

**SYSTEMATIC REVIEW: PERAN SEL NEUTROFIL
PADA PENYAKIT METABOLIK DIABETES
MELITUS TIPE 2**

NASKAH PUBLIKASI



Disusun oleh:
Anggriyani Harun
1811304086

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIAH
YOGYAKARTA
2022**

**SYSTEMATIC REVIEW: PERAN SEL NEUTROFIL
PADA PENYAKIT METABOLIK DIABETES
MELITUS TIPE 2**

NASKAH PUBLIKASI

**Diajukan Guna Melengkapi Sebagian Syarat Mencapai
Gelara Sarjana Terapan Kesehatan
Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta**



**Disusun oleh :
Anggriyani Harun
1811304086**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIAH
YOGYAKARTA
2022**

**SYSTEMATIC REVIEW: PERAN SEL NEUTROFIL
PADA PENYAKIT METABOLIK DIABETES
MELITUS TIPE 2**

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh :
Anggriyani Harun
1811304086**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh :
Pembimbing : NAZULA RAHMA SHAERIANI, S.Si., M.Biomed
Tanggal : 01 Desember 2022 11:27:01

Tanda Tangan : 

SYSTEMATIC REVIEW: PERAN SEL NEUTROFIL PADA PENYAKIT METABOLIK DIABETES MELITUS TIPE 2¹

A SYSTEMATIC REVIEW: THE ROLE OF NEUTROPHIL CELLS IN METABOLIC DISEASE TYPE 2 DIABETES MELLITUS¹

Anggriyani Harun²⁾, Nazula Rahma Shafriani, S.Si., M.Biomed³⁾

ABSTRAK

Neutrofil bertindak sebagai sel lini pertahanan pertama dan pengurangan aktivitas fungsionalnya berkontribusi pada kerentanan tinggi dan keparahan infeksi pada diabetes melitus. Hal ini berarti bahwa sel neutrofil memainkan peran penting dalam pertahanan host seluler yang melawan benda-benda asing dan luruhan sel yang tidak terfagositosis selesai lebih cepat. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui peranan sel neutrofil pada penyakit metabolik diabetes melitus tipe 2 dan mekanisme kerja dalam tubuh penderita diabetes melitus tipe 2. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif dalam bentuk *systematic review*. *Systematic review* merupakan bentuk penelitian *review* yang dilakukan melalui proses identifikasi, seleksi, pengumpulan, dan analisis data studi dari suatu topik relevan yang sudah ada sebelumnya. Berdasarkan hasil telaah jurnal yang telah didapatkan dari dua database tersebut, terdapat korelasi antara penyakit metabolik diabetes melitus tipe 2 dengan profil atau jumlah sel neutrofil pasien, komplikasi akibat diabetes melitus juga menyebabkan perubahan pada jumlah neutrofil. Hasil yang diperoleh tersebut terlihat bahwa pasien yang mempunyai penyakit diabetes melitus tipe 2 memiliki jumlah neutrofil yang masih dalam batas normal, sedangkan pada hasil penelitian diabetes melitus tipe 2 dengan ulkus diabetikum didapatkan hasil di atas batas normal karena telah melebihi nilai normal rata-rata sel neutrofil yaitu $7,3-2,2 \times 10^3/\mu l$. Hasil penelitian antara diabetes tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol terdapat korelasi dengan jumlah neutrofil sebagaimana hal tersebut berkaitan dengan proses aterosklerosis diketahui melibatkan mekanisme inflamasi, dan leukositosis secara langsung berhubungan dengan patogenesis aterosklerosis dan sindrom metabolik. Saran untuk penelitian lebih lanjut dapat melakukan penelitian dengan pengambilan data primer pada penderita diabetes mellitus tipe 2 dan peneliti selanjutnya perlu adanya penelitian dan *review* terhadap pengaruh sel imunitas lainnya, seperti limfosit, eosinofil, monosit dan basofil terhadap diabetes melitus tipe 2.

Kata Kunci : Sel Neutrofil, Peran, Penyakit metabolik, Diabetes Melitus tipe 2
Kepustakaan : 2012-2020

Keterangan

¹⁾ Judul Skripsi

²⁾ Mahasiswa Teknologi laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

A SYSTEMATIC REVIEW: THE ROLE OF NEUTROPHIL CELLS IN METABOLIC DISEASE TYPE 2 DIABETES MELLITUS¹

Anggriyani Harun²⁾, Nazula Rahma Shafriani S.Si., M.Biomed³⁾

ABSTRACT

Neutrophils act as first line of defense cells and reduced functional activity contributes to the high susceptibility and severity of infection in diabetes mellitus. This means that neutrophil cells play an important role in cellular host defense against foreign invaders, and that the decay of non-phagocytosed cells is completed more rapidly. The aim of the study was to determine the role of neutrophil cells in the metabolic disease type 2 diabetes mellitus and the mechanism of action in the body of type 2 diabetes mellitus patients. The research employed a descriptive study in the form of a systematic review. Systematic review is a form of review research carried out through the process of identifying, selecting, collecting, and analyzing study data from a pre-existing relevant topic. Based on the results of a review of journals that have been obtained from the two databases, there is a correlation between the metabolic disease type 2 diabetes mellitus and the patient's profile or neutrophil cell count, complications due to diabetes mellitus also cause changes in the neutrophil count. The results show that patients with type 2 diabetes mellitus had a neutrophil count that was still within normal limits, whereas in the type 2 diabetes mellitus study with diabetic ulcers the results were above normal limits because the average normal value of neutrophil cells was exceeded $7.3-2.2 \times 10^3/\mu\text{L}$. The results of research between controlled and uncontrolled type 2 diabetes show there is a correlation with the number of neutrophils as it relates to the atherosclerotic process which is known to involve an inflammatory mechanism, and leukocytosis is directly related to the pathogenesis of atherosclerosis and metabolic syndrome. Suggestions for further research are to conduct research by collecting primary data on people with type 2 diabetes mellitus and further researchers need to conduct research and review the effects of other immune cells, such as lymphocytes, eosinophils, monocytes and basophils on type 2 diabetes mellitus.

Keywords : Neutrophil Cells, Role, Metabolic Diseases, Type 2 Diabetes Mellitus
Libraries : 2012-2020

Information

¹⁾Title

²⁾Student of Medical Laboratory Technology Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾Lecturer of Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Penyakit metabolik merupakan gangguan metabolisme yang terjadi pada proses pengolahan makanan menjadi sumber energi di tingkat seluler (Rochlani, *et al.*, 2017). Penyakit metabolik mempengaruhi kemampuan sel untuk melakukan reaksi biokimia penting, seperti pemecahan, mobilisasi dan pembentukan ulang protein (asam amino), karbohidrat (gula dan pati), atau lipid (asam lemak) (Kaur, 2014). Penyakit ini dapat muncul dikarenakan adanya perubahan antara genetik dan pola hidup. Pada faktor genetik, terdapat abnormalitas gen penghasil enzim dan hormon yang berpartisipasi dalam berbagai jalur metabolisme, seperti lipase, amilase, hormon insulin, hormon glukagon, tiroid, dan lain sebagainya (ADA, 2014).

Salah satu penyakit metabolisme yang paling banyak diderita masyarakat dunia adalah Diabetes Melitus (DM). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa terdapat 422 juta orang di seluruh dunia menderita diabetes, dengan mayoritas tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Mortalitas dari penyakit ini bahkan telah diperkirakan mencapai 1,5 juta kematian setiap tahunnya (WHO, 2021). Penyakit DM adalah kondisi kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia (kadar gula darah yang tinggi) akibat adanya anomali pada sekresi insulin, kerja insulin, atau

kombinasi keduanya (Kerner & Bruckel, 2014).

Secara molekuler, penyebab utama dari penyakit ini adalah defisiensi kerja insulin terjadi akibat sekresi insulin (Ozuwogyu, *et al.*, 2013). Kejadian defisiensi insulin serta tidak meresponnya jaringan tersebut berada pada satu atau lebih titik di jalur mekanisme aksi hormon metabolik. Beberapa proses patogen juga terlibat dalam perkembangan dari penyakit diabetes melitus. Dalam beberapa tahun terakhir juga dilaporkan bahwa sel limfosit T, limfosit B, sel NK, sel myeloid, serta sel neutrofil memainkan peran kunci dalam perkembangan DM tipe 2. Khusus pada neutrofil, sel ini memainkan peran penting dalam respon inflamasi host terhadap infeksi (Zhou, *et al.*, 2018).

Neutrofil bertindak sebagai sel lini pertahanan pertama dan pengurangan aktivitas fungsionalnya berkontribusi pada kerentanan tinggi dan keparahan infeksi pada diabetes melitus (Hidayati & Ruhyana, 2017). Hal ini berarti bahwa sel neutrofil memainkan peran penting dalam pertahanan host seluler yang melawan benda-benda asing dan luruhan sel yang tidak terfagositosis selesai lebih cepat, oleh karena itu neutrofil akan diteruskan oleh makrofag yang daya fagositosisnya terhadap bakteri lebih hebat dibandingkan neutrofil. Munculnya makrofag ini akan menggantikan neutrofil dalam membantu proses penyembuhan luka sehingga jumlah sel neutrofil berangsur-angsur menurun di jaringan (Riski, 2016).

Namun, terdapat penurunan fungsi neutrofil pada pasien diabetes. Laporan investigasi klinis pada pasien diabetes dan studi penelitian oleh Amelia (2019), menunjukkan abnormalitas dari aktivitas kemotaktik, fagositik, dan mikrobisida neutrofil. Beberapa studi menunjukkan bahwa kemampuan migrasi sel neutrofil adalah hal yang menyebabkan penurunan fungsinya (Insuela, *et al.*, 2019). Namun, studi lain menunjukkan bahwa sel neutrofil berkontribusi pada produksi berlebih *reactive oxygen spesies* (ROS). Komponen ROS yang berlebihan dan tidak terkontrol dapat memperburuk fungsi sel β pankreas dan meningkatkan resistensi insulin yang mengarah pada keparahan diabetes melitus (Ridzuan, *et al.*, 2016).

Adanya peran positif dan negatif dari sel neutrofil telah banyak disebutkan dalam studi yang ada (Wulandari, 2019). Sayangnya hingga kini belum terdapat studi yang mengulas seluruh hasil eksperimental dan pengujian klinis mengenai fungsi sel neutrofil pada penyakit metabolisme. Oleh karena itu, penelitian ini akan berfokus untuk memahami dan menganalisis penelitian yang berkaitan dengan studi peran sel neutrofil pada penyakit diabetes melitus tipe 2.

METODE PENELITIAN

Penelitian yang dilakukan adalah penelitian deskriptif dalam bentuk *systematic review*. *systematic review* merupakan bentuk penelitian *review* yang dilakukan melalui proses

identifikasi, seleksi, pengumpulan, dan analisis data studi dari suatu topik relevan yang sudah ada sebelumnya. Keunggulan *systematic review* adalah memungkinkan adanya rangkuman dari penelitian sebelumnya yang diolah lebih sederhana dan lebih terstruktur.

Jurnal diperoleh dari *database* melalui internet menggunakan kata kunci pencarian yang memuat topik analisis peran sel neutrofil pada pasien penyakit metabolik diabetes melitus. Jurnal penelitian yang diperoleh diseleksi kembali dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya, artikel jurnal yang terpilih dianalisis secara deskriptif dan diinterpretasikan untuk memperoleh rangkuman peran yang dimiliki oleh sel neutrofil pada penyakit metabolik diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini menggunakan *database PubMed* pada dan Google Scholar yang dapat diakses pada <https://scholar.google.com/> halaman. Artikel jurnal yang dipilih merupakan artikel berbahasa Inggris dan berbahasa Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil telaah jurnal yang telah didapatkan dari dua *database*. Data tersebut disajikan pada tabel 1. sebagai berikut:

Peneliti (Tahun)	Pasien	Jumlah rata-rata sel neutrofil (nilai $\times 10^3/\mu\text{l}$) \pm SD	Interpretasi
Ermila et al., (2021)	Pasien Ulkus Diabetikum	3,53 \pm 3,62	Dalam batas normal

Purnawa sari dan Rachma wati (2018)	Diabetes Melitus tipe 2	6,05 ± 1,99	±	Dalam batas normal	Huang et al., (2015)	Pasien penderita DM tipe 2 dengan nefropati	4,43 ± 1,43	±	Dalam batas normal
	Diabetes Melitus tipe 2 dengan komplikasi kardiovaskular	5,85 ± 1,45	±	Dalam batas normal		Pasien penderita DM tipe 2 tanpa nefropati	3,72 ± 1,29	±	Dalam batas normal
Iswandi et al., (2020)	Diabetes tipe 2 dengan Ulkus Diabetikum	9,44 ± 1,47	±	Di atas normal	1. Peran sel neutrofil terhadap penyakit metabolik diabetes melitus tipe 2 Berdasarkan hasil yang diperoleh tersebut terlihat bahwa pasien yang mempunyai penyakit diabetes melitus tipe 2 memiliki jumlah neutrofil yang masih dalam batas normal, pada penelitian Iswandi <i>et al.</i> , (2020) dan Nurdin <i>et al.</i> , (2021) didapatkan hasil diatas batas normal karena telah melebihi nilai normal sel neutrofil yaitu $7,3-2,2 \times 10^3/\mu\text{l}$. Terutama pasien yang memiliki penyakit komplikasi, seperti kardiovaskular dan ulkus diabetikum. Verdoia <i>et al.</i> , (2015) menemukan bahwa semakin tinggi nilai neutrofil pada pasien diabetes melitus tipe 2 memiliki potensi yang semakin besar untuk menderita penyakit kardiovaskular. Hal tersebut berkaitan dengan efek negatif dari neutrofil, yang menyebabkan kerusakan endotel, ruptur plak dan kejadian koroner akut, dengan peran anti-aterosklerotik limfosit, yang mengontrol dan mengatur respon inflamasi. (Dessy, 2020). Selain itu penelitian yang dilakukan oleh Darwis, <i>et al.</i> , (2020) dan Tiana, <i>et al.</i> , (2021) menunjukkan hubungan antara penyakit diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi ulkus diabetikum terhadap jumlah neutrofil. Pasien dengan ulkus diabetikum memiliki jumlah sel neutrofil yang tinggi. Ulkus diabetikum sendiri merupakan salah				
Nurdin et al., (2021)	Profil nilai NLR pada penderita DM tipe 2	9,57 ± 2,92	±	Di atas normal					
Sefil et al., (2014)	Diabetes Melitus tipe 2 terkontrol	3,4 ± 0,8		Dalam batas normal					
	Diabetes Melitus tipe 2 tidak terkontrol	5,4 ± 1,4		Dalam batas normal					
Raharjo et al., (2015)	Pasien kaki diabetes yang berusia <60 tahun	2,96 ± 2,71		Dalam batas normal					
Lou et al., (2015)	Pasien DM tipe 2 dengan resistensi insulin	4,17 ± 3,56	±	Dalam batas normal					
	Pasien DM tipe 2 tanpa resistensi insulin	3,53 ± 1,33	±	Dalam batas normal					
	Pasien sehat	2,76 ± 0,94	±	Dalam batas normal					
Xu et al., (2015)	Pasien penderita DM tipe 2 dengan neuropati perifer	4,04 ± 1,05	±	Dalam batas normal					
	Pasien penderita DM tipe 2 tanpa neuropati perifer	3,80 ± 1,23	±	Dalam batas normal					
Wang et al., (2015)	Pasien penderita DM tipe 2 dengan retinopati	6,85 ± 0,96	±	Dalam batas normal					
	Pasien penderita DM tipe 2 tanpa retinopati	5,71 ± 1,02	±	Dalam batas normal					

satu komplikasi kronik diabetes melitus berupa luka pada permukaan kulit kaki penderita diabetes dengan kerusakan jaringan atau kematian jaringan, dengan atau tanpa infeksi.

Oleh sebab itu, kondisi yang demikian menyebabkan peningkatan jumlah sel neutrofil yang erat kaitannya dengan respon inflamasi tubuh. Terdapat pula korelasi antara diabetes tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol dengan jumlah neutrofil sebagaimana hal tersebut berkaitan dengan proses aterosklerosis diketahui melibatkan mekanisme inflamasi, dan leukositosis secara langsung berhubungan dengan patogenesis aterosklerosis dan sindrom metabolik. Prevalensi komplikasi makrovaskular telah terbukti berkorelasi positif dengan peningkatan jumlah WBC pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Rasio limfosit neutrofil (NLR) adalah penanda penting peradangan sistemik dan indikator peningkatan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien dengan sindrom metabolik. (Sefil, *et al.*, 2014).

2. Peranan sel neutrofil dalam sistem imun penderita diabetes melitus tipe 2

Neutrofil merupakan salah satu jenis sel darah putih yang terlibat dalam sistem kekebalan tubuh. Neutrofil dibentuk dalam sum-sum tulang dan kemudian diedarkan di dalam sistem sirkulasi dan merupakan sel darah putih paling banyak yang berada dalam sistem peredaran darah, yaitu mencapai 60-70% (Candrarisna, *et al.*, 2018). Neutrofil merupakan sel darah putih yang menjadi benteng pertama atau garis depan dalam

sistem pertahanan tubuh terhadap invasi jasad renik. Sel neutrofil akan dengan aktif memfagositosis partikel asing yang masuk ke dalam tubuh.

Neutrofil memiliki metabolisme yang sangat aktif dan dapat melakukan glikolisis aerobik dan anaerobik. Kemampuan neutrofil untuk hidup dalam lingkungan anaerobik sangat bermanfaat karena dapat membantu membunuh bakteri dan menghilangkan debris dari jaringan nekrotik. Fagositosis oleh neutrofil merangsang aktivitas piruvat dehidrogenase dan meningkatkan glikogenolisis (Ristanti, *et al.*, 2019).

Penyakit diabetes melitus juga akan mempengaruhi sistem imun tubuh penderitanya. Berbagai penelitian telah menjelaskan keterlibatan sistem imun tubuh pada penderita diabetes melitus tipe 2 dan juga perkembangannya menuju komplikasi. Oleh karena ini pengecekan hematologi lengkap sering kali dilakukan untuk membantu mendiagnosa kondisi penderita diabetes melitus. Selain itu, metode pengecekan neutrofil limfosit ratio juga dijadikan salah satu parameter dalam mendiagnosa diabetes melitus tipe 2 (Lou, *et al.*, 2015).

Rasio neutrofil terhadap limfosit ini sering dikaitkan dengan peradangan tubuh atau inflamasi kronis seperti DM, hipertensi, sindrom metabolik, hiperlipidemia, merokok, dan bahkan infeksi. Penderita DM sering kali mengalami inflamasi kronis yang disebabkan oleh gangguan pada arteri perifer dan

neuropati perifer. Rasio neutrofil limposit juga dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan inflamasi yang terjadi, seperti inflamasi yang diakibatkan oleh infeksi maupun infeksi kronik. Semakin tinggi nilai ratio ini berarti semakin banyak jumlah sel neutrofil dalam tubuh dan semakin parah tingkat inflamasi yang terjadi (Purnamasari, 2018).

Individu dengan diabetes tipe 2 lebih mungkin untuk mengembangkan peradangan kronis. Jumlah absolut neutrofil dalam darah meningkat dengan adanya peradangan kronis. Peningkatan jumlah neutrofil ini disebabkan peradangan jangka panjang, sehingga neutrofil terus bermigrasi ke sel-sel yang meradang, menghasilkan sel-sel fagosit yang terlibat dalam lavage neutrofil. Apoptosis terjadi dan neutrofil tidak dapat dikeluarkan dengan baik. Oleh karena itu, angka neutrofil akan meningkat, selain dari peningkatan tersebut neutrofil yang telah mengalami apoptosis yang tidak dapat dibersihkan oleh makrofagakan memicu inflamasi kembali (Santoso, *et al.*, 2018).

Beberapa penelitian seperti penelitian Tiana, *et al.*, (2021), dan Darwis, *et al.*, (2020) menunjukkan jumlah neutrofil yang tinggi di atas normal pada penderita diabetes dengan komplikasi ulkus diabetikum. Hal ini berhubungan dengan inflamasi yang terjadi akibat luka pada penderitanya ulkus kaki. Selain itu penderita komplikasi kardiovaskular juga menyebabkan adanya

peningkatan pada neutrofil. Hal tersebut berkaitan dengan efek negatif dari neutrofil, yang menyebabkan kerusakan endotel, ruptur plak dan kejadian koroner akut, dengan peran anti-aterosklerotik limfosit, yang mengontrol dan mengatur respon inflamasi. Pendapat lain juga menjelaskan peningkatan neutrofil yang mungkin sebagian menjelaskan percepatan perkembangan degenerasi dinding pembuluh darah yang diamati pada pasien tersebut (Raharjo, *et al.*, 2020).

Dilihat dari sudut patofisiologi, neutrofil mempresentasikan sistem imun nonspesifik yang menginisiasi respon tubuh terhadap inflamasi, sedangkan limfosit merepresentasikan komponen protektif terhadap inflamasi (Moursy, *et al.*, 2015). Keadaan inflamasi yang berlangsung secara kronik menginduksi hipersekresi sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- α , yang menyebabkan tingginya hitung neutrofil secara menetap (Lou, 2015).

Terjadinya peningkatan jumlah neutrofil atau disebut juga kondisi neutrofilia yang disertai penurunan limfosit (limfositopenia) pada infeksi. Keadaan neutrofilia terjadi akibat demarginasi, apoptosis yang terlambat, serta disebabkan oleh stimulasi stem cell *G-Colony Stimulation Factor* (G-CSF) sehingga terjadi peningkatan jumlah neutrofil. Tingginya jumlah sel neutrofil ini menandakan proses peradangan non spesifik destruktif yang tengah berlangsung di dalam tubuh.

Inflamasi dimulai saat sel mast bergranulasi dan melepaskan bahan-bahan kimia seperti histamin. Mediator inflamasi yang lain adalah sitokin, yaitu zat-zat yang dikeluarkan oleh leukosit. Sitokin terdiri dari dua kategori yaitu bersifat pro-inflamasi dan antiinflamasi. Sitokin pro-inflamasi antara lain IL-1 yang berasal dari makrofag dan monosit, IL-2, IL-6, TNF- α , dan interferon γ yang berasal dari aktivitas limfosit. Sitokin proinflamasi berperan dalam merangsang makrofag untuk meningkatkan fagositosis dan merangsang sumsum tulang untuk meningkatkan produksi leukosit dan eritrosit. Pada inflamasi kronik, katekolamin, kortisol, dan mediator proinflamasi meningkat dan akan berikatan dengan reseptor pada permukaan limfosit yang selanjutnya akan menginisiasi apoptosis limfosit sehingga menyebabkan limfopenia (Nurdin, *et al.*, 2021).

3. Komplikasi Organ Pada Penderita Diabetes Mellitus tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Fatimah, 2015).

Dalam pemelitan Wang *et al.*, (2015) dikaitkan dengan kekakuan arteri pada retinopati diabetik pada diabetes tipe 2. Peningkatan kekakuan arteri, indikator aterosklerosis subklinis, merupakan prediktor

independen dari morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada diabetes mellitus tipe 2. Kecepatan gelombang nadi (PWV) adalah ukuran kekakuan arteri sentral yang sederhana, non-invasif, dan sangat dapat direproduksi dan digunakan secara luas sebagai indeks kekakuan arteri. Pengukuran brachial-ankle PWV (baPWV) berkorelasi erat dengan PWV aorta. Laporan sebelumnya mengungkapkan bahwa peningkatan baPWV dikaitkan dengan mikroalbuminuria, neuropati diabetik, dan retinopati diabetik. Oleh karena itu, baPWV merupakan penanda yang berguna untuk evaluasi komplikasi pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. (Sefil, *et al.*, 2014).

Diabetes Mellitus Tipe ditandai dengan resistensi insulin dan berhubungan dengan obesitas dan penyakit kardiovaskular pada penelitian Lou *et al.*, (2015) yang mengeksplorasi hubungan antara peradangan sistemik dan penyakit kardiovaskular menunjukkan bahwa peradangan kronis mendorong percepatan mikroangiopati diabetik selain perkembangan makroangiopati pada pasien diabetes (Fujita, *et al.*, 2013).

Resistensi insulin (IR) adalah penurunan reaksi atau sensitivitas terhadap insulin dan dianggap sebagai penyebab umum gangguan toleransi glukosa, diabetes, obesitas, dislipidemia, dan penyakit hipertensi. Sindrom resistensi insulin erat kaitannya dengan sindrom metabolik yang menunjukkan kelompok orang berisiko tinggi terhadap penyakit-penyakit yang berkaitan dengan resistensi insulin.

Tindakan molekuler yang tepat mengarah ke IR belum dipahami,

tetapi beberapa penelitian telah mengkonfirmasi hubungan antara peradangan sistemik dan resistensi insulin, di mana sistem kekebalan yang berubah memainkan peran yang menentukan dalam patogenesis DM. Respon imun terhadap berbagai tantangan fisiologis ditandai dengan peningkatan neutrofil dan penurunan jumlah limfosit, dan Neutrofil Limfosit Rasio sering dikenal sebagai penanda inflamasi untuk menilai keparahan penyakit (Lou, *et al.*, 2015).

Rasio neutrofil limfosit ini sering dihubungkan dengan inflamasi tubuh kronis seperti DM, hipertensi, infark miokard, sindrom metabolik, hiperlipidemia merokok, dan juga infeksi Naess. Fungsi utama dari leukosit adalah untuk melawan dari infeksi dan merespon terhadap adanya benda asing. Leukosit yang dapat mudah diidentifikasi dalam pemeriksaan darah sederhana ada 5 jenis yaitu neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil. Neutrofil dan limfosit sendiri berjumlah 75-90% dari leukosit. Pada infeksi kronik terdapat inflamasi yang terus menerus terjadi yang ditandai dengan keberadaan dari neutrofil sendiri dan akan diikuti dengan rendahnya nilai limfosit oleh karena pathway sistem imun yang tidak berjalan dengan sempurna (Kursad, *et al.*, 2018).

Rasio neutrofil limfosit dapat digunakan sebagai faktor prediktor independen untuk keparahan dari inflamasi termasuk inflamasi yang disebabkan oleh infeksi maupun inflamasi kronik, ketika keparahan infeksi tersebut semakin tinggi maka akan semakin tinggi pula dari nilai rasio neutrofil-limfosit, sedangkan

pada inflamasi kronik mempengaruhi nilai rasio neutrofil-limfosit dengan semakin lama penderita mengalami inflamasi maka akan meningkatkan rasio neutrofil-limfosit oleh adanya inflamasi kronik tersebut. Selain itu, kenaikan rasio neutrofil limfosit sendiri dapat menjadi faktor prediktor dari komplikasi lain seperti sepsis dan gangren (Naess, *et al.*, 2017)

Selain hubungan rasio neutrofil-limfosit terhadap infeksi hubungan rasioneutrofil-limfosit juga ada pada inflamasi kronis yang diderita oleh pasien DM. Jumlah neutrofil absolut dalam darah akan meningkat dengan adanya inflamasi kronis. Kenaikan jumlah neutrofil ini disebabkan oleh inflamasi yang berjalan lama sehingga neutrofil akan terus bermigrasi ke sel yang mengalami inflamasi hal ini menyebabkan fagosit yang bertugas dalam membersihkan neutrofil yang telah mengalami apoptosis tidak mampu lagi untuk membersihkan neutrofil itu secara menyeluruh. Oleh karena itu, angka neutrofil akan meningkat, selain dari peningkatan tersebut neutrofil yang telah mengalami apoptosis yang tidak dapat dibersihkan oleh makrofag akan memicu inflamasi kembali (Wetteraurer, *et al.*, 2018).

PENUTUP

Simpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan, Sel neutrofil memiliki hubungan yang erat dengan penyakit diabetes melitus tipe 2, sel neutrofil berperan sebagai respon inflamasi

terhadap infeksi khususnya diabetes melitus tipe 2 sering kali dilakukan pemeriksaan pada jumlah sel neutrofil untuk mengetahui keparahan infeksi yang terjadi.

Mekanisme kerja sel neutrofil dalam menyebabkan keparahan pada penderita penyakit metabolik metabolik diabetes melitus tipe 2 yaitu dari tingginya aktivitas kemotaktik, fagositik, dan mikrobisida neutrofil dengan melihat investigasi klinis pasien diabetes melitus

Saran

Untuk penelitian lebih lanjut dapat melakukan penelitian dengan pengambilan data primer pada penderita diabetes mellitus tipe 2. Peneliti selanjutnya Perlu adanya penelitian dan *review* terhadap pengaruh sel imunitas lainnya, seperti limfosit, eosinofil, monosit dan basofil terhadap diabetes melitus tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Association (ADA). (2014). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 37(1), S81-S90.

Candrarisna, M., & Kurnianto, A. (2018). Aktivitas Ekstrak Kulit Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*) sebagai Teraupetik Diabetes Mellitus terhadap Glukosa Darah, Leukosit dan Hemoglobin pada Tikus Yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. 7(1), 38.

Dessy Iriana (2020). Rasio Neutrofil Limfosit dan Kadar

Endotelin-1 sebagai Penanda Prognostik pada *Non ST-Elevation Myocardial Infarction*. Universitas Hasanuddin Makassar

Fujita T, Hemmi S, Kajiwara M, Yabuki M, Fuke Y, Satomura A, 2020. Peradangan kronis yang dimediasi komplemen dikaitkan dengan komplikasi mikrovaskular diabetik. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:220–6

Insuela, D., Coutinho, D., Martins, M., Ferrero, M., & Carvalho, V. (2019). Neutrophil Function Impairment is a Host Susceptibility Factor to Bacterial Infection in Diabetes. *Cells of the Immune System*. 1-22.

Iswandi, D., & Hidayat, H. (2020). Pengaruh Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Ulkus Diabetikum. *JK Unila*. 4(2), 128-134.

Kaur, J. (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology research and practice*. 6(1): 1-21

Kerner, W., & Brückel, J. (2014). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 122(07), 384-386.

Kursad-Turksen, Abrahamse H, Bikle DD, Brandner JM, Branford OA, Bukowska J, et al. 2018. *Wound Healing Stem Cell*

- Repair and Restorations, Basic and Clinical Aspects.* Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.
- Lou, M., Luo, P., Tang, R., Peng, Y., Yu, S., Huang, W., & He, L. (2015). Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Insulin Resistance in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *BMC endocrine disorders*. 15(1), 1-6.
- Mukhyarjon, Imelda Tresia Pardede, Wulan Amelia Putri (2019). Gambaran Status Gizi Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Berdasarkan Antropometri JIK, Jilid 15, Nomor 1, Hal. 41-47
- Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. (2017). *Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever.* Springer. 45:299–307.
- Nurdin, N., Kalma, K., Hasnawati, H., & Nasir, H. (2021). Profil Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (Nlr) pada Penderita Diabetes Melitus Tipe-2. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*. 12(1), 64-70.
- Ozougwu, J.C., Obimba K.C., Belonwu, C.D., and Unakalamba C.B. 2013. The Pathogenesis and Pathophysiology of type 1 and type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. 4(4): 46-57
- Raharjo, M. A., Pratiwi, D. I. N., & Fajari, N. M. F. (2020). Korelasi Rasio Neutrofil-Limfosit terhadap Derajat Keparahan Kaki Diabetes. *Homeostasis*. 3(3), 469-476.
- Ridzuan, N., John, C. M., Sandrasaigaran, P., Maqbool, M., Liew, L. C., Lim, J., & Ramasamy, R. (2016). Preliminary Study on Overproduction of Reactive Oxygen Species by Neutrophils in Diabetes Mellitus. *World journal of diabetes*. 7(13), 271.
- Ristanti, D., Soegiarto, G., & Novida, H. (2019). Hubungan antara Kendali Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Aktivitas Sel Natural Killer. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 6(2), 58-63.
- Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., & Mehta, J. L. (2017). Metabolic Syndrome: Pathophysiology, Management, and Modulation by Natural Compounds. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 11(8), 215-225.
- Santoso, S., Rachmawati, B., & Retnoningrum, D. (2018). Perbedaan Jumlah Leukosit, Neutrofil dan Limfosit Absolut pada Penderita Diabetes Melitus tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol. *Diponegoro Medical Journal*. 7(2), 854-862.

- Sefil, F., Ulutas, K. T., Dokuyucu, R., Sumbul, A. T., Yengil, E., Yagiz, A. E., & Gokce, C. (2014). Investigation of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Blood Glucose Regulation in Patients with type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of International Medical Research*. 42(2), 581-588.
- Tiana, C., Hadi, S., & Purnomo, F. O. (2021). Hubungan Leukosit dengan Glukosa Darah pada Pasien Kaki Diabetik. *Binawan Student Journal*. 3(3).
- Verdoia, M., Schaffer, A., Barbieri, L., Aimaretti, G., Marino, P., Sinigaglia, F., & Novara Atherosclerosis Study Group. (2015). Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes metabolism*. 41(4), 304-311.
- Wetteraurer C, Ebbing J, Halla A, Kuehi R, Erb S, Egli A, et al. 2018. A contemporary case series of Fournier's gangrene at a Swiss tertiary care center—can scoring systems accurately predict mortality and morbidity. *World Journal of Emergency Surgery* : 13 :25
- World Health Organization (WHO). (2021). Diabetes Dashboard. Diakses dari <https://www.who.int/health-topics/diabetes> pada tanggal 3 Februari 2022 pukul 16:00 WIB.
- Wulandari, T. G. (2019). Rasio Neutrofil Limfosit sebagai Prediktor Tingkat Keparahan Stroke Iskemik. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 8(2), 217-221.
- Zhou, T., Hu, Z., Yang, S., Sun, L., Yu, Z., & Wang, G. (2018). Role of Adaptive and Innate Immunity in type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*. 2018, 1-9.
- Hidayati, A. R., & Ruhyana. (2017). Pengaruh Buah Naga terhadap Kadar Glukosa Darah Pasien Diabetes Melitus Tipe II di Puskesmas Temon 1 Kulon Progo Yogyakarta. *Ilmu Kesehatan UNISA Yogyakarta*, 1–11. http://digilib.unisayogya.ac.id/2505/1/NASKAH_PUBLIKASI_ANA_ROIFFATUL_HIDAYATI.pdf

