

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan kerja insulin, kelainan sekresi insulin atau keduanya (Kalma, 2018).

Diabetes Melitus sampai saat ini masih tercatat sebagai penyakit tidak menular penyebab kematian terbanyak dengan prevalensi yang selalu meningkat secara signifikan tiap tahunnya. Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation*, 1 dari 22 orang dewasa (24 juta orang) menderita diabetes. Diabetes menyebabkan 6,7 Juta kematian pada tahun 2021. Di Indonesia sendiri, sebelum terjadi pandemi covid-19 pada tahun 2019, tercatat sebanyak 10,7 juta orang menderita penyakit diabetes. Namun, setelah pandemi covid-19 masuk ke Indonesia, pada tahun 2021 tercatat sebanyak 19,46 juta orang menderita penyakit diabetes. Terjadi peningkatan yang signifikan yaitu sebanyak 81,8%. Hal ini tidak lepas dari faktor risiko DM yang dapat diubah, salah satunya yaitu gaya hidup yaitu kurangnya melakukan aktivitas fisik dan makan tidak sehat. Apabila hal ini tidak diperhatikan akan menjadi ancaman yang beresiko menjadi komplikasi diabetes (*International Diabetes Federation*, 2021).

Sebagian besar kasus Diabetes Melitus merupakan *noninsulin-dependent diabetes* atau biasa disebut Diabetes Melitus Tipe 2. Menurut WHO, Diabetes Melitus tipe 2 merupakan yang terbanyak pada tahun 2007 (Aritrina et al., 2016). (*American Diabetes Association*, 2020) menyatakan bahwa prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 mencapai 90-95% dari total seluruh diabetes. Karakteristik utama

pasien Diabetes Melitus tipe 2 adalah resistensi insulin, yang tidak hanya mengarah pada hiperglikemia tetapi juga pada inflamasi kronik *low-grade* (Sharif et al., 2021). Inflamasi kronik yang bersifat subklinis diketahui memiliki peranan penting dalam progresivitas DM Tipe 2 dan komplikasi kronik pada DM Tipe 2 (Abdalazeem et al., 2019). Inflamasi pada komplikasi DM tipe 2 ini berkaitan dengan peningkatan risiko kardiometabolik dan aterosklerosis (Dudani et al., 2021). Komplikasi diabetes dapat berisiko menyebabkan kematian dan diketahui menjadi penyebab kematian ketiga di Indonesia (Kemenkes RI, 2014).

Keadaan inflamasi pada DM tipe 2 dimulai ketika sel mast bergranulasi dan melepaskan bahan kimia seperti histamin. Mediator inflamasi lainnya adalah sitokin, zat yang disekresikan oleh leukosit. Sitokin terbagi dalam dua kategori, yaitu sitokin antiinflamasi dan proinflamasi. Sitokin proinflamasi termasuk IL-1, IL-2, IL-6, dan TNF- $\alpha$  yang berasal dari makrofag dan monosit, dan interferon- $\gamma$  yang berasal dari aktivitas limfosit (Azab et al., 2014). Makrofag memiliki fungsi proinflamasi yang dapat mengaktifkan sitokin IL-1 dan TNF- $\alpha$  yang melekat di leukosit. Hal ini menginduksi aktivasi sitokin lainnya, yaitu IL-6 yang meningkatkan kadar Hs-CRP dan IL-8 yang dapat mengaktifasi neutrofil. Limfosit dan neutrofil berperan aktif dalam proses inflamasi, dan Hs-CRP berperan sebagai penanda inflamasi (Ronaldo, 2018).

Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) merupakan salah satu penanda inflamasi baru yang cukup potensial untuk menentukan berbagai jenis penyakit inflamasi kronis termasuk Diabetes (Lou et al., 2015). Respon imun ditandai dengan hitung limfosit yang menurun dan hitung neutrofil yang meningkat. (Dudani et al., 2021).

Kadar limfosit yang menurun atau limfositopenia terjadi karena sitokin proinflamasi yang meningkat. Sitokin proinflamasi tersebut berikatan dengan reseptor pada permukaan limfosit. Hal ini memulai terjadinya apoptosis yang menyebabkan limfositopenia (Nurdin et al., 2021). Kadar neutrofil yang meningkat atau neutrofilia disebabkan oleh hipersekreksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-8 yang mengaktivasi neutrofil. Neutrofilia terjadi akibat demarginasi, apoptosis yang terlambat, dan terdapat peningkatan stimulasi stem cell *G- Colony Stimulating Factor* (G-CSF), sehingga jumlah neutrofil meningkat (Lou et al., 2015).

Studi epidemiologi prospektif menunjukkan bahwa peningkatan kadar *High sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) memprediksi perkembangan DM tipe 2. Hs-CRP merupakan salah satu penanda inflamasi yang dapat mendeteksi inflamasi kronik derajat rendah pada DM tipe 2. Keadaan inflamasi kronik menginduksi hipersekreksi sitokin proinflamasi, utamanya IL-6 yang menyebabkan produksi dan sekresi Hs-CRP oleh hati, sehingga kadar Hs-CRP meningkat dalam serum (Linda, 2018). Hs-CRP sama dengan CRP, namun Hs-CRP menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang lebih sensitif. Hs-CRP adalah pengukuran konsentrasi CRP secara kuantitatif yaitu dapat mengukur kadar sampai  $< 0,2-0,3$  mg/L (PURBA, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh (Velayutharaj et al., 2020) secara statistik menunjukkan hasil bahwa ada korelasi positif yang kuat antara RNL dan Hs-CRP pada grup DM tipe 2 yaitu 0.357 ( $p \leq 0.005$ ). RNL terbukti dapat digunakan sebagai penanda inflamasi baru yang akurat pada komplikasi DM tipe 2 (Senyigit, 2018). Penelitian oleh (Singh, 2019) menunjukkan bahwa RNL pada grup DM tipe 2 meningkat secara signifikan dibandingkan dengan grup kontrol ( $2.44 \pm 1.9$  vs

1.5±0.9, p<0.001). Penelitian oleh (Singh, 2019), juga menyebutkan bahwa CRP meningkat secara signifikan pada grup DM tipe 2 dengan komplikasi dibandingkan dengan grup kontrol (1.30±0.85 mg/dl vs 0.5084±0.29 mg/dl, p <0.001).

Berdasarkan uraian diatas belum diketahui pasti bagaimana Korelasi Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan kadar Hs-CRP pada pasien DM Tipe 2, oleh karenanya penulis akan melakukan penelitian tersebut.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah dalam penelitian adalah sebagai berikut: “Bagaimana Korelasi Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan kadar Hs-CRP pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2?”

## **1.3 Batasan Masalah**

1. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu pasien dengan penyakit Diabetes Melitus Tipe 2
2. Sampel penelitian yang digunakan yaitu pasien instalasi rawat jalan dengan Riwayat penyakit DM tipe 2 yang sedang melakukan kontrol di Laboratorium Patologi Klinik RSUD Haji Surabaya
3. Penelitian ini hanya menggunakan pemeriksaan penanda inflamasi Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP)

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Untuk Mengetahui korelasi nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan kadar Hs-CRP pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di RS Haji Surabaya.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis hasil pemeriksaan Rasio Neutrofil Limfosit pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.
2. Menganalisis hasil pemeriksaan Hs-CRP pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.
3. Mengetahui korelasi antara nilai Rasio Neutrofil Limfosit terhadap kadar Hs-CRP pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Menambah pengetahuan secara teoritis mengenai korelasi nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan kadar Hs-CRP pada pasien Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2.

##### **1.5.2 Manfaat Praktis**

1. Menganalisis pemeriksaan untuk rasio neutrofil limfosit dan Hs-CRP dalam penegakan diagnosis Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 sebagai tenaga Ahli Teknologi Laboratorium Medik (ATLM) dan pengembangan profesinya.
2. Pemeriksaan untuk Rasio Neutrofil Limfosit dan Hs-CRP digunakan sebagai acuan parameter untuk mengontrol kejadian risiko komplikasi pada pasien penyakit Diabetes Melitus Tipe 2.