

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe-2) merupakan masalah kesehatan utama dimana prevalensinya semakin meningkat di seluruh penjuru dunia. Jumlah kasus diabetes di seluruh dunia pada tahun 2019 usia 20-79 tahun diperkirakan sebanyak 463 juta pasien atau sebanyak 9,3% populasi di dunia dan mengalami kenaikan sebesar 578 juta pada tahun 2030 (10,2%). Indonesia merupakan salah satu dari sepuluh negara dengan perkiraan jumlah kasus diabetes tertinggi. Jumlah kasus diabetes di Indonesia diperkirakan sebesar 10,7 juta pada tahun 2019, mengalami kenaikan menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 dan 16,6 juta pada tahun 2045 (IDF, 2019). Prevalensi komplikasi diabetes pada studi multinasional dilaporkan pasien diabetes dengan komplikasi makrovaskuler sebesar 27,2% dan mikrovaskuler sebesar 53,5%. Komplikasi terkait renal 27,9%, kelainan mata 26,3%, kaki diabetik 5,4% dan neuropati 38,4% (Litwak *et al.*, 2013).

Selain menimbulkan risiko kematian dini dan menurunnya kualitas hidup akibat komplikasi, diabetes melitus juga memberikan dampak ekonomi yang bermakna bagi negara terkait perawatan kesehatan. Selain itu, DM tipe-2 juga meningkatkan risiko aterosklerosis / penyakit kardiovaskuler sebesar dua sampai lima kalinya (Preis SR *et al.*, 2009). Kematian akibat diabetes dan komplikasinya

pada tahun 2019 diperkirakan sebesar 4,2 juta pasien dengan perkiraan pengeluaran biaya kesehatan sebesar 760 milyar USD (IDF, 2019).

Makroangiopati diabetik, aterosklerosis akibat diabetes dapat menyebabkan penyakit serebrovaskuler, penyakit jantung iskemik, penyakit arteri perifer dan penyakit vaskuler lainnya, yang merupakan penyebab kematian utama pada pasien DM dan menurunkan kualitas hidupnya (Katakami, 2018). Penelitian terbaru saat ini menunjukkan bahwa inflamasi arteri berperan penting terjadinya patogenesis aterosklerosis. Tingginya kadar penanda inflamasi, seperti *C-reactive protein* (CRP), *interleukin-6* (IL-6), IL-18 dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler. Penanda inflamasi ini berhubungan dengan aterosklerosis asimtomatik, tetapi sulit dilakukan pada praktek klinis sehari-hari, sehingga perlu adanya penanda yang sederhana dan mudah. Hitung sel darah putih atau leukosit (*white blood cell*, WBC) merupakan salah satu biomarker inflamasi pada praktek klinis. Saat ini, leukosit menjadi prediktor yang berguna pada penyakit tertentu selain sebagai penanda infeksi (Park JB *et al.*, 2011).

Neutrophil-lymphocyte ratio merupakan faktor prognostik independen terjadinya penyakit jantung koroner dan dapat memprediksi mortalitas pada penyakit kardiovaskuler (Balta S *et al.*, 2016). Studi dari Oztürk ZA, didapatkan perbedaan antara NLR pada pasien diabetes dengan dan tanpa komplikasi. Peningkatan NLR berhubungan dengan komplikasi mikrovaskuler pada pasien DM usia lanjut (Oztürk ZA *et al.*, 2013). Penelitian oleh Park B-J menunjukkan

NLR berhubungan dengan aterosklerosis yang diukur dengan *brachial-ankle pulse wave velocity* (baPWV) dan *coronary calcium score* (CCS). *Neutrophil-lymphocyte ratio* tinggi berhubungan dengan kekakuan arteri dan CSS (Park B-J *et al.*, 2011).

Kekakuan arteri memprediksi peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler. Inflamasi berperan utama pada kekakuan arteri besar, yang terkait aterosklerosis, arteriosklerosis dan disfungsi endotel. Disfungsi endotel dapat diukur dengan pengukuran non-invasif *pulse wave velocity* (*PWV*) yang merupakan parameter kekakuan arteri (Pong-hong *et al.*, 2006). *PWV* merupakan prediktor kejadian kardiovaskuler pada populasi umum dengan hipertensi, diabetes melitus dan *end stage renal disease*. Pemeriksaan *carotid-femoral PWV* diketahui sebagai metode konvensional. Saat ini, alat *brachial ankle PWV* (*ba-PWV*) merupakan perangkat yang lebih mudah dilakukan dibandingkan perangkat otomatis noninvasif lainnya. Metode ini dapat digunakan untuk mengukur *PWV* pada penelitian dengan jumlah sampel besar. *Ba-PWV* berhubungan dengan ketebalan intima-media arteri karotis yang merupakan penanda beratnya aterosklerosis (Tomiyama H *et al.*, 2006). *Rotterdam study* melaporkan bahwa kekakuan arteri berhubungan kuat dengan aterosklerosis pada berbagai tempat cabang vaskuler (Popele VBM *et al.*, 2001). Adanya pengerasan dinding arteri menyebabkan *PWV* tinggi. *Pulse wave velocity* merupakan kecepatan tempuh gelombang nadi jarak antara dua tempat pada sistem arteri. *Pulse wave velocity* berkorelasi dengan distensibilitas dan kekakuan arteri (Yamashina A *et al.*, 2002). Kekakuan arteri berhubungan dengan penyakit

kardiovaskuler dan dapat dipertimbangkan sebagai penanda yang menghubungkan antara hiperglikemia dan komplikasi vaskuler (Gordin D & Groop PH, 2016).

Neutrophil-lymphocyte ratio dan baPWV meningkat pada DM tipe-2. Deteksi awal kadar abnormal NLR dapat membantu untuk mencari aterosklerosis subklinis pada pasien DM tipe-2 (Wang RT *et al.*, 2015). *Neutrophil-lymphocyte ratio* merupakan penanda inflamasi yang tersedia luas, mudah digunakan, dan *reproducible*. Selain itu, NLR dapat memberikan tambahan stratifikasi risiko kardiovaskuler selain skor risiko konvensional (Balta S *et al.*, 2016). Terdapat bukti-bukti yang kuat bahwa inflamasi memegang peranan penting terjadinya kekakuan arteri dan penanda inflamasi dapat berguna sebagai pemeriksaan tambahan untuk menilai risiko kardiovaskuler pada praktek klinis. Kombinasi antara pemeriksaan kekakuan arteri dan penanda inflamasi dapat melengkapi penilaian risiko kardiovaskuler non-invasif, sehingga dapat mendeteksi pasien dengan risiko tinggi untuk dapat dilakukan perawatan pencegahan atau pemeriksaan medis lebih teratur (Mozos I, 2017). Mekanisme pasti hubungan antara tingginya kadar NLR dengan komplikasi diabetes masih belum jelas, dan mekanisme paling penting kemungkinan terkait inflamasi. Studi ini dilakukan untuk mengetahui NLR sebagai penanda inflamasi sistemik dan hubungannya dengan kekakuan arteri yang merupakan penanda aterosklerosis subklinis pada DM tipe-2.

1.2 Rumusan Masalah

Adakah hubungan antara *Neutrophil-lymphocyte ratio* dengan kekakuan arteri pada pasien DM tipe-2 di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Endokrin Metabolisme RSUD Dr. Soetomo Surabaya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis hubungan antara *neutrophil-lymphocyte ratio* dengan kekakuan arteri pada pasien DM tipe-2 di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Endokrin Metabolisme RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien DM tipe-2.
2. Mengetahui gambaran *neutrophil-lymphocyte ratio* pada pasien DM tipe-2.
3. Mengetahui gambaran kekakuan arteri yang diukur dengan baPWV pada pasien DM tipe-2.
4. Menganalisis korelasi antara *Neutrophil-lymphocyte ratio* dengan kekakuan arteri yang diukur dengan *ba-PWV* pada pasien DM tipe-2.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Terhadap pasien, mendapat pemeriksaan lebih lengkap dan teliti untuk mendeteksi komplikasi DM. Deteksi awal kadar abnormal *neutrophil-*

lymphocyte ratio dapat membantu untuk mencari aterosklerosis subklinis pada pasien DM tipe-2 sehingga dapat mencegah progresivitas komplikasi vaskuler.

2. Terhadap pelayanan kesehatan, *neutrophil-lymphocyte ratio* merupakan penanda inflamasi yang tersedia luas, murah, mudah digunakan, dan *reproducible*. *Neutrophil-lymphocyte ratio* dapat memberikan tambahan stratifikasi risiko penyakit kardiovaskular.
3. Terhadap pengembangan ilmu, dapat membuktikan hubungan antara *neutrophil-lymphocyte ratio* dengan kekakuan arteri pada pasien DM tipe-2.