

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 and extends to the right.

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 Retinomati 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	: <i>Diabetic Retinophaty</i>
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	: <i>Advanced Glycation End Products</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
TGFβ	: <i>Tumor Growth Factor Beta</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
TLR	: <i>Tol-Like Reseptor</i>
RAGE	: <i>Receptor for Advanced Glycation Endproducts</i>
PAMPs	: <i>pathogen-associated molecular patterns</i>
TNFα	: <i>Tumor Nekrosis Factor-alpha</i>
IL-1b	: <i>Interleukin-1-beta</i>
NF-kB	: <i>Factor-kappa-B</i>
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	: <i>Glycated hemoglobin</i>

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 barier 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

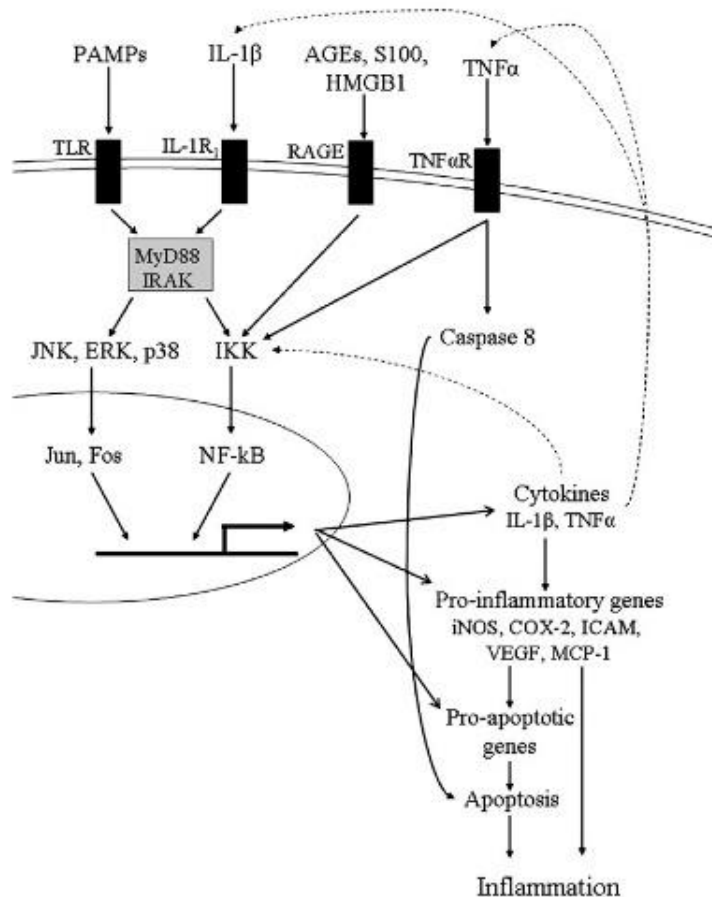
II.1.4 Inflamasi dan Retinopati Diabetik

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

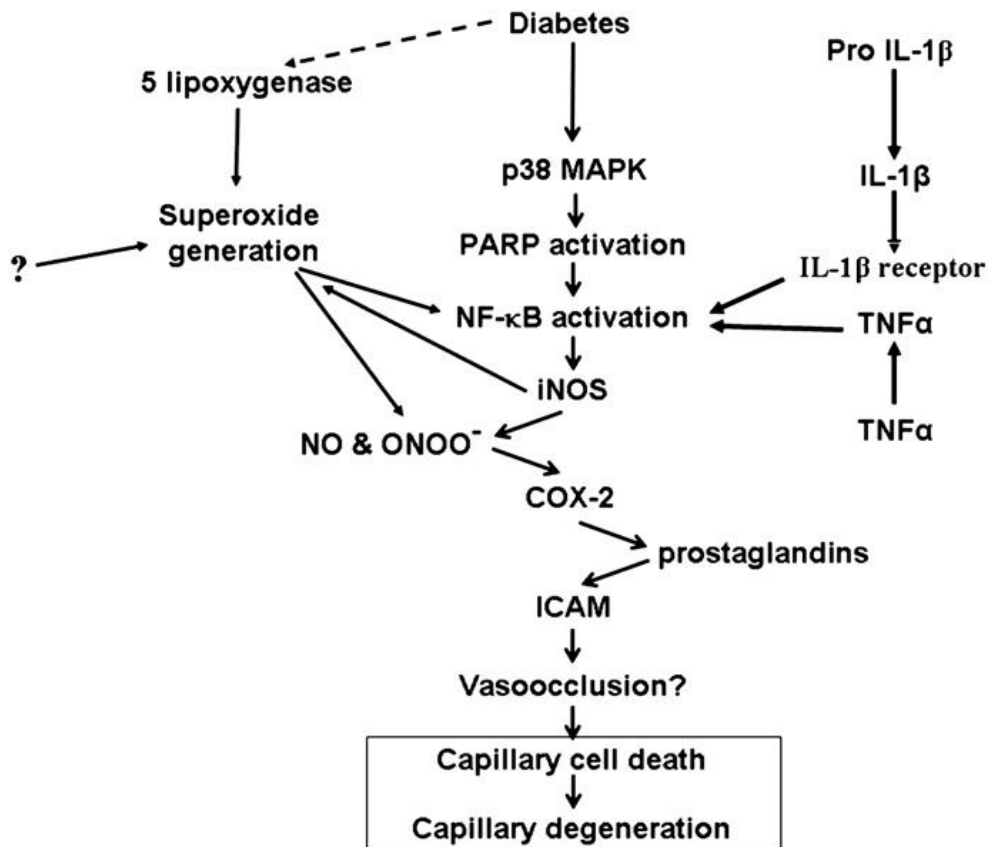
penyakit autoimun dan kondisi inflamasi, protein proinflamasi seperti *cyclooxygenase-2* (COX-2), IL-1b, isoform yang diinduksi oleh nitric oxide synthetase (iNOS), dan TNF α ketika diinduksi.⁶



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

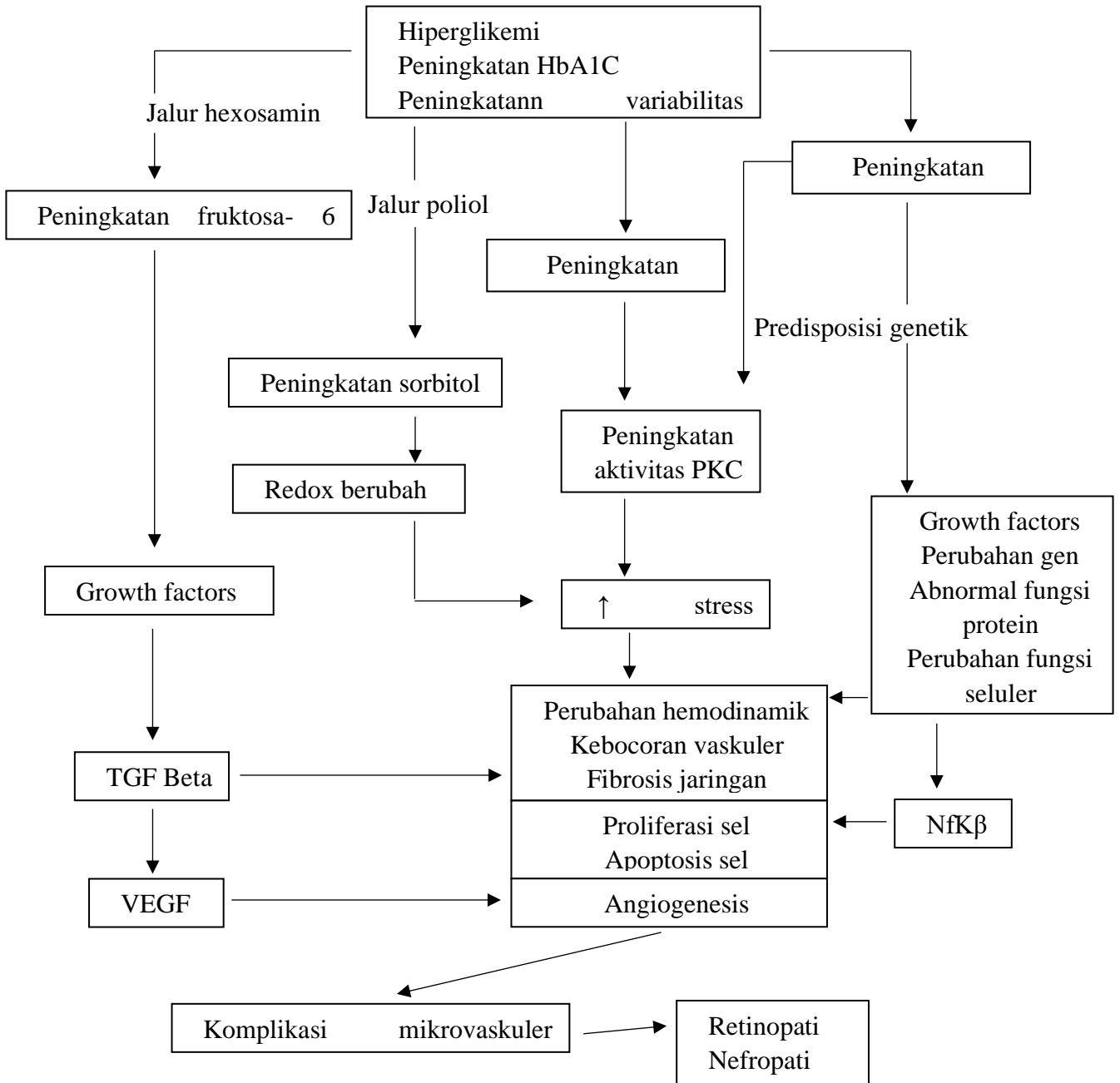
Peningkatan tekanan darah memiliki peran dalam patogenesis retinopati. Peningkatan tekanan darah memiliki efek terhadap aliran darah dan dapat menyebabkan kerusakan endotel sehingga berkontribusi dalam progresivitas komplikasi diabetes.¹⁸

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

BAB III

KERANGKA TEORI, DAN HIPOTESIS PENELITIAN

III.1 Kerangka Teori



III.2 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini dirumuskan sebagai berikut :

Terdapat keseuaian Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan kejadian Retinopati Diabetik

BAB IV

METODE PENELITIAN

IV.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah observasional dengan rancangan *cross sectional*.

IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring yang ada di Makassar. Penelitian dilakukan dimulai bulan Agustus 2018 hingga jumlah sampel terpenuhi.

IV.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi : Semua pasien rawat jalan dengan DM Tipe 2 di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring yang ada di Makassar.

Sampel : Pasien DM Tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi

Kriteria inklusi :

- a. Usia > 18 tahun
- b. Lama nya DM > 5 tahun
- c. Bersedia mengikuti penelitian

Kriteria Eksklusi :

- a. Infeksi berat
- b. Kehamilan
- c. Keganasan
- d. Gagal jantung

IV.4 Perkiraan Sampel Awal

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus:

$$n = \frac{NZ^2P(1-P)}{d^2(N-1) + Z^2 P (1-P)}$$

Keterangan :

N = Perkiraan populasi penelitian 200

Z = Nilai standar deviasi normal (1.96)

P = Perkiraan proporsi atribut yang diteliti 0.500

d = tingkat ketelitian yang akan diteliti = 0.07

Dengan menggunakan rumus tersebut diperoleh jumlah sampel minimal 100 sampel.

IV.5 Metode Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu penderita yang memenuhi kriteria inklusi diikuti pada penelitian ini sampai jumlah sampel terpenuhi.

IV.6 Prosedur Kerja

- a. Semua pasien rawat jalan dengan DM TIPE 2 di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejarungnya yang memenuhi kriteria inklusi.
- b. Memberi penjelasan maksud penelitian ini dan yang bersedia mengikuti penelitian diminta untuk menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian.
- c. Melakukan wawancara/anamnesis dengan semua subjek penelitian untuk memperoleh informasi.
- d. Melakukan pengukuran tekanan darah.
- e. Melakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan Darah rutin HbA1C.
- f. Melakukan pemeriksaan funduskopi di Poliklinik Mata.

IV.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar persetujuan

dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Penelitian Biomedik pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

IV.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

a. Retinopati Diabetik

Definisi Operasional :

Retinopati Diabetik adalah suatu kelainan mata pada pasien diabetes 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

Kriteria Objektif :

Pasien dinyatakan mengalami Retinopati diabetik didasarkan pada pemeriksaan Funduskopi tanpa memandang jenis dari Retinopati Diabetik (Proliferatif atau non proliferasi)

b. Rasio Neutrofil – Limfosit

Definisi Operasional:

Rasio Neutrofil – Limfosit adalah salah satu Biomarker dalam memprediksi kejadian mikroangiopati pada penyakit Diabetes Melitus Tipe 2. ⁹

Kriteria Objektif:

Rasio Neutrofil – Limfosit dihitung sebagai rasio sederhana antara neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut, keduanya diperoleh dari sampel darah rutin

c. Diabetes Melitus

Definisi Operasional:

Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.¹

Kriteria Objektif:

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan riwayat pasien dengan DM Tipe 2 sebelumnya dari anamnesa, atau berdasarkan kondisi pasien yang saat ini mengonsumsi obat anti Diabetik oral atau injeksi

d. Tekanan darah

Definisi operasional :

Tekanan darah terdiri dari sistolik dan diastolik dan didapatkan melalui pengukuran dan dinyatakan dalam satuan mmHg.

Kriteria Objektif : dinilai dengan numerik.

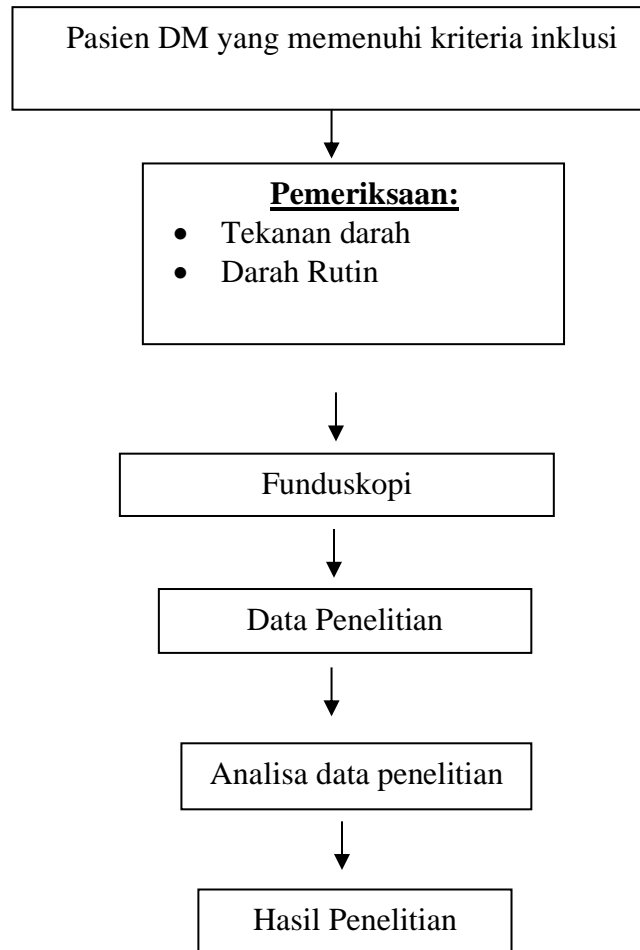
- Terkontrol : Tekanan darah sistolik < 140 dan tekanan darah diastolik < 90 .
- Tidak terkontrol : Tekanan darah sistolik > 140 dan tekanan darah diastolik > 90 .

IV.9 Analisis Data

Data diolah dengan bantuan SPSS versi 25,0 for Windows, uji statistik yang digunakan yaitu uji Chi-Square dan uji signifikan jika $p < 0,05$.

IV. 10 Alur Penelitian

Secara diagram, prosedur tahap penelitian sebagai berikut :



BAB V

HASIL PENELITIAN

V.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian dilakukan di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo sejak September 2020 – Maret 2021. Penelitian ini melibatkan 78 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25. Analisis statistik yang dilakukan adalah: Perhitungan statistik diskriptif dan sebaran frekuensi, Uji statistik yang digunakan adalah *Chi Square*, dan *Anova test* dan Hasil uji statistik signifikan jika nilai $p < 0,05$

Sampel yang dianalisis sebanyak 78 subyek yang berumur antara 40-79 tahun (mean $55,4 \pm 9,1$). Nilai NLR bervariasi antara 0,75-7,56 dengan mean $2,5 \pm 1,11$. Hasil NLR pada hasil funduskopi dapat dilihat pada table di bawah ini

Tabel 1 . Karakteristik Subjek Penelitian

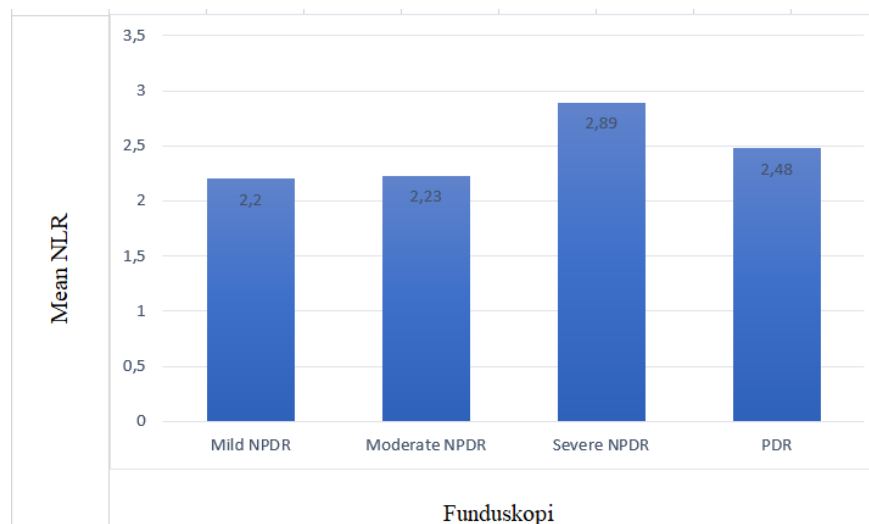
Variabel		n	%
Jenis Kelamin	Laki-Laki	27	34,6
	Perempuan	51	65,4
IMT	Normal	20	25,6
	Overweight	21	26,9
	Obese 1	33	42,3
	Obese 2	4	5,1
Hipertensi	Ya	49	62,8
	Tidak	29	37,2
Usia	< 65	71	91,0
	>= 65	7	9,0
HbA1c	< 7	7	8,5
	>= 7	75	91,5
NLR	0.75 – 1.40	19	24,4
	1.41 – 1.96	20	25,6
	1.97 – 2.68	20	25,6
	2.69 – 7.56	19	24,4
Funduskopi	Mild NPDR	5	6,4
	Moderate NPDR	13	16,7
	Severe NPDR	18	23,1
	PDR	42	53,8

V.2 Hubungan Neutrofil – Limfosit Rasio dan Hasil Funduskopi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Pada table 2 didapatkan hasil Mean NLR paling rendah pada Mild NPDR (2,20), dan terlihat paling tinggi pada Severe NPDR (2,94), tetapi menurun di PDR (2,48), walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$), walaupun secara statistik tidak signifikan ($p > 0,05$).

Tabel 2. Perbandingan Mean NLR dengan Funduskopi

Funduskopi	N	Mean	SD	P
Mild NPDR	5	2,20	1,000	0,266
Moderate NPDR	13	2,23	1,166	
Severe NPDR	18	2,89	1,132	
PDR	42	2,48	1,08	



Gambar 3. Diagram batang perbandingan Mean NLR dan Funduskopi

V.3 Hubungan Jenis Kelamin, Usia, Tekanan Darah, IMT, dan HbA1c dengan Grading Retinopati Diabetik

Pada tabel 3 menunjukkan tidak ditemukan perbedaan signifikan derajat Retinopati Diabetik menurut jenis kelamin, dan IMT, dan kadar HbA1c ($p > 0,05$). Pada tabel ini juga menunjukkan hubungan signifikan antara tekanan darah dengan derajat Retinopati Diabetik ($p = 0,04$) dan antara Usia dan derajat Retinopati Diabetik ($p = 0,02$)

Tabel 3. Hubungan Jenis Kelamin, Usia, Tekanan Darah, IMT, dan HbA1c dengan Grading Retinopati Diabetik

		Retinopati Diabetik					Total	P
		Mild NPDR	Moderat NPDR	Severe NPDR	PDR			
Jenis kelamin	Laki-laki	n	0	3	7	17	27	0,24
		%	0,0 %	3,8 %	9,0 %	21,8 %	34,6 %	
	Perempuan	n	5	10	26	25	51	
		%	6,4 %	12,8 %	14,1 %	32,1 %	65,4 %	
Umur	< 65 tahun	n	5	8	17	38	68	0,02
		%	6,4 %	10,3 %	21,8 %	48,7 %	87,2 %	
	≥ 65 tahun	n	0	5	1	4	10	
		%	0,0 %	6,4 %	1,3 %	5,1 %	12,8 %	
IMT	Normal	n	0	5	2	13	20	0,68
		%	0,0 %	6,4%	2,6 %	16,7 %	25,6 %	
	Overweight	n	2	2	6	11	21	
		%	2,6 %	2,6 %	7,7 %	14,1 %	26,9 %	
	Obese 1	n	3	5	9	16	33	
		%	3,8 %	6,4 %	11,5 %	20,5 %	42,3 %	
	Obese 2	n	0	1	1	2	4	
		%	0,0 %	1,3	1,3 %	2,6 %	5,1 %	
Hipertensi	Ya	n	2	5	10	32	49	0,04
		%	2,6 %	6,4%	12,8%	41,0 %	62,8 %	
	Tidak	n	3	8	8	10	29	
		%	3,8 %	10,3 %	10,3%	12,8 %	37,2 %	
HbA1C	< 7	n	1	1	2	3	7	0,79
		%	1,3 %	1,3 %	2,6 %	3,8 %	9,0 %	
	≥ 7	n	4	12	16	42	75	
		%	5,1 %	15,4 %	20,5%	50,0 %	91,5 %	

V4. Hubungan Neutrofil – Limfosit Rasio dan Faktor Usia dan Kondisi Hipertensi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Pada tabel 4 dan 5 disajikan hubungan antara NLR dan Faktor Usia dan Hipertensi dimana secara Jumlah pasien dengan usia dibawah 65 lebih banyak disbanding dengan diatas 65 tahun tetapi memiliki Mean yang lebih tinggi (2,7 dibanding 2,47). Dan Hipertensi yang selaras antara kejadian Hipertensi dengan Peningkatan Mean dari 2,28 ke 2,63

Tabel 4. Perbandingan Mean NLR dengan Usia

Usia	N	Mean	SD	P
< 65 tahun	68	2,47	1,139	
>= 65 tahun	10	2,70	0,949	0,55

Tabel 5 . Perbandingan Mean NLR dengan Hipertensi

Usia	N	Mean	SD	P
Ya	49	2,63	1,149	
Tidak	29	2,28	1,032	0,173

BAB VI

PEMBAHASAN

VI.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini mencakup 78 subjek dengan usia antara 40-79 tahun dengan subjek penelitian terdiri dari laki-laki (34,6%) dan wanita (65,4 %). Berdasarkan hasil pemeriksaan klinis, laboratorium dan Funduskopi menunjukkan subjek yang Mild NPDR (6,4 %), Moderate NPDR (16,7 %), Mild NPDR (23,1 %) dan PDR (53,8 %).

Pada penelitian ini didapatkan bahwa jumlah perempuan lebih banyak yang menderita diabetes (65,4%) dibanding laki – laki (34,6%) yang dimana ini sesuai dengan karakteristik penderita diabetes dimana jika dihubungkan dengan Indeks massa tubuh maka yang lebih banyak menderita adalah perempuan (obese 1 = 41,5 %), hal ini sesuai dengan dipaparkan oleh **Kautzky-Willer** dkk.²⁰

Pada penelitian ini juga di dapatkan bahwa pasien yang mengalami Retinopati diabetic memiliki kadar HbA1c yang lebih dari 7% seperti yang ditetapkan oleh *American Diabetic association* (ADA) dan telah di teliti oleh **Cho, HN** dkk, bahwa Ambang batas HbA1c 6,5 % memungkinkan deteksi yang tepat untuk retinopati diabetic.²¹

Karakteristik lain adalah bahwa kejadian retinopati diabetik baik proliferasif maupun yang non proliferasif lebih sering terjadi pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang memiliki HbA1c lebih dari 7% . Hal ini telah terkonfirmasi bahwa efek perlindungan dari kontrol glikemik juga telah terbukti pada pasien diabetes tipe 2. Studi Diabetes Prospektif Inggris (UKPDS) menunjukkan bahwa peningkatan kendali glukosa darah mengurangi risiko pengembangan retinopati dan nefropati dan mungkin mengurangi neuropati. Tingkat keseluruhan komplikasi mikrovaskuler menurun sebesar 25% pada pasien yang menerima terapi intensif dibandingkan terapi konvensional. Analisis epidemiologi dari data UKPDS menunjukkan hubungan yang berkelanjutan antara risiko komplikasi

mikrovaskuler dan glikemia, sehingga untuk setiap penurunan poin persentase dalam HbA1c (misalnya, dari 8 menjadi 7%), terdapat penurunan risiko komplikasi mikrovaskular sebesar 35%.²

VI.2 Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Hasil Funduskopi pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Pada penelitian ini didapatkan kesesuaian Mean NLR dengan hasil funduskopi, dimana mean meningkat pada Mild NPDR menuju Severe NPDR, akan tetapi Mean Menurun saat di PDR. Hal ini kemungkinan terjadi akibat pasien pasien yang mengalami PDR telah mendapat pengobatan *Anti Vascular Endotelian Growth Factor* (anti-VEGF), dimana obat-obatan ini mempunyai efek samping berupa hipertensi, proteinuria, perdarahan, dan kejadian tromboemboli. Dimana hal-hal di atas akan mempengaruhi homeostatis dari sel-sel darah di dalam tubuh yang bisa memicu pengurangan atau penambahan jumlah sel-sel darah yang beredar di sirkulasi.²²

VI.3 Hubungan Jenis Kelamin, Usia, Tekanan Darah, IMT, dan HbA1c dengan Grading Retinopati Diabetik

Pada penelitian ini dilakukan penilaian terhadap beberapa karakteristik metabolik yaitu indeks massa tubuh, tekanan darah, HbA1C, Usia serta jenis kelamin. Dimana didapatkan tidak ada hubungan signifikan dengan Hasil Funduskopi kecuali Hipertensi.

Komorbid hipertensi memiliki korelasi terhadap grading Retinopati Diabetik. Hal ini sejalan dengan trial UKPDS menunjukkan kontrol tekanan darah dapat mengontrol progresivitas retinopati sebesar 47%. Penelitian lain oleh **L.Liu** dkk didapatkan hasil bahwa Dalam sampel berbasis populasi orang dewasa Asia dengan diabetes dan hipertensi. hipertensi yang tidak terkontrol dan tidak diobati secara signifikan terkait dengan Retinopati diabetik.²³

Pada literatur yang lain disebutkan 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. Penelitian ini juga

menunjukkan kontrol darah yang ketat dengan menggunakan Captopril atau Atenolol obat pertama dengan target tekanan darah sistolik <150 mm Hg dan tekanan diastolic < 85 mm Hg mencapai rata-rata 144/82 mm Hg dibandingkan dengan 154/87 mm Hg pada kelompok kontrol. Penelitian ini juga menunjukkan sekitar 29% pasien dalam kelompok kontrol ketat membutuhkan tiga atau lebih dalam menurunkan tekanan darah. Kontrol tekanan darah yang ketat mengurangi risiko komplikasi diabetes yang tidak fatal atau fatal dan kematian terkait diabetes seperti masalah penurunan di ketajaman visus. Menurunkan tekanan darah tinggi adalah prioritas utama dalam merawat pasien dengan diabetes melitus tipe 2.²⁴

Hiperglikemia juga mengganggu regulasi perfusi retinal, yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap cedera akibat hipertensi sistemik. Autoregulasi didefinisikan sebagai kemampuan pembuluh darah untuk menjaga aliran darah tetap konstan di bawah tekanan perfusi yang bervariasi. Autoregulasi retina normal melindungi mata dari hipertensi sistemik, dan pada pasien non-diabetes aliran darah tetap konstan atau hanya meningkat sedikit sampai peningkatan tekanan arteri rata-rata sekitar 40%. Hiperperfusi retina adalah sumber utama cedera pada retinopati diabetik yang berhubungan dengan kerusakan akibat kerusakan kapiler. Peningkatan aliran darah retinal ditemukan dengan kondisi yang memperburuk retinopati diabetik; ini termasuk hipertensi, hiperglikemia, kehamilan, dan neuropati otonom. Sebaliknya, kondisi yang mengurangi aliran darah retinal cenderung melindungi dari retinopati lanjut.^{25,26,27}

Patofisiologi pasti apakah aktivasi leukosit terkait hipertensi belum jelas. Sejumlah penelitian mengungkapkan bahwa disfungsi vaskuler, yang disebabkan oleh peradangan, mungkin merupakan patomekanisme dari kekakuan arteri. Neutrofil melekat pada endotel vaskular, yang menyebabkan disfungsi mikrovaskuler dan inflamasi, disfungsi endotel vaskular, dan peningkatan ekspresi proinflamasi seperti sitokin, meningkatkan peradangan pembuluh darah dan proliferasi otot polos dan menyebabkan kekakuan arteri.²⁸

Pada penelitian ini juga didapatkan pada tabel 3 bahwa nilai NLR berkorelasi dengan usia pasien saat menderita DR dimana usia dibawah 65 tahun memiliki kecenderungan lebih sering mengalami DR.

Beberapa tinjauan pustaka menunjukkan bahwa pengaruh usia pada prevalensi dan keparahan retinopati diabetik masih belum jelas, dan bervariasi tergantung dengan populasi yang dipelajari. Penelitian yang dilakukan *UKPDS* melaporkan bahwa usia lebih tua (> 58 tahun) merupakan faktor resiko kejadian retinopati diabetik (RR 2.1, 95% CI 1.5 menjadi 2.7) tetapi tidak untuk insidennya. Penelitian yang dilakukan terhadap pasien-pasien dengan retinopati diabetik di Singapura ditemukan yang dimiliki usia 65 tahun ke bawah, resiko yang lebih tinggi mengalami retinopati diabetik (OR multivariat 2.2, $p < 0,001$).

Pada penelitian lain juga mengidentifikasi usia yang lebih muda sebagai faktor risiko DR. Penelitian Epidemiologi di Wisconsin tentang Retinopati Diabetik melaporkan tingkat *severity* retinopati terkait usia yang lebih muda saat diagnosis DR ditegakkan. Studi yang sama menemukan bahwa kejadian retinopati, perkembangan retinopati, dan berkembang menjadi retinopati proliferasif tertinggi pada kelompok yang didiagnosis sebelum umur 30 tahun. Sebuah studi cross-sectional berbasis klinik di Singapura melaporkan hal tersebut dimana usia penderita yang lebih muda merupakan faktor risiko untuk DR. (multivariat OR 0.97, $p < 0.00$).^{29, 30, 31, 32, 33}

BAB VII

PENUTUP

VII.1 Ringkasan

1. Terdapat kesesuaian antara Nilai NLR dengan severitas Retinopati Diabetik terutama pada pasien yang mengalami Retinopati Diabetik Non- Proliferatif dimana Mean meningkat dari 2,20 menjadi 2,23 dan tertinggi pada Severe NPDR dengan Mean 2,89. Walaupun pada pasien dengan PDR, Mean NLR menunjukkan tren menurun dengan Nilai Mean 2,48
2. Terdapat hubungan signifikan antara kejadian Retinopati Diabetik dengan kondisi Hipertensi dan Usia pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dimana $P < 0,05$ ($p = 0,02$ dan $p = 0,04$)

VII.2 Kesimpulan

Tingkat *Severity* Retinopati diabetik bersesuaian dengan peningkatan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit pada pasien dengan Retinopati Diabetik non Proliferatif

VII.3 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dan lebih terperinci dan jumlah sampel yang lebih besar dalam menilai kesesuaian hubungan antara NLR dengan kejadian Retinopati Diabetik baik Non Proliferatif atau Proliferatif

DAFTAR PUSTAKA

1. Soellistidjo SA, Hermina N, Achmad R, et al. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia*. 2015. Perkeni..
2. Fong DS, Aiello L, Gardner TW. *Retinopathy in Diabetes*. *Diab Care*. 2004; 27: S84-S87
3. Pandelaki Karel. Retinopati Diabetik . In: Sudoyo AW, Setiyohadi, et al. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid II*. Jakarta, Indonesia: Interna Publishing. 2014: 2400-7.
4. Cai J, Boulton M. *The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions*. *Eye (Lond)*. 2002; 16(3): 242–60.
5. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, et al. *Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor*. *Nat Med*. 1999 ; 5 (12):1390–5.
6. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Sep;30(5):343-58
7. Jonston, R. *An overview of the innate immune system*. https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-the-innate-immune-system?search=neutrophil&source=search_result&selectedTitle=3~150&u sage_type=default&display_rank=3. (Accessed on Septmber 05, 2019).
8. Larosa, D., Orange, J. *Lymphocytes*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. (2008). 121(2), S364–S369.
9. Huang, L , Xie, Y, Dai, S et.al. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic microangiopathy*. 2016
10. Latief A. *Evaluasi Rasio Neutrofil-Limfosit pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Retinopati Diabetik*. <http://etd.repository.ugm.ac.id/downloadfile/157676/potongan/S1-2018365578-abstract.pdf> (Accessed on Septmber 05, 2019).

11. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Technol Ther.* 2013 Nov;15(11):942-7
12. Çağrı İlhan, Mehmet Çıtırık, Mehmet Murat Uzel, Kemal Tekin. The Optimal Cutoff Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio for Severe Grades of Diabetic Retinopathy. *Beyoglu Eye J.* 2019; 4(2): 76-81
13. Chey EY. *Pathophysiology of Diabetic Retinopathy In : Le Roith D et al, editor. Diabetes Melitus a Fundamental and Clinical text, 3rd edition. Philadelphia : Lippincolt William & Wilkins, 2004 : 1304-1311*
14. Tarr JM, Kirt K, Mohil C, et al. *Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. ISRN Ophtamol .2012 ; (12) : 1-13.*
15. Chittawar S, Dutta D, Qureshi Z, Surana V, Khandare S, Dubey TN. *Neutrophil-lymphocyte ratio is a novel reliable predictor of nephropathy, retinopathy, and coronary artery disease in Indians with type-2 diabetes. Indian J Endocr Metab.* 2017.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet .1998 ; (352) : 837–53.*
17. Writing Team for Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetic Interventions and Complications Research Group. *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA.* 2002 ; (287) : 2563–9.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. *Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ.* 1998 ; (317) : 703–13.
19. Marlina T, Tamara P, Ivana PR, et al. *Obesity a risk factor for microvascular and neuropathic complications in diabetes. Diabetologica.* 2003; 32 (2) : 72-79.

20. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G et al. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 2016 Jun;37(3):278-316
21. Cho NH, Kim TH, Woo SJ, et al. Optimal HbA1c cutoff for detecting diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2013 Dec;50(6):837-42
22. Ghasemi Falavarjani K, Nguyen Q. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature. *Eye.* 2013;27(7):787-794.
23. Liu L, Quang ND, Banu R, Kumar H, Tham YC, et al. Hypertension, blood pressure control and diabetic retinopathy in a large population-based study. 2020.PLOS ONE 15(3)
24. Gillow JT, Gibson JM, Dodson PM. Hypertension and diabetic retinopathy—what’s the story?. *British Journal of Ophthalmology* 1999;**83**:1083-1087
25. Grunwald JE, Brucker AJ, Schwartz SS, et al. Diabetic glycaemic control and retinal blood flow.1990. *Diabetes.* 39:602–607.
26. Kohner EM Diabetic retinopathy.1993. *BMJ* 307:1195–1199
27. Schmid-Schönbein GW, Seiffge D, DeLano FA, et al. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertension.* 1991;17:323-330
28. Davies MJ, Cordon JL, Gearing AJ, et al. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selection in human atherosclerosis. *J Pathol.* 1993;171:223-229
29. Namperumalsamy P, Kim R, Vignesh TP, et al. Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy: a population-based assessment from Theni district, South India. *Br J Ophthalmol* 2009;93;429e34.
30. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156e63.

31. Klein R, Klein EK, DeMets DL, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527e32.
32. Klein R, Klein EK, Cruickshanks KJ, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217e28.
33. Lim CC, Lee SY, Cheng CL, et al. Diabetic retinopathy in diabetics referred to a tertiary centre from a nationwide screening programme. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:753e9.



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.





Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103. Fax : 0411-581431

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 589/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2020

Tanggal: 23 September 2020

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH20070332	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Idrus	Sponsor	
Judul Peneliti	PERBANDINGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN RETINOPATI DIABETIK TIPE PROLIFERATIF DAN NON PROLIFERATIF		
No Versi Protokol	1	Tanggal Versi	30 Juli 2020
No Versi PSP	1	Tanggal Versi	30 Juli 2020
Tempat Penelitian	RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring, Laboratorium Prodia di Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 23 September 2020 sampai 23 September 2021	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan 	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan 	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan