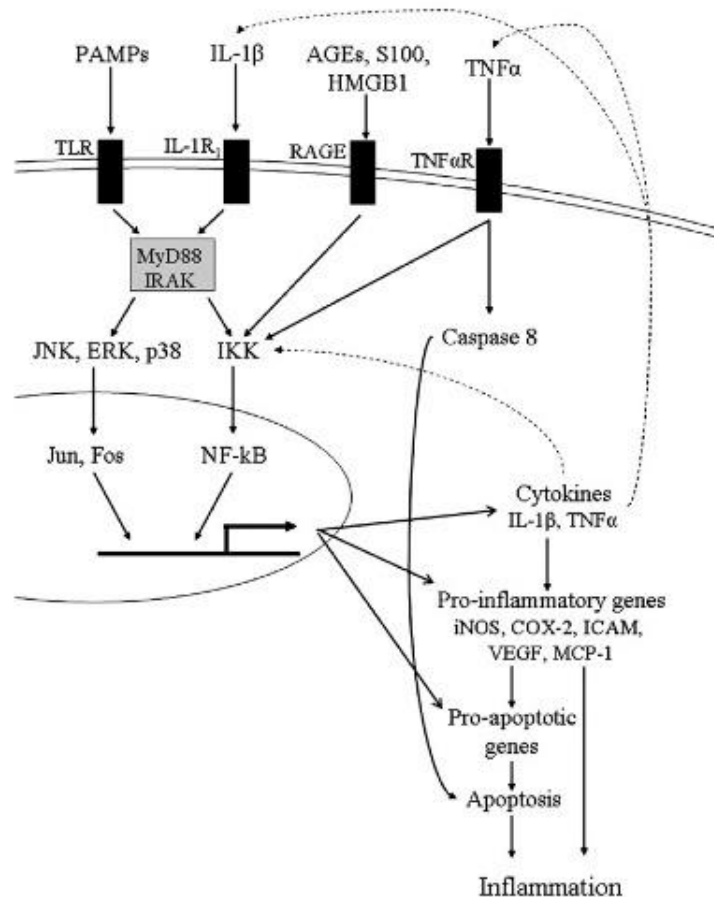
II.1.4 Inflamasi dan Retinopati Diabetik

Inflamasi atau peradangan adalah respons nonspesifik yang mencakup berbagai mediator radang, termasuk perekrutan dan atau aktivasi leukosit. Inflamasi biasanya memiliki efek menguntungkan secara akut, tetapi dapat memiliki efek yang tidak diinginkan jika berlangsung kronis. Model inflamasi seluler klasik telah diterima selama beberapa dekade, tetapi kondisi terbaru saat ini mengenai perubahan mekanisme inflamasi dan mekanisme molekuler yang terjadi dapat dilihat di gambar 1.⁶

Inflamasi merupakan salah satu cara yang digunakan memicu sistem kekebalan tubuh dengan cepat untuk mendapatkan kekebalan yang di harapkan setelah terpapar antigen atau mikroorganisme. Pengenalan patogen oleh sistem kekebalan tubuh *innate* dimediasi oleh pengikatan spesifik dari patogen pola pengenalan reseptor, seperti *Tol-Like Reseptor* (TLR) dan *Receptor for Advanced Glycation Endproducts* (RAGE). Ligan – ligan reseptor ini dikategorikan dalam beberapa kelas molekul, disebut *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Aktivasi TLR menghasilkan produksi sitokin seperti *Tumor Nekrosis Factor-alpha* (TNF α) dan (IL-1b), yang bekerja untuk menginduksi ekspresi protein pro-inflamasi. Inflamasi biasanya terjadi dan terkoordinasi dengan hal lain diantaranya *resolvins*, *lipoxins*, dan *protectins*.⁶

Peningkatan ekspresi dari kebanyakan protein inflamasi diatur pada tingkat transkripsi gen melalui aktivasi faktor transkripsi proinflamasi, termasuk *Nuclear Factor-kappa-B* (NF-kB) (NF-kB). Aktivasi NF-kB akhirnya mengarah ke sintesis kebanyakan sitokin, kemokin, protein fase akut, dan molekul proinflamasi. Pada

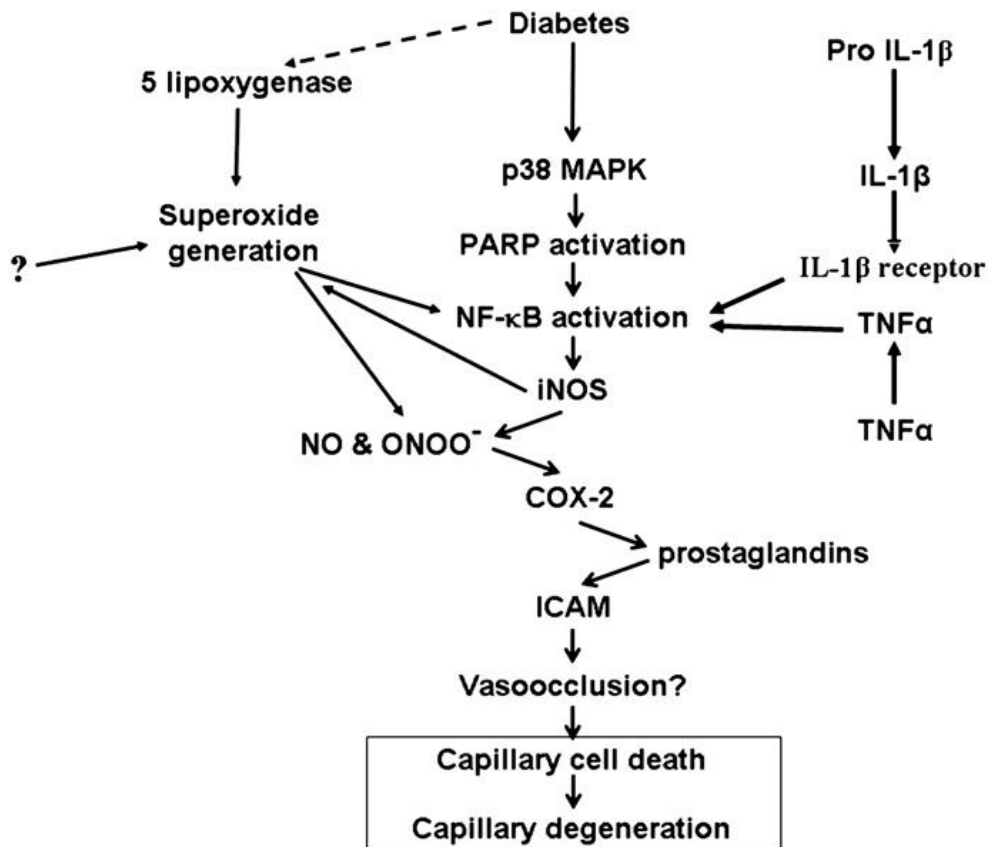
penyakit autoimun dan kondisi inflamasi, protein proinflamasi seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2), IL-1b, isoform yang diinduksi oleh nitric oxide synthetase (iNOS), dan TNF α ketika diinduksi.⁶



Gambar 1 . Ringkasan hubungan sistem kekebalan *Innate* dengan inflamasi. Seperti ditunjukkan dalam teks, banyak komponen sistem ini ditemukan tidak normal retina hewan coba yang diabetes. IL-1R1, reseptor interleukin-1; AGEs, advanced glycation endproducts; HMGB1, high mobility box group 1; TNF α R, reseptor untuk TNF α ; MyD88, Myeloid differentiation primary response gene (88); IRAK, Interleukin-1 receptor associated kinases; IKK, I κ B kinase; p38; p38 PETA kinase⁶

Protein inflamasi yang dijelaskan dalam bab ini dikaitkan dengan penyakit mikrovaskular yang diinduksi oleh diabetes diabetes. Banyak sitokin dan molekul pensinyalan lainnya yang diketahui mengaktifkan NF- κ B dan mediator proinflamasi lainnya, yang mengindikasikan bahwa sistem inflamasi yang di

hubungankan dengan retinopati diabetik terlihat sangat kompleks. Semua hal tersebut dapat diceritakan dalam gambar dibawah ini.⁶



Gambar 2. Skema yang menunjukkan dimana inflamasi berkontribusi pada kejadian degenerasi kapiler retina pada diabetes. Skema diatas menunjukkan serangkaian langkah untuk menghambat protein tertentu (seperti iNOS), dan kemudian menentukan langkah selanjutnya (atau protein) yang akan dihambat (atau diatur oleh protein tersebut) RAGE juga cocok dengan skema ini, tetapi posisinya relatif belum jelas dalam masalah ini¹⁰

II.1.5 Diagnosis

Diagnosis retinopati diabetik berdasarkan hasil funduskopi. Pemeriksaan dengan *fundal fluorescein angiografi* (FFA) merupakan metode pemeriksa paling dipercaya. Namun dalam pemeriksaan klinik dengan oftalmoskopi masih dapat digunakan untuk pemeriksaan penyaring.³

II.3 Hubungan Rasio Neutrofil – Limfosit Dengan Kejadian Retinopati Diabetik

Huang, L et.al menyatakan bahwa Nilai Rasio Neutrofil Limfosit pasien diabetes yang selanjutnya disebut NLR adalah penanda yang murah, prediktif, dan prognostik untuk komplikasi mikrovaskular diabetes.⁹

Chittawar S et.al meneliti Sebanyak 265 data pasien. Kejadian hipertensi, neuropati, nefropati, retinopati, dan CAD masing-masing adalah 12,8%, 18,5%, 41,5%, 62,3%, dan 3,8%. Pasien dalam kuartil NLR yang lebih tinggi memiliki durasi diabetes yang secara signifikan lebih tinggi, kejadian nefropati, albuminuria, retinopati, CAD, dan laju filtrasi glomerulus. Pasien dengan komplikasi mikrovaskular lebih lama memiliki durasi diabetes, tekanan darah, NLR, kreatinin, dan ekskresi albumin urin yang secara signifikan lebih lama.¹⁵

Neutrofil Limfosit Rasio 2,00 memiliki sensitivitas dan spesifisitas 86,4% dan 69% dalam memprediksi albuminuria, sensitivitas dan spesifisitas 64,2% dan 63% dalam memprediksi retinopati; sensitivitas dan spesifisitas 80% dan 47,1% dalam memprediksi *Coronary Arteri Disease*.¹⁵

II.4 Karakteristik Metabolic pada Kejadian Retinopati Diabetik

Beberapa faktor metabolik memiliki pengaruh terhadap kejadian retinopati pada diabetes melitus. Beberapa studi telah menjelaskan hal ini. Kontrol glikemik yang buruk merupakan salah satu faktor yang berkontribusi dalam kejadian retinopati. *The United Kingdom Prospective Study (UKPDS)* mendapatkan bahwa hanya sedikit pasien yang mendapatkan terapi intensif insulin yang mengalami progresi albuminuri dan proteinuri dibandingkan terapi konvensional selama follow up 15 tahun dengan nilai rerata HbA1C 7,0%.¹⁶

Studi lain oleh *The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* menyatakan bahwa terjadi penurunan kejadian Retinopati Diabetik sebanyak 76% dan progresivitasnya menurun sebesar 80% pada kelompok yang mendapatkan terapi intensif dengan mencapai rerata HbA1C 7,3%.¹⁷

Peningkatan tekanan darah memiliki peran dalam patogenesis retinopati. Peningkatan tekanan darah memiliki efek terhadap aliran darah dan dapat menyebabkan kerusakan endotel sehingga berkontribusi dalam progresivitas komplikasi diabetes.¹⁸

Obesitas meningkatkan risiko mikrovaskuler dan makrovaskuler pada DM Tipe 2. Peningkatan indeks massa tubuh berkorelasi secara signifikan dengan penurunan HDL, peningkatan trigliserida, dan kontrol glikemik yang buruk. Studi oleh **Marlina et.al** menunjukkan bahwa obesitas dengan atau tanpa komorbid yang lain merupakan faktor risiko komplikasi mikrovaskuler pada DM Tipe 2.¹⁹