

TESIS

**HUBUNGAN RATIO PLATELET LIMFOSIT DENGAN FUNGSI
KOGNITIF PADA PASIEN DM TIPE 2**

***THE RELATIONSHIP BETWEEN PLATELET LYMPHOSIT RATIO WITH
COGNITIVE FUNCTION IN TYPE 2 DM PATIENTS***



NURWAPINA LANGGA WULAA

C155201006

**DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**HUBUNGAN RATIO PLATELET LIMFOSIT DENGAN FUNGSI
KOGNITIF PADA PASIEN DM TIPE 2**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

Nurwapina Langga Wulaa

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN RATIO PLATELET LIMFOSIT DENGAN FUNGSI KOGNITIF
PADA PASIEN DM TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Nurwapina Langga Wulaa
C155201006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **24 APRIL 2024**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



dr. Abdul Muis, Sp.N (K)
NIP. 19620827 198911 1 001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.N (K)
NIP. 19621231 198903 2 048

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001



Dekan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nurwapina Langga Wulaa
No. Mahasiswa : C155201006
Program Studi : Neurologi
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul “ Hubungan Ratio Platelet Limfosit dengan fungsi Kognitif pada pasien DM Tipe 2” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 24 April 2024

Yang menyatakan



Nurwapina Langga Wulaa

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan anugerah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Hubungan Ratio Platelet Limfosit dengan Fungsi Kognitif Pada Pasien DM Tipe 2". Tesis ini disusun sebagai syarat dan tugas akhir Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Program Studi Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin. Dalam menyelesaikan masa Pendidikan dan penulisan tesis ini, penulis tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis hendak menyampaikan rasa terima kasih kepada beberapa pihak.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dr. dr. Jumraini Tamasse, Sp. S(K) selaku Kepala Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh program Pendidikan dokter spesialis Neurologi di FKUH. Terima kasih juga atas bimbingan, ilmu, motivasi, masukan-masukan berharga yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh masa Pendidikan dan dalam penulisan tesis.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S (K), DFM selaku Ketua Program Studi Neurologi FKUH sekaligus guru. Terima kasih untuk kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk dapat menjalankan Pendidikan spesialis, bimbingan, ilmu, kesabaran, sumbangan ide, kritik, serta saran yang bersifat membangun dari beliau selama penulis menempuh masa Pendidikan dan penulisan tesis.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Abdul Muis, Sp. S(K) sebagai pembimbing 1 tesis ,guru dan juga pembimbing akademik yang telah membimbing, memotivasi, menginspirasi, serta memberikan masukan-masukan berharga kepada penulis selama Pendidikan dan penulisan tesis.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dr. dr. Nadra Maricar, Sp. S(K) sebagai pembimbing 2 tesis dan guru penulis, yang telah membimbing, memotivasi, menginspirasi, serta memberikan masukan-masukan berharga kepada penulis selama Pendidikan dan penulisan tesis.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Dr. dr. Rina Masadah, Sp.PA (K), M.phil, DFM selaku anggota komisi penasihat/ pembimbing metode penelitian dan statistik, Dr. dr. andi Weri Sompia, Sp.S (K) serta Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, KEMD selaku tim penilai yang telah memberikan waktu dan saran yang terbaik dalam penyusunan tesis.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Supervisor Departemen Neurologi FKUH yang telah memberikan ilmu, saran, kritik dan bimbingan selama menempuh Pendidikan spesialis.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada staf Neurologi Bapak Isdar, Ibu Masse, Bapak Arfan, Sdr. Syukur, Sdr. Ade yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan serta penyelesaian tesis ini.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada teman-teman seperjuangan *Fabulous* (Kak Yhayat, kak Emi, Gina, Pasha, Fay, Carrey, Diar, Nanda, Max) yang telah menjadi keluarga dan teman penulis selama menjalani Pendidikan PPDS Neurologi. Terima kasih atas segala bantuan, ilmu motivasi, dukungan, Kerjasama selama kita menjalani Pendidikan ini.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada seluruh senior-senior dan residen yang telah membantu penulis dan bersama-sama menjalani Pendidikan. Terima kasih atas bantuan dan kerjasama yang baik selama kita menjalani Pendidikan.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada kedua orangtua penulis yaitu (Rahimahullah) Bapak Abdul Wahid Mangidi, S.Sos dan (Rahimahallah) Ibu Dra. Sartina Rachman, Msi yang telah melahirkan, membesarkan, mendukung, dan memotivasi, mencintai, menyayangi, dan mendoakan penulis semasa hidupnya serta motivasi penulis untuk menyelesaikan pendidikan ini. Penulis ucapkan terima kasih kepada ibu mertua Dra. Asriani Porosi, Msi atas kesabaran, motivasi, semangat, serta bantuan moril dan materil yang penulis tidak bisa membalasnya.

Penulis ucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada suami tercinta Suryansah, SH,MH., serta Ananda Arsyah Ramandalangi Tumoro dan Athafariz Rayyanza Tumoro atas kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, ketabahan, dan doa bagi penulis selama menempuh Pendidikan. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada kakak tersayang dr. Muhammad Sarwansyah Putra atas perhatian yang tidak pernah putus, doa dan dukungan moril selama penulis menempuh Pendidikan Dokter Spesialis. Semoga Allah SWT selalu merahmati dan melindungi keluarga penulis.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada sahabat-sahabat penulis yaitu dr. Deviyanty syahmi Sp.N, Rusun *Squad*, Neurun *Squad*, Labil *Squad* (Aryani, Muli, Indi, Caya, Dekti, Nusa, Ancha, Agas). Terima kasih atas semangat dan dukungan dan doa selama menjalani Pendidikan ini.

Penulis memohon maaf kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian tesis ini, namun namanya tidak dapat disebutkan satu persatu. Penulis memohon maaf jika terdapat kesalahan selama proses penelitian dan penulisan tesis ini. Penulis juga memohon maaf atas kekhilafan yang pernah penulis lakukan selama menjadi mahasiswa PPDS Neurlogi FKUH.

Akhir kata penulis menyadari bahwa tesis ini jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun untuk memberikan hasil yang lebih baik di masa mendatang.

Makassar, 24 April 2024



Nurwapina Langga Wulaa

ABSTRAK

NURWAPINA LANGGA WULAA. Hubungan Ratio Platelet Limfosit dengan Fungsi Kognitif Pada Pasien DM Tipe 2 (Dibimbing Abdul Muis, Nadra Maricar, Rina Masadah, Andi Weri Sempa, Husaini).

Latar belakang : Ratio Platelet limfosit (PLR) merupakan biomarker peradangan yang dapat menunjukkan nilai prognostik serta menjadi penanda peradangan klasik. PLR yang tinggi sebagai penanda inflamasi kronik yang terjadi pada pasien DM tipe 2. Peradangan berperan dalam pathogenesis sebagai salah satu penyebab disfungsi kognitif atau demensia. Adanya hubungan peningkatan konsentrasi faktor inflamasi dan penanda inflamasi pada pasien DM tipe 2, sehingga diharapkan PLR dapat menjadi indikator.

Tujuan : Studi ini bertujuan untuk membuktikan hubungan ratio platelet limfosit (PLR) dengan fungsi kognitif pada pasien DM Tipe 2

Metode : Merupakan studi *cross sectional* yang dilakukan pada bulan September 2023 terhadap 41 pasien DM Tipe 2 di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring lainnya. Ratio platelet limfosit dihitung berdasarkan hasil pemeriksaan darah rutin dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Makassar menggunakan metode flow cytometri. Skor kognitif dinilai dengan menggunakan Moca-Ina.

Hasil : Uji *Mann whitney* menunjukkan ada perbedaan Ratio platelet limfosit (PLR) pada kelompok kognitif terganggu dan kelompok normal. Uji korelasi *Spearman* didapatkan korelasi Ratio platelet limfosit(PLR) dengan skor MoCa-Ina dengan nilai ($p=0,020$, $r=-0,362$), korelasi dengan berbagai domain fungsi eksekutif dengan nilai ($p=0,001$, $r=-0,497$), domain atensi dengan nilai ($p=0,002$, $r=-0,387$), domain memori dengan nilai ($p=0,004$, $r=-0,437$).

Kesimpulan : Terdapat hubungan ratio platelet limfosit dengan fungsi kognitif , dan berbagai domain yaitu fungsi eksekutif, atensi dan memori.

Kata Kunci : Ratio platelet limfosit (PLR), Fungsi kognitif, Skor Montreal Cognitif Assesment Versi Indonesia, Diabetes Melitus Tipe 2(DMT2)

ABSTRACT

NURWAPINA LANGGA WULAA. The Relationship between Platelet Lymphocyte Ratio with Cognitive Function in Type 2 DM Patients (Supervised by Abdul Muis, Nadra Maricar, Rina Masadah , Andi Weri Sompaa ,and Husaini Umar).

Background : Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) is a possible inflammatory biomarker show mark prognostic as well as become marker inflammation classic . High PLR as marker inflammation chronic disease that occurs in type 2 DM patients . Inflammation role in pathogenesis as one reason dysfunction cognitive or dementia . There is a relationship enhancement concentration factor inflammation and markers inflammation in type 2 DM patients , so Hopefully PLR can become indicator .

Aim : This study aim for prove Correlation of platelet lymphocyte ratio (PLR) with function cognitive function in Type 2 DM patients

Methods : Represents studies *cross sectional* conducted in September 2023 on 41 Type 2 DM patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar and home Sick networking other . Platelet lymphocyte ratio calculated based on results inspection Routine blood work is done in the laboratory Clinic Prodia Makassar uses flow cytometry method . Cognitive score assessed with use Mocha - Ina.

Results : *Mann Whitney* test show There is Differences in Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in groups cognitive disturbed and normal groups . Correlation test *Spearman* obtained Correlation of Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) with score MoCa -Ina with value ($p =0.020$, $r =-0.362$), correlation with various functional domains executive with value ($p =0.001$, $r =-0.497$), attention domain with value ($p =0.002$, $r =-0.387$), memory domain with value ($p=0.004$, $r=-0.437$).

Conclusion : There is relationship between platelet lymphocyte ratio with function cognitive , and various domains viz function executive , attention and memory .

Keywords : Platelet lymphocyte ratio (PLR), cognitive function , Montreal Cognitive Score Assessment Indonesian version , Diabetes Mellitus Type 2(T2DM)

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN SAMPUL	i
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesis Penelitian	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Diabetes Militus Tipe 2	7
2.2. Gangguan Fungsi Kognitif Pasien DM Tipe 2.....	10
2.3. Rasio Platelet Limfosit	33
2.4. Kerangka Teori	37
2.5. Kerangka Konsep	38
BAB III METODE PENELITIAN.....	39
3.1. Desain Penelitian.....	39
3.2. Waktu dan Tempat Penelitan	39
3.3. Populasi dan Sampe Penelitian	39
3.4. Prosedur Penelitian	41
3.5. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	42
3.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	43
3.7. Alur Penelitian.....	47
3.8. Analisis Data.....	47
3.9. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	50

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	51
4.1. Hasil Penelitian.....	51
4.2. Pembahasan dan Diskusi.....	58
4.3. Keterbatasan penelitian.....	69
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	71
5.1. Simpulan.....	71
5.2. Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	73
LAMPIRAN.....	84

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Skema Komplikasi Mikrovaskular pada kondisi Hiperglikemi	10
Gambar 2. Siklus Papez.....	17
Gambar 3. Odds Rasio yang Disesuaikan (CI 95%) pada pasien DM tipe 2 dengan gangguan kognitif.....	22
Gambar 8. Perbandingan PLR pada pasien DMT2 dengan gangguan kognitif atau tidak	35
Gambar 9. Karakteristik penderita diabetes melitus dengan gangguan kognitif menurut median PLR	36

DAFTAR SINGKATAN

DMT2	Diabetes Melitus Tipe 2
IDF	International Diabetes Federation
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar
AGEs	Advanced Glycation and Products
PLR	Rasio Platelet Limfosit
MoCA-Inda	Montreal Cognitif Assesment Versi Indonesia
PERKENI	Perhimpunan Endokrin Indonesia
TTGO	Toleransi Glukosa Oral
NGSP	National Glycohaemoglobin Standarization Program
DAG	Metabolisme Diacylglycerol
RAS	Sistem Renin-Angiotensin
BK	Kallikrein-Bradykinin
DSM-5	Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders Edisi 5
ARAS	Ascending Reticular Activation System
MMSE	Mini Mental State Examination
MCI	Mild Cognitive Impairment
IMT	Indeks Massa Tubuh
OR	Rasio Odds
CI	Confidence Interval
IR	Reseptor Insulin
IRS	Substrat Reseptor Insulin
PI-3 kinase	Phosphatidylinositol 3-Kinase
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
NMDA	N-Methyl-D- Aspartat
SSP	Sistem Saraf Pusat
PET	Positron Emission Tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
PGC-1 α	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Co-Activator 1 α
PINK1	PTEN-Induced Putative Kinase 1
p-tau	Hyperphosphorylated Tau
PHF	Paired Helical Filament
NFKB	Neuron Factor Kappa-B
TNF	Tumor Necrosis Factor
ROS	Reactive oxygen species
PKC	Protein Kinase C
HR	Hazard Ratio
RR	Relative Risk
IL	Interleukin
RSWS	RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo
PJK	Penyakit Jantung Koroner
HbA1C	Hemoglobin

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemi persisten. Diketahui penyakit ini karena gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap perifer insulin, atau keduanya (Zheng Y., et al. 2018). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), sekitar 415 juta orang berusia antara 20 - 79 tahun menderita diabetes melitus pada tahun 2015. DMT2 terbukti menjadi beban kesehatan masyarakat global karena jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 200 juta lagi pada tahun 2040. Peningkatan prevalensi terbesar diprediksikan terjadi pada daerah Asia, Timur tengah dan Afrika. Berdasarkan data RISKESDAS 2018, prevalensi penderita DMT2 di Indonesia mengalami peningkatan 1,6% bila dibandingkan pada tahun 2013 dengan jumlah perempuan lebih banyak dari laki-laki dan lebih banyak dialami pada umur dekade 4-6. Peningkatan prevalensi DMT2 terjadi karena perubahan gaya hidup sehat seperti jenis makanan dan berkurangnya aktivitas fisik (Biessel GJ. et al, 2018)

Hiperglikemia kronis yang bersinergi dengan kelainan metabolik lainnya pada pasien DMT2 yang menyebabkan peningkatan prevalensi DMT2 yang terus menerus terjadi. Komplikasi DMT2 dapat terjadi pada banyak organ tubuh seperti pada sistem kerusakan pada berbagai sistem organ (Goyal R, Jialal I., 2022; Zheng Y., et al. 2018), studi meta analisis

melaporkan bahwa prevalensi komplikasi mikrovaskular dengan prevalensi rata-rata (rentang interkuartil) dari retinopati, nefropati dan neuropati masing-masing adalah 12% (6%-15%), 15% (7%-35%) dan 16% (10%-25%), sedangkan komplikasi makrovaskular adalah 10% (7%-17%) untuk penyakit jantung iskemik, 6% (1%-20%) untuk penyakit arteri perifer dan 2% (1%-4%) untuk stroke (Aikaeli F. et al, 2022). Gangguan kognitif merupakan salah satu komplikasi DMT2 pada sistem saraf yang dapat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya (Biessel GJ. et al, 2018).

Peran DMT2 dalam degenerasi saraf telah dikonfirmasi oleh studi neuroimaging dan neuropatologis. Studi MRI telah menunjukkan bahwa DMT2 sangat terkait dengan atrofi otak. Tingkat atrofi otak global pada DMT2 hingga 3 kali lebih cepat dari pada penuaan normal. Beberapa penelitian juga dikaitkan hubungan DMT2 dengan kejadian gangguan kognitif. Kemampuan fungsi kognitif adalah kemampuan dalam melakukan atensi, registrasi, memori, kalkulasi, recall, bahasa, pertimbangan, menulis, membaca serta kemampuan dalam visuospasial (Tsalissavrina et al., 2018). Berbagai domain kognitif dilaporkan terganggu pada pasien DMT2 yang berusia lebih tua dan paling sering dilaporkan adalah kecepatan psikomotor (processing speed), fungsi eksekutif, dan memori (McCrimmon RJ., et al. 2012; Biessels GJ., et al. 2014). Hasil penelitian longitudinal menunjukkan bahwa kecepatan penurunan fungsi kognitif pada pasien DMT2 dua kali lebih cepat dari pada populasi normal dan memiliki peningkatan risiko 40 % mengalami gangguan kognitif ringan (Koekkoek PS et al, 2015). Salah satu penelitian di Indonesia terkait

fungsi kognitif pasien DMT2 rawat jalan di Puskesmas kota Pontianak sebagian besar masuk dalam kategori fungsi kognitif terganggu (Siman Pratiwi, et al. 2019).

DMT2 dapat mempengaruhi kognitif melalui gangguan pada pembuluh darah di otak. Glukosa darah tidak terkontrol menyebabkan efek toksik di otak. Adanya stress oksidatif dan akumulasi advanced glycation and products (AGEs) berpotensi pada kerusakan jaringan otak di hipokampus. Disfungsi mitokondria adalah salah satu alasan gangguan kognitif akibat diabetes. Selain itu, ekspresi sitokin proinflamasi di otak dalam kondisi diabetes dan ini memainkan peran penting dalam kerusakan neuron (Okaniawan P. E. Pramana, et al. 2021). Pencegahan perburukan gangguan kognisi dan demensia pada pasien DMT2 dapat dilakukan dengan cara deteksi dan intervensi dini dari gangguan kognisi yang terjadi (Biessels GJ., et al. 2014). Cara deteksi dini gangguan fungsi kognitif terbagi menjadi 3 kelompok, yaitu pemeriksaan biomarkerserum terkait komplikasi, perubahan metabolisme dan pencitraan fungsional neuron, serta pemeriksaan variasi genetic (Zhao X., et al. 2018). Disamping itu *low-grade chronic inflammatory responses* berperan terhadap patogenesis DMT2. Respon inflamasi dapat dinilai dengan penanda hematologi rutin sederhana.

Rasio platelet limfosit (PLR) adalah penanda peradangan sistemik yang banyak dipelajari (He Q, et al. 2016; Kumarasamy C, et al. 2019). Biomarker peradangan dapat menunjukkan nilai prognostik serta menjadi penanda peradangan klasik (Balta S, Ozturk C. 2015). Rasio platelet

limfosit (PLR) yang tinggi merupakan penanda inflamasi kronik yang terjadi pada pasien DMT2 (Kaban D. Yosua, et al. 2020). Studi klinis telah menunjukkan bahwa pasien dengan DMT2 sering disertai dengan peningkatan konsentrasi berbagai faktor inflamasi dan penanda inflamasi yang dapat memprediksi terjadinya DMT2, serta menginduksi atau memperburuk diabetes. Peradangan telah dilaporkan berperan dalam patogenesis sebagai salah satu penyebab disfungsi kognitif atau demensia.

Adanya hubungan peningkatan konsentrasi faktor inflamasi dan penanda inflamasi pada pasien DMT2 serta adanya gangguan fungsi mitokondria yang memperburuk kognitif pada pasien DMT2, sehingga diharapkan PLR dapat menjadi indikator. Mengingat bahwa masih terbatasnya studi tentang hubungan antara ratio platelet limfosit dan gangguan fungsi kognitif pada pasien DMT2 serta kemungkinan manfaat dari pemeriksaan ratio platelet limfosit pada pasien DMT2, hal tersebut membuat peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan ratio platelet limfosit dengan kejadian gangguan fungsi kognitif pada pasien DMT2.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana hubungan ratio platelet limfosit (PLR) dengan fungsi kognitif pada pasien DMT2?
2. Bagaimana hubungan ratio platelet limfosit (PLR) dengan masing – masing domain fungsi kognitif pada pasien DMT2?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui korelasi ratio platelet limfosit (PLR) dengan fungsi kognitif pada pasien DMT2

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar platelet pasien DMT2
- b. Mengukur kadar limfosit pasien DMT2
- c. Mengukur nilai rasio platelet limfosit pasien DMT2
- d. Menilai fungsi kognitif pasien DMT2 menggunakan Montreal Cognitif Assesment versi Indonesia (MoCA-Ina)
- e. Menetapkan korelasi antara PLR dengan skor Montreal Cognitif Assesment versi Indonesia (MoCA-Ina) pada pasien DMT2
- f. Menetapkan korelasi antara PLR dengan skor masing-masing domain (MoCA-Ina) pada pasien DMT2

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat korelasi antara PLR dengan fungsi kognitif (nilai MoCA-Ina) pada pasien DMT2. Semakin tinggi nilai PLR maka semakin rendah fungsi kognitif yang terjadi pada pasien DMT2
2. Terdapat korelasi antara PLR dengan skor masing- masing domain fungsi kognitif pemeriksaan MoCa-Ina pada pasien DMT2.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian dapat memberikan informasi ilmiah khususnya korelasi nilai ratio platelet limfosit pada pasien DMT2 dan fungsi kognitif.

2. Manfaat Praktis

Diharapkan PLR dapat menjadi salah satu penanda gangguan fungsi kognitif pada pasien DMT2 sebagai upaya deteksi dini gangguan fungsi kognitif sehingga dapat dilakukan tata laksana yang lebih terarah dan optimal dalam mencegah perburukan dan terjadi demensia.

3. Manfaat Bagi Peneliti

Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya tentang PLR dengan fungsi kognitif pada DMT2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat, jika telah berkembang penuh secara klinis maka diabetes mellitus ditandai dengan hiperglikemia puasa dan postprandial, aterosklerosis dan penyakit vaskular mikroangiopati. Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi DM Tipe 1, DM Tipe 2, dan DM pada kehamilan. DMT2 merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Restyana Noor F., 2015).

2. Epidemiologi Diabetes Melitus Tipe 2

Kejadian DMT2 pada wanita lebih tinggi daripada laki-laki. Wanita lebih berisiko mengidap diabetes karena secara fisik wanita memiliki peluang peningkatan indeks masa tubuh yang lebih besar. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi DMT2 di Indonesia membesar sampai 57%, pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus didunia adalah sebanyak 371 juta jiwa, dimana proporsi kejadian DMT2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut menderita diabetes mellitus tipe 1

(Restyana Noor F., 2015). World Health Organization (WHO) memprediksi penderita DM di Indonesia akan mengalami peningkatan dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (WHO, 2006).

3. Diagnosis

Diagnosa DMT2 ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan bahan plasma darah vena. Kecurigaan adanya DMT2 perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti :

- Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsi, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- Keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada Wanita.

Kriteria diagnosis DMT2 berdasarkan Perhimpunan Endokrin Indonesia (PERKENI) adalah : (Association AD,2019)

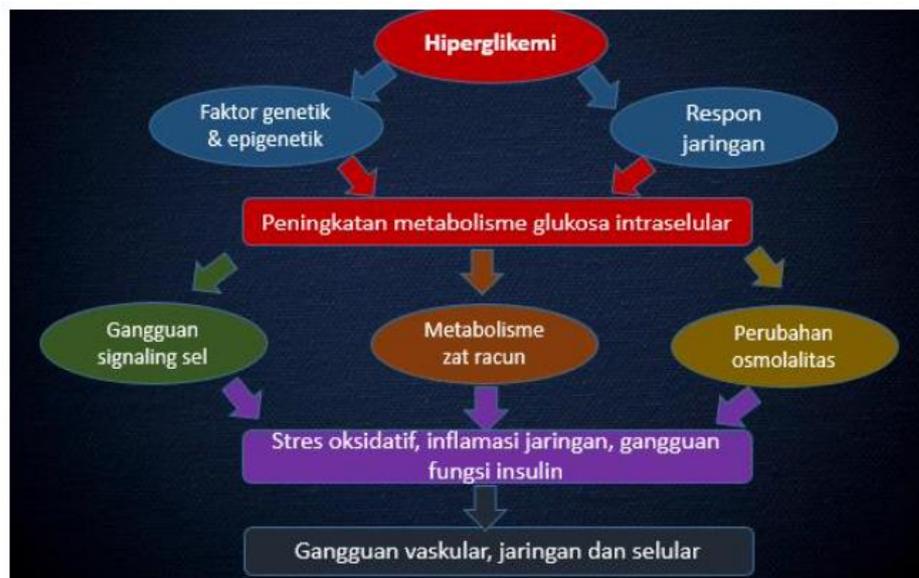
- Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Kondisi puasa adalah kondisi dimana tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
- Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
- Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan adanya keluhan klasik, atau
- Pemeriksaan HbA1C $\geq 6,5$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

4. Patogenesis Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

Komplikasi kronik diabetes secara garis besar dibagi menjadi 2, yaitu mikrovaskular dan makrovaskular (Forbes JM, Cooper ME., 2013). Komplikasi vaskular terjadi akibat adanya interaksi antara kelainan metabolik sistemik seperti (hiperglikemia, dislipidemia) dengan respon lokal jaringan terhadap kelainan metabolik tersebut. Kondisi patologi sebagai bentuk komplikasi mikrovaskular pada diabetes adalah retinopati, nefropati, neuropati, dan sindroma kaki diabetes. Komplikasi makrovaskular yang dapat terjadi adalah stroke, penyakit pembuluh darah jantung, dan penyakit arteri perifer (Khanolkar M, Bain S, Stephens J. 2008).

Patogenesis komplikasi mikrovaskuler pada DMT2 bermula dari kondisi hiperglikemia dan resistensi insulin pada jaringan. Kondisi hiperglikemia menyebabkan peningkatan metabolisme glukosa di dalam sel yang memicu kelainan metabolisme sel. Kelainan metabolisme selular yang terjadi diantaranya adalah gangguan proses signaling cell melalui jalur metabolisme diacylglycerol (DAG). Selain itu, proses non-enzymatic glycation dan pembentukan advanced glycation end products (AGEs) yang bersifat toksik pada sel juga terjadi pada kondisi kadar glukosa darah yang yang tinggi. Kelainan metabolisme tersebut akan menyebabkan peningkatan produksi dan aktivitas reactive oxygen species, aktivasi sistem renin-angiotensin (RAS) serta sistem kallikrein-bradykinin (BK) yang menyebabkan disfungsi selular (Chawla A, Chawla R, Jaggi S. 2016).

Adanya disfungsi sel endotel vaskuler menyebabkan perubahan aliran darah, perubahan permeabilitas endothel, deposisi protein ekstrasvaskuler, dan gangguan koagulasi. Hal ini yang menyebabkan kerusakan jaringan dan bermanifestasi dalam bentuk neuropati, retinopati, dan nefropati (Gambar 1) (Giacco F, Brownlee M. 2010; Chawla A, Chawla R, Jaggi S. 2016). Resistensi insulin perifer pada DMT2 memiliki peran penting untuk terjadinya komplikasi DMT2. Resistensi insulin perifer akan merangsang sel beta pankreas untuk menghasilkan insulin lebih banyak sehingga terjadi kondisi hiperinsulinemia. Kondisi hiperinsulinemia yang kronik akan menyebabkan down regulation dari reseptor insulin sehingga akan semakin memperberat kondisi hiperglikemia dan menurunkan fungsi signaling insulin dalam sel (Chawla A, Chawla R, Jaggi S. 2016).



Gambar 1. Skema Komplikasi Mikrovaskular Pada Kondisi Hiperglikemi (Chawla A, Chawla R, Jaggi S. 2016)

2.2. Gangguan Kognitif pada Pasien DM Tipe 2

1. Definisi dan pembagian fungsi kognitif

Fungsi kognisi adalah aktivitas mental secara sadar untuk dapat menyadari, mengetahui, merasakan dan merespon apa yang terjadi pada diri dan lingkungan sekitar, guna memenuhi kebutuhan hidup sesuai nilai normal yang berlaku. Empat kelas utama dari fungsi kognitif terdiri dari proses penerimaan informasi, penyimpanan, pemrosesan (menyeleksi, menggabungkan, dan menghubungkan beberapa informasi), serta keluaran (Lezak M., et al. 2012). Fungsi kognitif yang baik diperlukan sebagai komponen penting untuk mempertahankan hidup yang sehat, aktif, dan independensi seseorang (Li L, Hölscher C.2007).

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders edisi 5 (DSM-5) mendefinisikan 6 domain utama untuk fungsi kognitif dimana masing-masing domain memiliki beberapa subdomain lagi. Enam domain utama menurut DSM-5 adalah: (Earle WJ. 2014)

- Persepsi-visuospatial
 1. Persepsi visual
 2. Visuokonstruksional
 3. Koordinasi perseptual-motor
- Bahasa
 1. Penamaan objek
 2. Penemuan kata
 3. *Kelancaran atau fluency*
 4. Grammar dan syntax
 5. Bahasa reseptif

- Fungsi
 1. Perencanaan
 2. Pengambilan keputusan
 3. Memori segera
 4. Inhibisi
- Memori dan pembelajaran
 1. Proses recall
 2. Memori semantik
 3. Memori episodik
 4. Memori prosedural
- Atensi
 1. Atensi selektif
 2. Atensi terbagi
 3. Kecepatan memproses informasi
- Fungsi kognisi sosial
 1. Emosi
 2. Apatis
 3. *Insight* penyakit

Domain visuospatial dibagi secara umum menjadi visuokonstruksi dan visuopersepsi dimana keduanya memiliki area yang berbeda di otak. Area lobus frontalis kanan, temporalis superior kanan, dan girus supramarginal kanan bertanggung jawab terhadap kemampuan visuoperseptif sedangkan area lobus parietal superior kanan, parietal inferior kanan, girus angularis, dan girus oksipitalis

medius bertanggung jawab terhadap kemampuan visuokonstruktif. Domain visuospatial juga melibatkan beberapa jaras penghubung di otak, seperti area anterior lobus parietalis mengolah sinyal somatosensorik dan area posterior serta korteks asosiasi visual yang berkaitan dengan integrasi informasi somatosensorik, visual, dan motoric (Strub RL., et al.2005).

Pengabaian (*neglect*) pada salah satu sisi gambar menunjukkan lesi hemisfer bagian posterior yang kontralateral dengan sisi yang diabaikan tersebut. Domain bahasa termasuk di dalamnya adalah kemampuan reseptif dan produktif berguna dalam memahami bahasa, penamaan, serta merespon instruksi verbal. Secara umum lobus temporal bertanggung jawab terhadap domain bahasa, namun penelitian dekade terakhir membawa perkembangan yang banyak pada domain bahasa. Pengenalan bahasa merupakan tanggung jawab dari lobus temporalis superior bilateral, dan sulcus temporalis superior bilateral bertanggung jawab dalam aspek fonologis dari bahasa. Area korteks premotor di lobus frontal juga berpengaruh dalam fungsi berbahasa untuk memodulasi persepsi bahasa. Mekanisme konseptual berbahasa diatur oleh lobus temporalis posterolateral kiri, sedangkan lobus temporal posterosuperior kiri bertanggung jawab terhadap produksi bahasa. Persepsi-motor juga diperlukan dalam fungsi berbahasa dan sistem ini ditunjang oleh sirkuit sensori-motor pada area parietal (Strub RL., et al.2005).

Fungsi eksekutif merupakan domain yang sangat kompleks dan terdiri dari sebuah rangkaian proses dengan menyertakan beberapa komponen kemampuan kognitif untuk dapat secara efektif menyelesaikan masalah secara efisien. Fungsi eksekutif dikaitkan dengan fungsi penilaian, perencanaan, mengambil keputusan, regulasi diri, berargumentasi dan penyelesaian masalah (Lezak M., et al. 2012). Lokasi anatomi yang bertanggung jawab dalam pelaksanaan domain fungsi eksekutif adalah daerah frontal bilateral, dimana area korteks ventromedial prefrontal diasosiasikan dengan aspek sosial/emosional dari fungsi eksekutif sedangkan area korteks dorsolateral prefrontal dan cingulate anterior diasosiasikan dengan aspek kognitif dari fungsi eksekutif. Sebagian kecil dari proses fungsi eksekutif juga berpusat pada lobus temporal. Lesi subkortikal yang mempengaruhi proses perjalanan impuls dari striatum ke kortikal menyebabkan gangguan kognisi pada domain fungsi eksekutif (Strub RL., et al.2005).

Memori adalah istilah yang digunakan untuk menunjukkan kemampuan seseorang menyimpan pengalaman dan persepsi untuk diingat kembali (*recall*) di kemudian hari. Fungsi memori terdiri dari proses penerimaan dan penyediaan informasi, proses penyimpanan serta proses mengingat. Proses memori meliputi beberapa tahap, yaitu: (Higgins ES, George MS., 2007)

- Tahap pertama. Informasi diterima dan diregistrasi oleh modalitas sensoris spesifik misalnya pendengaran, pengelihatn,

atau raba. Kemudian informasi tersebut ditahan sementara dalam bentuk memori jangka pendek.

- Tahap kedua. Terjadi proses penyimpanan informasi dalam bentuk memori jangka panjang. Proses penyimpanan ini diperkuat dengan proses pengulangan (repetisi) atau asosiasi dengan informasi lainnya yang sudah disimpan sebelumnya.
- Tahap ketiga. Proses mengingat kembali memori yang telah disimpan sebelumnya.

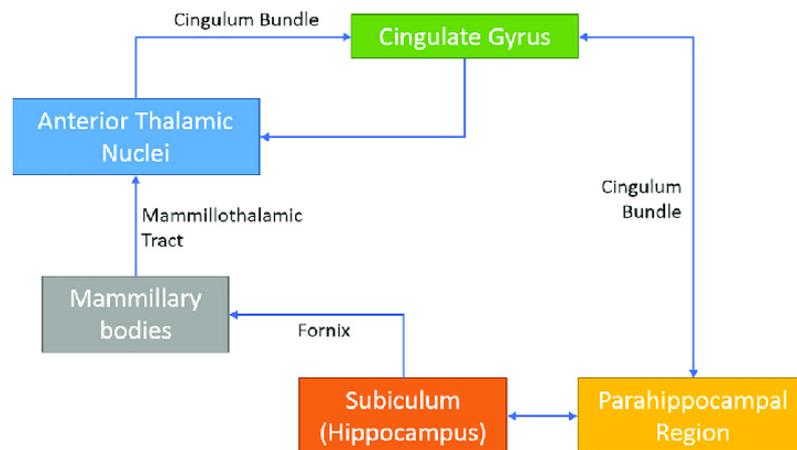
Memori terbagi ke dalam tiga tingkatan tergantung pada lamanya rentang waktu antara stimulus dengan pemanggilan kembali ingatan tersebut, yaitu: (Strub RL., et al.2005)

- Memori segera (*immediate memory/short memory*), rentang waktu antara stimulus dengan recall hanya beberapa detik. Memori segera dapat diukur dengan cara pengulangan sejumlah deret angka yang coba diingat sebelumnya.
- Memori jangka pendek (*recent memory*), rentang waktu lebih lama yaitu dalam hitungan beberapa menit, jam, hari, atau bulan. Memori jangka pendek menunjukkan kemampuan untuk mempelajari informasi baru.
- Memori jangka Panjang (*remote memory*), rentang waktunya bertahun-tahun bahkan seumur hidup. Memori jangka Panjang menunjukkan kemampuan untuk mengingat kembali materi yang dipelajari di masa lalu.

Bagian otak yang berperan dalam proses memori adalah daerah subkortikal dan kortikal. Struktur otak yang berperan dalam proses memori yaitu sirkuit Papez yang merupakan hubungan antar neuron pada sistem limbik yang menjadi dasar anatomi dari memori dan emosi. Sirkuit Papez merupakan rute di dalam sistem limbik yang menghubungkan antara hipokampus, talamus, hipotalamus, dan korteks serebri. Susunan Sirkuit Papez berawal dari impuls pada hipokampus yang ditransmisikan melalui kornu forniks ke nukleus mamilare. Selanjutnya dari nukleus mamilare impuls ditransmisikan melalui traktus mamilotalamikus (*Vicq d'Azyr*) ke nukleus anterior talamus. Nukleus anterior talamus akan berproyeksi ke girus singuli melalui radiks talamosingulata. Kemudian dari girus singuli, impuls berjalan melalui serabut cingulum menuju area parahipokampal yang selanjutnya kembali ke hipokampus (gambar 2) (Strub RL., et al.2005).

Hipokampus berperan dalam pembentukan memori baru dan konsolidasi memori yang berfungsi untuk mengubah memori jangka pendek menjadi memori jangka panjang. Serebelum berfungsi dalam memori prosedural yang melibatkan proses pembelajaran motorik yang disadari, keterampilan koordinasi, dan kontrol gerak halus. Amigdala merupakan komponen subkortikal yang berperan pada memori untuk kejadian yang berkaitan dengan emosi. Struktur kortikal yang berperan dalam memori adalah lobus frontal, temporal, parietal, dan oksipital. Atensi diartikan sebagai kemampuan seseorang untuk

dapat memusatkan perhatian terhadap suatu stimulus tertentu tanpa terganggu/dipengaruhi oleh stimulus yang lain, baik internal maupun eksternal. Selain itu atensi juga didefinisikan sebagai suatu kemampuan untuk menyaring stimulus yang masuk ke otak untuk disimpan ke dalam bentuk memori (Strub RL., et al.2005).



Gambar 2. Siklus Papez (Strub RL., et al.2005)

Atensi merupakan hasil hubungan antara batang otak, aktivitas limbik dan aktivitas korteks sehingga mampu memusatkan perhatian pada stimulus spesifik dan mengabaikan stimulus lain. Struktur pertama yang bertanggung jawab terhadap atensi adalah *ascending reticular activation system* (ARAS), yang memiliki fungsi utama dalam menjaga kesadaran pada tingkat yang normal. ARAS dibentuk oleh formatio retikularis yang berjalan sepanjang batang otak mulai dari pons sampai rostral mesensefalon, lalu ke hipotalamus dan talamus serta memberikan proyeksi ke korteks serebri didaerah prefrontal, temporal anterior, parietal posterior dan sistem limbik. Selain itu, saat ini dikenal dua distribusi neural yang bertanggung jawab terhadap atensi, yang pertama adalah sistem atensi global yang merupakan

tugas dari struktur talamus dan bihemisfer di mana lobus frontal merupakan area yang penting untuk atensi global. Kedua adalah lobus frontal dan parietal kanan yang bertanggung jawab terhadap sistem fokal untuk atensi spasial (Strub RL., et al.2005).

2. Pemeriksaan gangguan fungsi kognitif

Gangguan fungsi kognitif dapat diperiksa dengan menggunakan beberapa jenis pemeriksaan, yaitu melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan neuroimaging, dan pemeriksaan neuropsikologi. Pemeriksaan neuropsikologi dilakukan terutama untuk kasus gangguan kognisi ringan. Selain itu pemeriksaan gangguan fungsi kognitif dilakukan secara serial untuk menunjukkan apakah pasien membaik, tetap stabil, atau mengalami penurunan fungsi menuju ke demensia. Terdapat banyak tes neuropsikologi yang dapat digunakan, namun pemeriksaan rutin yang sering digunakan sebagai tes penapisan gangguan kognisi adalah Mini Mental State Examination (MMSE) dan Montreal Cognitive Assesment (MoCA) (Strub RL., et al.2005).

Pemeriksaan keadaan *Mini mental state examination* (MMSE) atau tes Folstein adalah kuesioner berisi 30 poin yang digunakan secara ekstensif dalam pengaturan klinis dan penelitian untuk mengukur gangguan kognitif. Tes ini biasanya digunakan dalam pengobatan dan kesehatan terkait untuk menyaring demensia. Hal ini juga digunakan untuk memperkirakan tingkat keparahan dan perkembangan gangguan kognitif dan untuk mengikuti perubahan

kognitif pada individu dari waktu ke waktu, sehingga menjadikannya cara yang efektif untuk mendokumentasikan respons individu terhadap pengobatan. Tujuan MMSE bukanlah, dengan sendirinya, untuk memberikan diagnosis untuk entitas nosologis tertentu (Arevalo-Rodriguez I., et al. 2021).

MMSE terdiri dari 11 pertanyaan yang mewakili 5 domain kognitif yaitu orientasi (tempat dan waktu), atensi dan kalkulasi, memori, fungsi berbahasa, dan visuospasial. Waktu yang diperlukan untuk melakukan tes ini adalah 5-10 menit. Interpretasi dari penilaian akhir tes ini adalah dilihat dari total nilai yang dihasilkan. Skor MMSE dengan nilai 27-30 adalah normal, 21-26 gangguan kognisi ringan, 11-20 gangguan kognisi sedang, dan < 10 adalah gangguan kognisi berat. Namun nilai MMSE ini dipengaruhi juga oleh usia, tingkat pendidikan, dan kebudayaan. Berdasarkan penelitian oleh Spering dkk pada tahun 2012 didapatkan bahwa MMSE memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi yaitu 79% dan 90% (Spering CC, et al. 2012).

Namun MMSE, sebagai alat deteksi dini yang rutin dipergunakan, memiliki sensitivitas yang rendah untuk mendeteksi gangguan kognitif, terutama Mild Cognitive Impairment (MCI) dan MoCA-nya dikatakan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi. Dalam memeriksa gangguan kognitif khususnya untuk mengetahui adanya mild cognitive impairment pemeriksa dapat menggunakan Montreal Cognitif Assesment (MoCA). MoCa terdiri dari 30 poin yang akan di ujikan

dengan menilai beberapa domain kognitif, yaitu: (Panentu Doddy, 2013)

- Fungsi eksekutif: dinilai dengan trail-making B (1 poin), phonemic fluency test (1 poin), dan two item verbal abstraction (1 poin).
- Visuospasial: dinilai dengan clock drawing test (3 poin) dan menggambar kubus 3 dimensi (1 poin)
- Bahasa: menyebutkan 3 nama binatang (singa, unta, badak ; 3 poin), mengulang 2 kalimat (2 poin), kelancaran berbahasa (1 poin)
- Delayed recall: menyebutkan 5 kata (5 poin), menyebutkan kembali setelah 5 menit (5 poin)
- Atensi: menilai kewaspadaan (1 poin), mengurangi berurutan (3 poin), digit forward and backward (masing-masing 1 poin)
- Abstraksi: menilai kesamaan suatu benda (2 poin)
- Orientasi: menilai menyebutkan tanggal, bulan, tahun, hari, tempat dan kota (masing-masing 1 poin).

Data saat ini menunjukkan bahwa kedua jenis diabetes melitus memiliki hubungannya yang kuat dengan penurunan fungsi kognitif (Moheet et al, 2015). Kemampuan fungsi kognitif adalah kemampuan dalam melakukan atensi, registrasi, memori, kalkulasi, recall, bahasa, pertimbangan, menulis, membaca serta kemampuan dalam visuospasial (Tsalissavrina et al., 2018). Sedangkan salah satu penelitian di Indonesia Fungsi Kognitif pasien DMT2 Rawat Jalan di

Puskesmas Purnama Kota Pontianak sebagian besar masuk dalam kategori Fungsi Kognitif Terganggu yaitu sebanyak 62 orang yang banyak terjadi pada jenis kelamin perempuan, pada kelompok usia 50 – 59 tahun dengan kelompok pendidikan terakhir perguruan tinggi, dengan kadar gula darah tidak terkontrol, pada IMT normal, lama menderita selama 5 – 10 tahun, dan pada kelompok non hipertensi serta status bukan perokok (Siman Pratiwi, et al. 2019).

DMT2 dapat mempengaruhi kognitif melalui gangguan pada pembuluh darah termasuk diantaranya pembuluh darah di otak. Kondisi glukosa darah yang tidak terkontrol dapat menyebabkan efek toksik di otak. Adanya stress oksidatif dan akumulasi advanced glycation and products (AGEs) berpotensi pada kerusakan jaringan otak di hipokampus. Disfungsi mitokondria adalah salah satu faktor yang dapat menyebabkan Alzheimer oleh karena obesitas dan diabetes. Sebagai contoh, kerusakan rantai pernapasan telah diamati pada mitokondria yang diisolasi dari tikus transgenic Alzheimer sukrosa yang diberi makan. Selain faktor disfungsi mitokondria, terdapat pula peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi di otak dalam kondisi diabetes dan ini memainkan peran penting dalam kerusakan neuron (Okaniawan P. E. Pramana, et al. 2021).

Studi baru – baru ini melakukan analisis regresi logistik multivariat untuk mengontrol variabel perancu potensial lainnya (gambar 3). Dalam Model 1, tidak ada yang disesuaikan (rasio odds [OR] = 1,013, 95% CI:1,005–1,020, p = 0,001). Setelah disesuaikan dengan usia,

jenis kelamin pada Model 2, hubungan antara PLR dan gangguan kognitif tetap signifikan (rasio odds [OR] = 1,010, 95% CI: 1,002-1,018, p = 0,014). Berdasarkan Model 2, dibuat penyesuaian untuk merokok dan minuman keras di Model 3, hubungan antara PLR dan gangguan kognitif masih tetap signifikan (rasio odds [OR] = 1,010, 95% CI: 1,001–1,018, p = 0,013). Setelah dua penyesuaian, masih ada korelasi antara PLR dan gangguan kognitif, yang menunjukkan bahwa PLR mungkin merupakan faktor dampak independen pasien DMT2 dengan gangguan kognitif (Du et al. 2021).

Variables	OR	95% CI	p
Model 1	1.013	1.005–1.020	0.001
Model 2	1.010	1.002–1.018	0.014
Model 3	1.010	1.002–1.018	0.013

Model 1 is univariate analysis
 Model 2 is adjusted by age and sex
 Model 3 is adjusted by age, sex, smoking and drinking

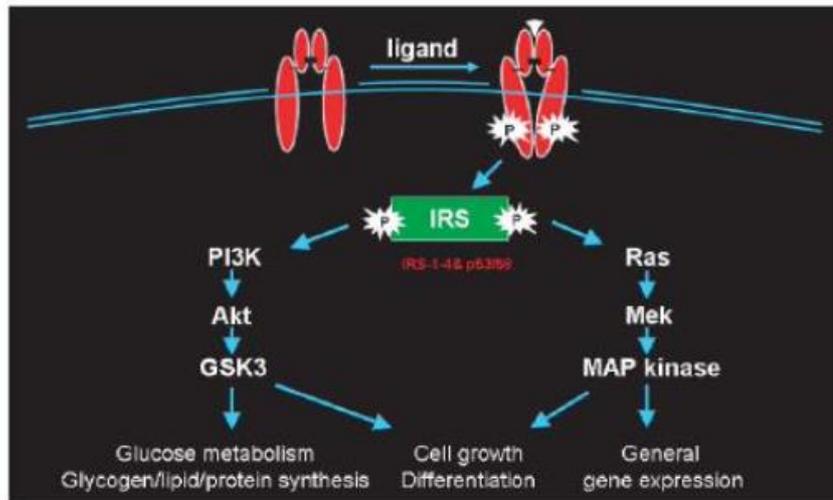
Gambar 3. Odds Rasio yang Disesuaikan (CI 95%) pada pasien DMT2 dengan gangguan kognitif

3. Fisiologi glukosa dan insulin pada sistem saraf pusat

Metabolisme otak bergantung pada glukosa sebagai sumber energi. Otak mengkonsumsi sekitar 100–150 gram glukosa per hari. Berat otak orang dewasa normal sekitar 2% dari berat badan, namun otak mengkonsumsi sekitar 20% dari total glukosa dalam tubuh (Kuzawa CW, Chugani HT, Grossman LI, et al. 2014). Glukosa diperlukan otak untuk mencukupi kebutuhan energi serta sintesis neurotransmitter dan neuromodulator yang berguna untuk aktivitas

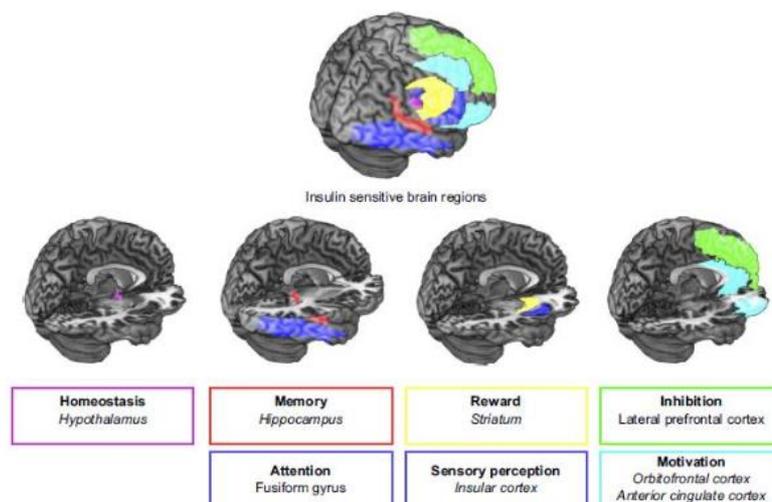
neuron. Penggunaan glukosa pada area masa kelabu lebih banyak daripada area masa putih (Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. 1997).

Sebanyak 70% kebutuhan energi otak berhubungan dengan aktivitas transmisi sinyal neuronal (keadaan resting potential, keadaan action potential, aktivitas reseptor post-synaptic, siklus glutamat, serta aktivitas channel kalsium). Salah satu faktor yang berperan dalam proses metabolisme glukosa pada sel adalah insulin. Insulin merupakan hormon yang disintesis dalam sel β pankreas dan pengeluarannya dipengaruhi oleh kadar glukosa darah. Penelitian terbaru pada hewan coba menunjukkan bahwa insulin juga diproduksi di otak pada daerah hipotalamus, namun hal ini masih belum diverifikasi pada manusia (Lee J, et al. 2016). Setelah disekresikan ke sirkulasi, insulin akan melewati sawar darah otak yang selanjutnya berikatan dengan reseptor insulin (IR) dan mengaktifkan substrat reseptor insulin (IRS) pada sel neuron dan glia yang merangsang beberapa kaskade metabolisme intraselular, seperti phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3 kinase) pathway / Akt dan Ras-mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway (Gambar 4) (Saltiel AR, Kahn CR. 2001).



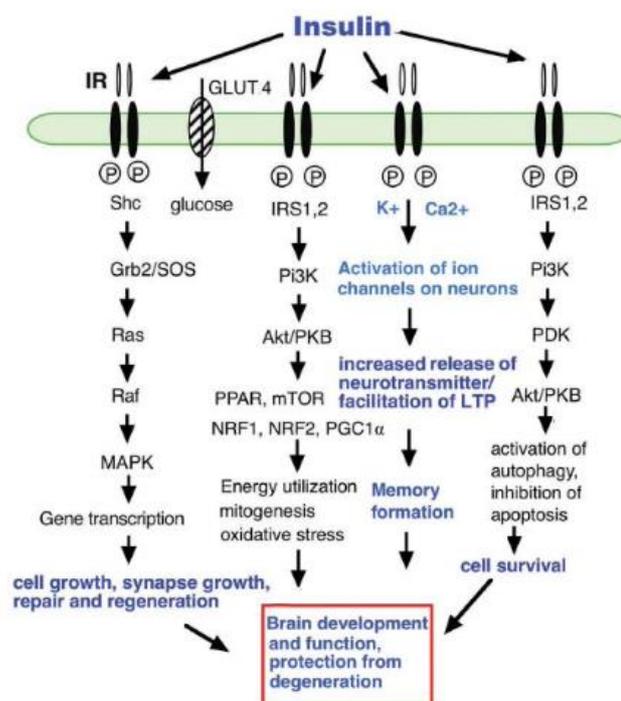
Gambar 4. Skema insulin receptor signaling (Saltiel AR, Kahn CR. 2001)

Penelitian satu dekade terakhir menunjukkan bahwa IR banyak terdapat di otak dan berperan dalam metabolik serta mitotik sel neuron dan glia. Beberapa area otak yang diketahui banyak terdapat IR diantaranya adalah olfactory bulb, korteks serebri, hipokampus, hipotalamus, amigdala, dan septum (Gambar 5) (Kullmann S., et al. 2016).



Gambar 5. Area sensitif insulin pada otak (Kullmann S., et al. 2016)

Selain berperan dalam metabolisme glukosa, insulin pada sistem saraf pusat juga berperan penting dalam aktivitas gen, aktivitas mitokondria serta pembentukan sinaps yang berfungsi untuk kognitif (Chiu SL, et al. 2010). Insulin berperan sebagai neuromodulator yang mempengaruhi fungsi kognitif. Insulin dapat menginduksi potensiasi jangka panjang dan plastisitas neuron yang berperan penting dalam proses pembentukan memori dengan cara mempengaruhi ekspresi reseptor N-methyl-D- aspartat (NMDA) pada permukaan sel neuron di area hipokampus melalui proses eksositosis (Gambar 6) (Martín ED. Et al. 2012). Selain itu insulin juga berperan dalam regulasi sintesis dan ekspresi neurotransmitter eksitatorik seperti asetilkolin dan norepinepherin yang keduanya diketahui berperan penting pada fungsi kognitif terutama atensi (Kopf SR, et al. 1997).



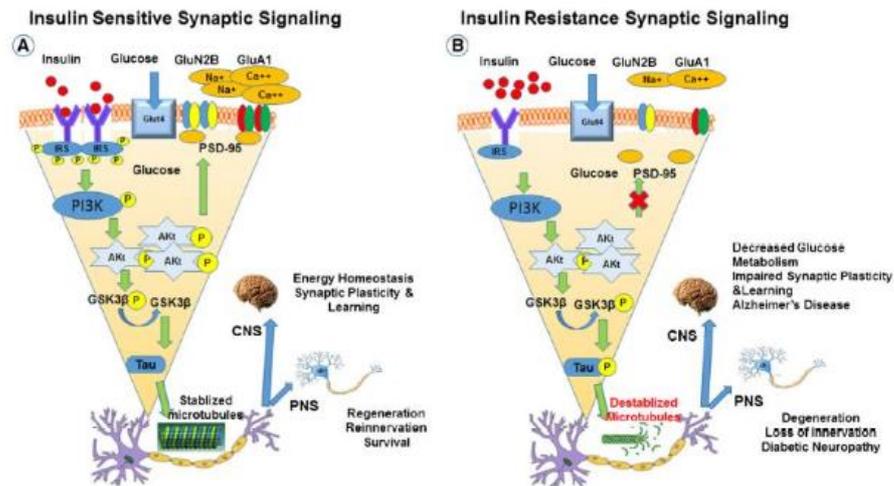
Gambar 6. Skema signaling insulin pada otak (Hölscher C. 2020)

4. Patogenesis gangguan fungsi kognitif pada DMT2

DMT2 merupakan kondisi patologis yang terjadi akibat adanya resistensi insulin dan menyebabkan kondisi hiperglikemia serta penurunan jumlah insulin secara bertahap. Resistensi insulin didefinisikan sebagai kegagalan reseptor insulin pada jaringan target untuk merespon insulin dalam kondisi normal. Beberapa hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara resistensi insulin di jaringan perifer dengan menurunnya jumlah dan regulasi reseptor insulin di sistem saraf pusat (SSP) yang diamati dari pemeriksaan MRI fungsional dan PET (Kullmann S., et al. 2016). Selain itu, terdapat penelitian yang menjelaskan bahwa hubungan kerja insulin di jaringan perifer dan SSP bersifat resiprokal ditandai dengan terjadinya perbaikan kondisi metabolisme insulin perifer pada penderita diabetes akan memperbaiki sensitivitas insulin di SSP dan mengobati sensitivitas insulin SSP akan memperbaiki metabolisme insulin pada jaringan perifer (Kullmann S., et al. 2016).

Resistensi insulin di otak menyebabkan gangguan metabolisme sel neuron yang akibat penghambatan jalur P13K Akt dan Wnt / β -catenin dan peningkatan aktivitas kaskade GSK-3 β . Hal tersebut menyebabkan gangguan ekspresi gen tau, menurunnya plastisitas sinaps akibat penurunan defosforilasi β -catenin, dan augmentasi serta agregasi protein tau hiperfosforilasi akibat peningkatan aktivitas kaskade GSK-3 β . Kondisi demikian menyebabkan ketidakstabilan

mikrotubul sebagai penyokong neuron yang mengakibatkan degenerasi neuron (Gambar 7) (Zilliox LA, et al. 2016).



Gambar 7. Sinyal insulin neuronal dalam plastisitas sinaptik dan memori di otak normal dan diabetes (Zilliox LA, et al. 2016)

Gangguan kerja insulin pada daerah presinaps menyebabkan penumpukan beta amyloid sehingga mengakibatkan penurunan plastisitas sinaps, kemampuan belajar, dan memori (Heras-Sandoval D., et al. 2012). Gangguan kognitif pada DMT2 dapat terjadi akibat hipometabolisme di kortikal dan daerah spesifik di otak lainnya yang disebabkan oleh penurunan fungsi mitokondria (Choi J., et al. 2002). Penurunan fungsi mitokondria berhubungan dengan kerentanan inti sel neuron mengalami kegagalan perbaikan DNA yang berakibat pada kerusakan sel berupa kegagalan fungsi dan hilangnya sinaps neuron seperti yang dapat ditemukan pada penderita demensia Alzheimer (Lu T., et al. 2004).

Penurunan regulasi protein pada mitokondria merupakan salah satu penyebab gangguan pada neuron. Dari beberapa penelitian, penurunan fungsi *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator 1 α* (PGC-1 α) dan *PTEN-induced putative kinase 1* (PINK1) berhubungan dengan peningkatan kadar *reactive oxygen species* (ROS) serta penurunan kadar protein enzim β -oxidation (Choi J., et al. 2014). PINK1 secara reaksi imun diketahui berhubungan dengan *senile plaques* dan deposisi amyloid vaskuler yang terjadi pada demensia Alzheimer. Penurunan fungsi PGC-1 α pada hewan coba berhubungan dengan peningkatan oksidasi lipid dalam mitokondria dan menghasilkan gambaran patologi otak yang bercelah/spongiform. Berdasarkan penelitian pada hewan uji, terdapat penurunan yang signifikan dari PGC-1 α dan PINK1 di hipokampus hewan uji diabetes (Choi J., et al. 2014).

Selain itu, *hyperphosphorylated tau* (p-tau) ditemukan di daerah hipokampus pada binatang model DMT1 dan DMT2. Tau merupakan salah satu jenis protein di otak yang berperan penting dalam plastisitas sinaps setelah mengalami rangkaian proses fosforilasi. Pada kondisi gangguan mitokondria akibat resistensi insulin dapat terjadi hiperfosforilasi tau. P-tau secara biokimia dapat meningkatkan polimerasi dan membentuk *paired helical filament* (PHF)-tau protein intraneural. PHF-tau protein adalah komponen inti dari *neurofibrillary tangles*, yaitu gumpalan didalam sitoplasma neuron yang dapat

ditemukan pada pasien demensia Alzheimer (Choi J., Chandrasekaran K, Demarest TG, et al. 2014).

Pada penelitian lain diketahui insulin dapat mempengaruhi ukuran diameter pembuluh darah dengan merangsang produksi endotelin-1 melalui jalur *mitogen- activated protein kinase* (MAPK).⁵⁰ Melalui efek ini, insulin pada konsentrasi tinggi dapat menyebabkan vasokonstriksi. Akibatnya, pada kondisi hiperinsulinemia kronis terkait resistensi insulin menyebabkan vasokonstriksi yang berakibat pada peningkatan tekanan darah dan penurunan perfusi otak. Hal demikian yang terjadi secara kronik berhubungan dengan timbulnya gejala kognitif sebagai karakteristik gangguan kognitif vascular (Muniyappa R, Yavuz S. 2013).

Pasien DMT2 mengalami peningkatan aktivitas sitokin pro-inflamasi di otak yang berperan dalam proses kerusakan saraf. *Neuron Factor Kappa-B* (NFkB) adalah salah satu modulator ROS dan berfungsi untuk meregulasi *tumor necrosis factor* (TNF) serta interleukin yang berperan penting dalam inisiasi kaskade inflamasi. Peningkatan TNF menghambat *signaling* insulin yang dapat menyebabkan peningkatan ROS dan gangguan kognisi (Singh MAF, Gates N, Saigal N, et al. 2014). Produksi ROS yang berlebih di otak mengaktifkan beberapa jalur metabolisme selular diantaranya *advanced glycation end products* (AGE/RAGE), polyol, dan jalur protein kinase C (PKC) yang dapat meningkatkan inflamasi di otak dan proses neurodegenerasi (Tomlinson DR, Gardiner NJ. 2008).

Pada hewan coba dengan diet tinggi lemak dan karbohidrat didapatkan peningkatan kadar TNF dan aktivasi mikroglia/makrofag di otak konsisten dengan perubahan pro-inflamasi di otak. Hewan coba dengan kondisi DMT2 dan obesitas memiliki gangguan memori spatial-recognition, yang mana berhubungan dengan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi (IL-1 β , TNF, and IL-6), hal tersebut menunjukkan dugaan adanya hubungan antara proses inflamasi dengan gangguan memori (Dinel A-L, et al. 2016). Berdasarkan pemeriksaan postmortem pasien DMT2, didapatkan kesamaan gambaran mikroglia pada area hipokampus seperti yang diamati pada pasien dengan demensia Alzheimer (Lu T., et al. 2004).

5. Pembagian gangguan fungsi kognitif pada DMT2

Manifestasi dan prognosis gangguan fungsi kognitif terkait diabetes bervariasi tergantung pada jenis diabetes dan usia pasien tersebut. Pada pasien dewasa dengan DMT2, gangguan fungsi kognitif terbagi menjadi tiga tahap perkiraan sesuai tingkat keparahan, yaitu penurunan kognitif terkait diabetes, MCI dan demensia. Istilah penurunan kognitif terkait gangguan kognisi mengacu pada perubahan minimal dalam fungsi kognitif yang mungkin menimbulkan keluhan kognitif (hanya diungkapkan oleh pasien) tetapi tidak mempengaruhi aktivitas kehidupan sehari-hari atau manajemen dari diabetes (Koekkoek PS, et al. 2015).

Perubahan kognitif minimal menyangkut satu atau beberapa domain, termasuk kecepatan pemrosesan, fungsi eksekutif, dan memori dengan Cohen's d effect 0,2-0,5 relatif terhadap populasi tanpa diabetes. Penurunan kognitif ini mungkin berkembang lambat selama tahap prediabetes dan berkembang lebih cepat pada usia tua hingga 50% dibandingkan dengan penuaan kognitif normal (Palta P, 2005). Gangguan kognitif ringan (MCI) mengacu pada didapat gangguan kognitif objektif yang ditandai dengan penurunan skor MOCA dibawah 26, mempengaruhi satu atau lebih domain kognitif tanpa ada gangguan aktivitas sehari-hari. Pada pasien MCI individu tersebut berisiko tinggi transisi ke demensia (Petersen RC. 2004).

Dua studi prospektif berbasis populasi melaporkan bahwa pasien diabetes rentan mengalami MCI. Luchsinger dkk melaporkan pada hazard ratio (HR) sebesar 1,5 (95% CI 1,0- 2,2) untuk MCI tipe amnestik dan 1,2 (95% CI 0,9-1,8) untuk MCI tipe nonamnestik (Luchsinger JA, et al. 2007). Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Roberts dkk yang menunjukkan MCI tipe amnestik lebih sering terjadi (Roberts RO, et al. 2014). Pasien diabetes memiliki prognosis MCI yang lebih buruk dibandingkan pada pasien tanpa diabetes. Li dkk melaporkan risiko relatif (RR) konversi MCI menjadi demensia pada pasien MCI dengan diabetes sebesar 1,7 (95% CI 1.1-2.6) dibandingkan dengan pasien MCI tanpa diabetes (Li JQ, et al. 2016).

Demensia merupakan suatu kondisi dimana terjadi gangguan fungsi kognisi nyata yang berdampak pada kehidupan sehari-hari dan

terdapat defisit objektif pada pemeriksaan neuropsikologis. Kejadian demensia pada penderita DMT2 terjadi pada usia tua. Sebagian besar pasien DMT2 akan mengalami demensia pada usia diatas 65 tahun, meskipun DMT2 juga dapat meningkatkan risiko demensia onset muda (sebelum usia 65 tahun). Demensia yang terjadi pada DMT2 ditandai dengan penurunan fungsi kognisi yang terjadi secara progresif (Kadohara K, et al. 2017).

Meta analisis dengan lebih dari 2 juta subjek mendapatkan hasil relative risk (RR) untuk semua jenis demensia pada DMT2 adalah 1,73 (95% CI 1,65-1,82), penyakit Alzheimer 1,53 (95% CI 1,42-1,63), dan demensia vaskular pada 2,27 (95% CI 1,94-2,66) bila dibandingkan dengan orang tanpa diabetes (Zhang J, et al. 2017). Haroon dkk dalam studi kohort di masyarakat Kanada mendapatkan hasil risiko demensia meningkat pada subjek yang baru terdiagnosis diabetes dengan hazard ratio (HR) 1,16 (95% CI 1,15-1,18). Konsentrasi plasma glukosa pada individu dikaitkan dengan peningkatan risiko demensia pada pasien DMT2 (Haroon NN, et al. 2015).

6. Penanda biokimia untuk gangguan fungsi kognitif pada DMT2

Pasien DMT2 mengalami beberapa perubahan metabolisme dan struktur otak, sehingga prevalensi penurunan kognitif berkaitan erat dengan perkembangan penyakit diabetes. Hingga saat ini gangguan fungsi kognitif yang diinduksi oleh diabetes jarang mendapat perhatian dan terdiagnosis sehingga menyebabkan penderita DMT2 berisiko

mengalami penurunan fungsi kognitif yang lebih buruk. Penelitian terbaru menargetkan diagnosis dini untuk gangguan fungsi kognisi terkait DMT2 dengan mengeksplorasi biomarker untuk penurunan fungsi kognitif pada tahap awal penyakit (Moran C, et al. 2013)

Biomarker dari penurunan fungsi kognitif pada pasien DMT2 dapat diklasifikasikan ke dalam tiga aspek, yaitu kadar serum biomarker dari kerusakan neuron dan penyakit komplikasi yang relevan, gambaran perubahan fungsional atau metabolik dengan pemeriksaan neuroimaging, dan variasi genetik. Biomarker yang kemungkinan menjadi parameter dan berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif pada tahap awal penurunan kognitif pada diabetes adalah biomarker terkait metabolisme glukosa, proses inflamasi, komorbiditas depresi dan penyakit pembuluh darah, dan adipokin (Jagielski AC, et al. 2015).

2.3. Rasio Platelet Limfosit dan Fungsi Kognitif Pasien DM Tipe 2

1. Definisi dan fungsi *Platelet lymphocyte ratio*

Platelet lymphocyte ratio (PLR) dihitung dengan mudah menggunakan rasio limfosit platelet dalam hitung darah perifer yang dapat diukur di klinik dan dilaporkan memiliki efek prediktif tentang diabetes mellitus dan komplikasi diabetes. PLR menggabungkan risiko prediktif dari jumlah platelet dan limfosit juga menjadi penanda prognostik inflamasi (Kaban D. Yosua, et al. 2020).

Platelet dapat berinteraksi dengan berbagai jenis sel yang berbeda, yang memulai peradangan di dinding arteri, dan dianggap sebagai

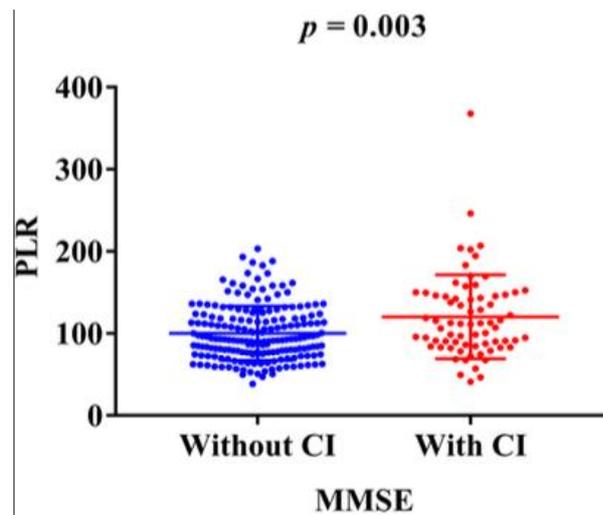
mekanisme patogenetik aterosklerosis. Penelitian lain menunjukkan peran platelet teraktivasi yang mungkin merupakan peran penting dari peningkatan aterogenesis, sedangkan limfosit menunjukkan komponen pelindung inflamasi. Tingkat PLR yang lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan ulkus kaki dan kaki diabetes risiko tinggi (Kaban D. Yosua, et al. 2020).

Low-grade chronic inflammatory responses berperan terhadap patogenesis diabetes mellitus. Respon inflamasi dapat dinilai dengan penanda hematologi rutin sederhana. PLR yang tinggi merupakan penanda inflamasi kronik yang terjadi pada pasien DM tipe 2 (Kaban D. Yosua, et al. 2020). Studi klinis telah menunjukkan bahwa pasien dengan DMT2 sering disertai dengan peningkatan konsentrasi berbagai faktor inflamasi dan penanda inflamasi yang dapat memprediksi terjadinya DMT2, serta menginduksi atau memperburuk diabetes. Peradangan telah dilaporkan berperan dalam patogenesis sebagai salah satu penyebab disfungsi kognitif atau demensia. Rasio platelet-ke-limfosit (PLR) adalah penanda peradangan sistemik yang banyak di dipelajari (He Q, et al. 2016; Kumarasamy C, et al. 2019). Biomarker peradangan dapat menunjukkan nilai prognostik serta menjadi penanda peradangan klasik (Balta S, Ozturk C. 2015).

2. PLR dengan gangguan fungsi kognitif

Sebuah studi terbaru melaporkan bahwa PLR secara signifikan berkorelasi dengan fungsi kognitif pada pasien dengan DMT2 (Gambar 8); dimana setelah disesuaikan dengan usia, jenis kelamin,

merokok dan konsumsi alkohol, nilai p dari PLR masih signifikan (Gambar 9). Studi ini menemukan bahwa PLR yang tinggi pada pasien DMT2 memiliki gangguan kognitif lebih tinggi dibandingkan pada pasien DMT2 dengan PLR yang lebih rendah (Du et al. 2021).



Gambar 8. Perbandingan PLR pada pasien DMT2 dengan gangguan kognitif atau tidak

DMT2 adalah penyakit metabolik kronis yang disebabkan oleh resistensi insulin dan respon kompensasi sekresi insulin yang tidak memadai. Jalur inflamasi dianggap sebagai agen potensial diabetes. Mekanisme yang memicu peradangan pada DMT2 masih belum jelas. Peradangan dapat meningkatkan perkembangan DMT2 dengan menyebabkan resistensi insulin, sementara hiperglikemia dapat memperburuk respon inflamasi, sehingga meningkatkan komplikasi diabetes jangka panjang. Selama respon inflamasi, produksi terus menerus dari faktor proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) dapat menyebabkan berbagai lesi sistem saraf, termasuk amiloidosis, kematian neuron, penipisan kortikal, volume otak berkurang, kejadian

terkait penyakit pembuluh darah otak seperti perdarahan mikro, infark dan neurodegenerasi. Semua lesi tersebut dapat menyebabkan penurunan kognitif (Du et al. 2021).

Characteristics	PLR < 96.5 (n = 130)	PLR ≥ 96.5 (n = 131)	p
With CI, n (%)	28 (21.5)	43 (32.8)	0.040
Age (years)	55 (49–61)	58 (52–64)	0.034
Sex (male, n%)	99 (76.1)	73 (55.7)	< 0.001
BMI	24.2 (22.3–26.8)	23.6 (21.9–26.0)	0.060
Education (years)	6 (2–9)	5 (0–8)	0.015
Diabetes duration (years)	6 (2–11)	9 (5–16)	0.002
Hypertension, n (%)	56 (43.0)	56 (42.7)	0.957
Hyperlipidemia, n (%)	35 (26.9)	38 (29.0)	0.736
Smoking, n (%)	83 (63.8)	49 (37.4)	< 0.001
Drinking, n (%)	75 (57.6)	46 (35.1)	< 0.001
HbA1c	9.71 (8.41–11.45)	9.27 (7.46–10.90)	0.036
WBC ($\times 10^9/L$)	6.30 (5.50–7.30)	5.85 (5.00–7.20)	0.052
RBC ($\times 10^{12}/L$)	4.71 (4.46–4.96)	4.41 (4.14–4.64)	< 0.001
Hb (g/L)	143.59 \pm 14.58	133.07 \pm 14.30	< 0.001
TG (mmol/L)	1.73 (1.25–2.76)	1.45 (0.96–2.14)	0.001
TC (mmol/L)	4.83 (4.05–5.56)	4.60 (3.72–5.31)	0.020
HDL (mmol/L)	0.96 (0.83–1.15)	1.02 (0.88–1.21)	0.167
LDL (mmol/L)	2.96 (2.24–3.61)	2.74 (2.08–3.50)	0.279

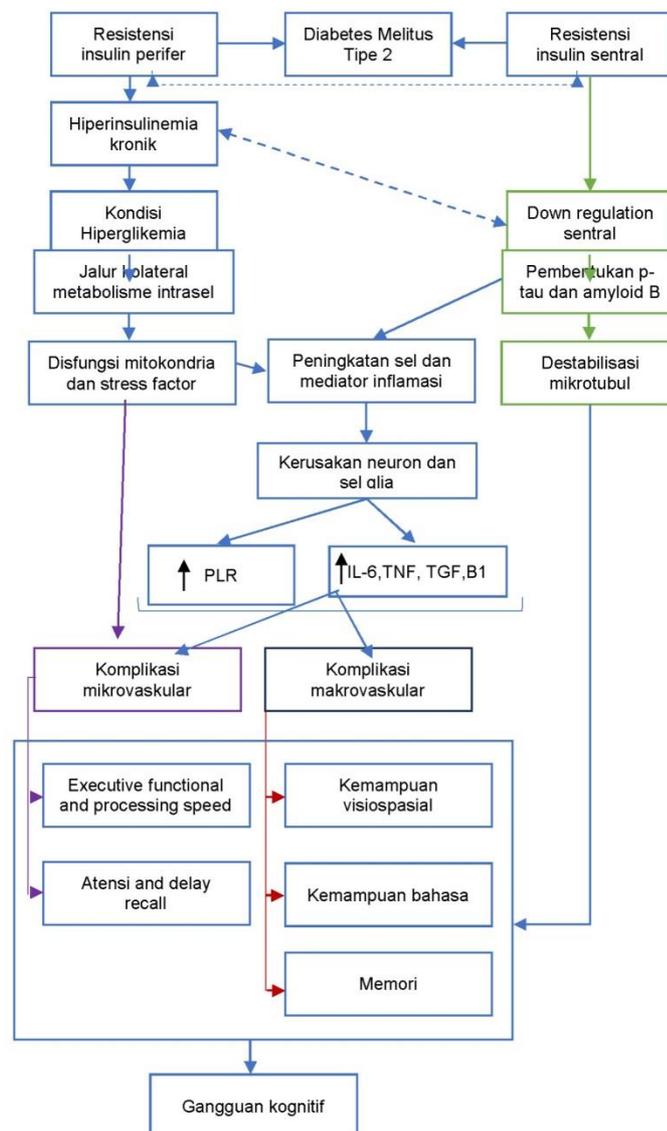
CI cognition impairment, BMI body mass index, HbA1c glycosylated hemoglobin, WBC white blood cells, RBC red blood cells, Hb hemoglobin, TG triglyceride, TC total cholesterol, HDL high density lipoprotein, LDL low density lipoprotein

Gambar 9. Karakteristik penderita diabetes melitus dengan gangguan kognitif menurut median PLR

PLR yang mewakili keseimbangan antara kadar platelet dan limfosit, telah diakui sebagai indikator status inflamasi pada pasien dengan berbagai penyakit inflamasi kronis. Baodong Qin et al. menunjukkan bahwa tingkat PLR meningkat secara signifikan pada pasien dengan penyakit rematik dibandingkan dengan subyek normal. Sementara itu, Guang Shi et al. melaporkan bahwa PLR pasien sakit kritis asma secara signifikan lebih tinggi daripada pasien yang tidak sakit kritis dan kelompok kontrol. Selain itu, van der Willik et al. menemukan bahwa tingkat PLR dikaitkan dengan kinerja kognitif yang lebih rendah dalam studi penderita kanker payudara.

PLR pasien dengan gangguan kognitif secara signifikan lebih tinggi daripada pasien dengan DMT2. Studi telah menemukan bahwa tingkat PLR yang tinggi berhubungan dengan aktivitas dan prognosis yang buruk pada berbagai penyakit, termasuk gastritis atrofi kronis, kanker kolorektal dan osteosarkoma. PLR mungkin lebih dapat diandalkan sebagai kombinasi dari dua penanda ini karena interaksi kompleks antara platelet dan limfosit (Du et al. 2021).

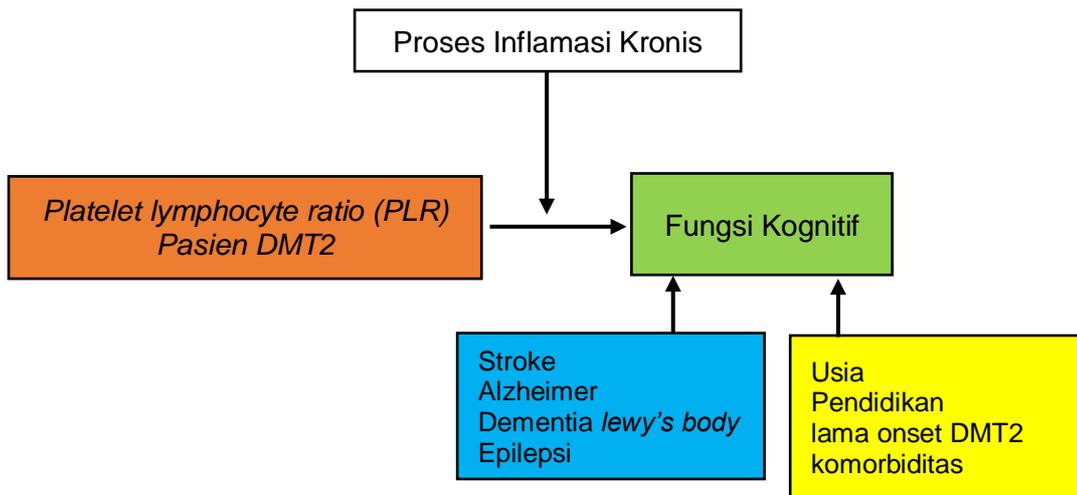
2.4. Kerangka Teori



Keterangan:

-  Menyebabkan suatu kondisi
-  Hubungan dua arah
-  Patogenesis komplikasi melalui proses neurodegeneratif
-  Patogenesis komplikasi melalui proses kerusakan makrovaskuler
-  Patogenesis komplikasi melalui proses kerusakan mikrovaskuler

2.5. Kerangka Konsep



-  Variabel Independent
-  Variabel Dependent
-  Variabel Perancu
-  Variabel Antara
-  Variabel Kontrol