HUBUNGAN HBA1C DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Disusun oleh:

Dewa Ayu Putu Bintang Utami Santidewi

NIM: 030002200045

UNIVERSITAS TRISAKTI

FAKULTAS KEDOKTERAN

JAKARTA, JUNI 2025

Bidang Ilmu: Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN HBA1C DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Disusun oleh:

Dewa Ayu Putu Bintang Utami Santidewi

NIM: 030002200045

UNIVERSITAS TRISAKTI

FAKULTAS KEDOKTERAN

JAKARTA, JUNI 2025

PERSETUJUAN

PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN HBA1C DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2

Dewa Ayu Putu Bintang Utami Santidewi

NIM: 030002200045

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Selasa 1 Juli, 2025

Pembimbing,

Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp.PK, Subsp.K.V(K)

2262/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN HBA1C DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN DENGAN DIABETES MELITUS TIPE 2

Nama Mahasiswa: Dewa Ayu Putu Bintang Utami Santidewi

NIM: 030002200045

Telah disetujui dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Proposal Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Selasa ,Tanggal 1 Juli 2025

Ketua Penguji

Nama : dr. Ida Effendi, Sp. MK

NIK : 3442/USAKTI

Anggota Penguji I

Nama : Prof. Dr. dr. Pusparini, Sp.PK, Subsp.K.V (K)

NIK : 2262/USAKTI

Anggota Penguji II

Nama : dr. Sisca, M. Biomed

NIK : 3560/USAKTI

Jakarta, Selasa 1 Juli 2025

Dekan FK Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dewa Ayu Putu Bintang Utami Santidewi

NIM : 030.22.045

Program Studi : Pendidikan Dokter

Alamat Korespondensi : Villa Mutiara Serpong H1/15, Pondok Jagung Timur, Serpong Utara, Tangerang Selatan, Banten 15326

Telepon / mobile : 081287720624

E-mail : 030002200045@std.trisakti.ac.id

Judul skripsi : Hubungan HbA1C dan Rasio Neutrofil Limfosit Pada Pasien Dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi. Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, Selasa 1 Juli 2025

Dewa Ayu Putu Bintang Utami Santidewi

NIM 03000220004

KATA PENGANTAR

Dengan karunia dan berkat Tuhan Yang Maha Esa, penulis menyampaikan rasa syukur atas penyelesaian proposal skripsi berjudul "Hubungan HbA1C dan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien Dengan Diabetes Mellitus Tipe 2". Proposal ini disusun sebagai langkah awal dalam mengeksplorasi dan menganalisis topik yang telah dipilih, dengan harapan dapat memberikan kontribusi yang bermakna dalam bidang studi yang bersangkutan.

Proses penyelesaian proposal skripsi ini dapat berjalan dengan baik dan lancar karena kontribusi dan dukungan dari segala pihak yang terlibat. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada semua yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam proses penyusunan proposal skripsi ini, terlebih kepada Prof. Dr. Dr. Pusparini, Sp.PK, Subsp.K.V. (K), sebagai dosen pembimbing yang bersedia menyediakan waktu dan tenaga guna membantu proses pengerjaan proposal skripsi Ini.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi ini masih dapat ditingkatkan dan Diperbaiki. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka untuk menerima masukan dan Saran dari semua pihak yang terlibat untuk membantu penulis dalam meningkatkan Kualitas proposal ini dan mencapai estándar yang diharapkan

DAFTAR ISI

HALAMAN

PERSETUJUAN PROPOSAL SKRIPSI ..... **i**
PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI ..... **iii**
PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI ..... **iv**
KATA PENGANTAR ..... **v**
DAFTAR ISI ..... **vi**
DAFTAR TABEL ..... **viii**
DAFTAR GAMBAR ..... **ix**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **x**
DAFTAR ARTI SINGKATAN ..... **xi**
BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Manfaat Bagi pengembangan ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Manfaat Bagi profesi/institusi 3
1.5.3 Manfaat Bagi Masyarakat 3
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI **4**
2.1 Tinjauan Pustaka 4
2.1.1 Definisi DM tipe-2 4
2.1.2 Epidemiologi DM 4
2.1.3 Patofisiologi DM 5
2.1.4 Inflamasi pada DM 6
2.1.5 Diagnosis DM 9
2.1.6 Komplikasi 10
2.1.7 HbA1c 11
2.1.8 Neutrophil Lymphocyte Ratio 14
2.1.9 Hubungan HbA1c dengan NLR 17
2.2 Ringkasan pustaka 19
2.3 Kerangka teori 20
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL **21**
3.1 Kerangka Konsep 21
3.1.2 Variabel Tergantung/Dependen 21
BAB IV METODE **24**
4.1 Desain penelitian 24
4.2 Lokasi dan waktu 24
4.3 Populasi dan subjek Penelitian 24
4.3.1 Populasi target 24
4.3.2 Populasi terjangkau 24
4.3.3 Subjek 24
4.4 Perhitungan jumlah subjek 25
4.4.1 Populasi Infinit 25
4.4.2 Populasi Finit 25

4.4.3 Drop Out 26
4.5 Bahan dan instrumen 26
4.6 Analisis statistik 26
4.7 Alur kerja penelitian 27
4.8 Etika penelitian 27
4.9 Penjadwalan penelitian 28
DAFTAR PUSTAKA 29

DAFTAR TABEL

HALAMAN

Tabel 1. Kondisi medis yang dapat menyebabkan kadar HbA1c palsu 13
Tabel 2. Obat-obatan yang dapat memengaruhi kadar HbA1c 14
Tabel 3. Hal yang memengaruhi nilai rasio NLR 15
Tabel 4. Ringkasan Pustaka 19
Tabel 5. Definisi Operasional 22
Tabel 6. Penjadwalan pelaksanaan penelitian 28

DAFTAR GAMBAR

HALAMAN

Gambar 1. Patofisiologi DM 5
Gambar 2. Mekanisme stres retikulum endoplasma 8
Gambar 3. Pembentukan HbA1c 11
Gambar 4. Kerangka teori 20
Gambar 5. Kerangka konsep 21
Gambar 6. Alur kerja 27

DAFTAR LAMPIRAN

HALAMAN

Lampiran 1. *Raw* Data.....33
Lampiran 2. *Dummy table* Univariat.....34
Lampiran 3. *Dummy table* Bivariat.....35

DAFTAR ARTI SINGKATAN

DM	Diabetes Melitus
IDF	*International Diabetes Foundation*
NLR	*Neutrophil Lymphocyte Ratio*
PLR	*Platelet Lymphocyte Ratio*
MPV	*Mean Platelet Volume*
CDC	*Centers for Disease Control*
FFA	*Free Fatty Acid*
ROS	*Reactive Oxygen Species*
UPR	*Unfolded Protein Response*
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
NGSP	*National Glycohemoglobin Standarization Program*
DCCT	*Diabetes Control and Complications Trial*
IFG	*Impaired Fasting Glucose*
IGT	*Impaired Glucose Tolerance*
ADA	*American Diabetes Association*
FPG	*Fasting Plasma Glucose*
SIRS	*Systemic Inflammatory Response Syndrome*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia atau kadar gula darah yang tinggi yang diakibatkan oleh abnormalitas dalam sekresi insulin, fungsi kerja insulin, atau kombinasi keduanya. Secara luas penyakit ini dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis yang disebut sebagai DM tipe-1 dan DM tipe-2. Pada DM tipe-2, terdapat penurunan kemampuan insulin untuk berfungsi pada jaringan perifer, yang disebut resistensi insulin [(1)].

World Diabetes Atlas melaporkan bahwa jumlah orang dewasa berusia 20-79 tahun yang menderita diabetes mellitus (DM) di seluruh dunia mencapai 463 juta pada tahun 2019, dan meningkat menjadi 537 juta pada tahun 2021. Dengan lebih dari 90% penderita DM mengidap DM tipe-2, hal ini dapat disebabkan oleh faktor sosio-ekonomi, demografi, lingkungan, dan genetik.[(2)]

Untuk mengukur kontrol glikemik jangka panjang, digunakan HbA1c yang berperan penting dalam menilai keefektifan terapi. HbA1c adalah pengikatan molekul glukosa pada hemoglobin secara non-enzimatik melalui proses glikasi pascatranslasi, yang memberikan informasi tentang rata-rata kadar gula darah setiap individu ketika hemoglobin mengalami glikasi. HbA1c dapat mencerminkan kadar gula darah dalam periode 1 hingga 3 bulan, karena usia sel darah merah yang terikat oleh molekul glukosa adalah antara 90 hingga 120 hari.[(3)]

Diabetes Melitus tipe-2 seringkali menyebabkan peningkatan yang signifikan pada mortalitas dan morbiditas akibat komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular secara kronis. Penyakit arteri koroner, penyakit pembuluh darah perifer, dan penyakit serebrovaskular adalah contoh komplikasi makrovaskular yang umum terjadi, sedangkan nefropati, retinopati, dan neuropati adalah jenis komplikasi mikrovaskular. Hiperglikemia dan resistensi insulin menyebabkan stimulasi pada proses inflamasi kronis. HbA1c biasanya tidak memprediksi inflamasi yang sedang berlangsung dan komplikasi terkait DM, sehingga *Neutrophil Lymphocyte Ratio* atau NLR merupakan pemeriksaan yang lebih tepat untuk mendeteksi inflamasi dan komplikasi pada pasien DM. Penanda inflamasi, khususnya NLR, tercatat meningkat secara signifikan pada DM tipe-2.[(4)]

Neutrophil Lymphocyte Ratio adalah kadar limfosit neutrofil dalam tubuh dan merupakan indikasi inflamasi subklinis. Rasio ini adalah perbandingan langsung antara jumlah neutrofil

absolut dan jumlah limfosit absolut. [5] Nilai neutrofil yang tinggi merupakan penanda proses inflamasi nonspesifik yang sedang berlangsung dan merusak. Sebaliknya, jumlah limfosit yang rendah menunjukkan imun yang relatif tidak memadai serta jalur imun yang tidak aktif. Oleh karena itu, tingkat NLR yang tinggi dapat menunjukkan status fungsional sistem kekebalan tubuh selama inflamasi kronis. [6] Pada pasien DM tipe-2, NLR yang tinggi seringkali dihubungkan dengan komplikasi dan hiperglikemia.[7]Pada COVID-19, NLR yang tinggi mencerminkan respons inflamasi sistemik yang kuat dan dapat digunakan untuk memprediksi keparahan penyakit. [8] *Neutrophil Lymphocyte Ratio* juga dapat digunakan untuk menentukan *outcome* dari penyakit stroke. [9]

Studi yang dilakukan oleh Singh *et al* menunjukkan adanya hubungan positif antara HbA1c dan NLR, dimana ketika HbA1c meningkat, NLR meningkat secara signifikan.[10] Penelitian ini juga didukung oleh Karthik *et al* dimana NLR yang lebih tinggi mungkin berhubungan dengan peningkatan HbA1c pada pasien DM tipe 2. [1] Amaeshi *et al* menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan antara penanda inflamasi hematologi (NLR, *Platelet Lymphocyte Ratio* (PLR), *Mean Platelet Volume* (MPV)) dengan HbA1c pada pasien DM tipe 2. [11]

Hasil penelitian yang masih berbeda-beda membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut untuk mencari kesimpulan yang lebih jelas dan pemahaman yang lebih dalam mengenai hubungan HbA1c dengan NLR pada pasien dengan DM tipe-2.

1.2 Perumusan masalah

Diabetes Melitus adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan pada sekresi insulin, fungsi kerja insulin, atau kombinasi kedua faktor tersebut. Penyakit ini juga sering disertai dengan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular yang terkait dengan inflamasi kronis. HbA1c dapat digunakan untuk mengukur kadar gula darah pasien DM dalam jangka panjang. Namun, HbA1c biasanya tidak dapat memprediksi inflamasi yang sedang berlangsung dan komplikasi secara akurat. Penanda inflamasi seperti NLR dapat digunakan untuk melihat inflamasi yang terjadi. Pada penelitian ini, penulis merumuskan masalah sebagai berikut, “Apakah terdapat hubungan antara HbA1c dengan NLR pada pasien dengan DM tipe-2?”

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Mengidentifikasi hubungan antara kadar HbA1c dengan NLR pada pasien yang menderita DM tipe-2.

1.3.2 Tujuan khusus

- Mengidentifikasi karakteristik responden pada penelitian ini (usía, jenis kelamin, dll)
- Mengukur kadar HbA1c pada pasien yang menderita DM tipe-2
- Mengidentifikasi nilai rasio NLR pada pasien yang menderita DM tipe-2

1.4 Hipotesis

- Terdapat hubungan antara HbA1c dengan NLR pada pasien yang menderita DM tipe-2.

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Memberikan kontribusi terhadap pengembangan teori atau konsep yang berkaitan dengan hubungan antara HbA1c dengan NLR pada pasien yang menderita DM tipe-2, serta memperkaya pengetahuan tentang NLR sebagai penanda inflamasi yang mempengaruhi perkembangan komplikasi pada DM tipe-2.

1.5.2 Manfaat Bagi profesi/institusi

Memberikan data yang dapat digunakan oleh sejawat dokter dalam praktik klinis, khususnya untuk mendorong pemeriksaan NLR pada pasien dengan DM tipe-2, guna mendeteksi tanda-tanda peradangan yang dapat memperburuk kondisi pasien dan mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut.

1.5.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan informasi yang bermanfaat untuk meningkatkan kewaspadaan masyarakat mengenai hubungan antara NLR dan HbA1c pada pasien dengan DM tipe-2, yang dapat membantu mereka lebih memahami pentingnya pengelolaan gula darah serta pengawasan kesehatan secara menyeluruh untuk mencegah komplikasi serius dari penyakit ini.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Definisi DM tipe-2

Diabetes merupakan kondisi jangka panjang yang muncul ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak mampu memanfaatkan insulin yang dihasilkan secara efektif. Insulin berfungsi sebagai hormon yang mengontrol kadar glukosa dalam darah. Hiperglikemia, yang juga sering disebut dengan peningkatan kadar glukosa darah atau kenaikan gula dalam darah, adalah dampak yang umum dari DM yang tidak dapat dikendalikan dan secara berkala menimbulkan kerusakan parah pada berbagai sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah.[12]

Diabetes melitus tipe-2 ditandai dengan ketidakefektifan penggunaan insulin (akibat dari berkurangnya sekresi insulin dari sel b yang memadai secara bertahap, sering kali dilatarbelakangi oleh resistensi insulin dan sindrom metabolik).[13] Kondisi ini terjadi pada sekitar 90% penderita DM dan sebagian besar dapat dicegah. Penyakit ini sering muncul pada usia paruh baya, meskipun prevalensinya semakin bertambah di antara anak-anak dan remaja karena meningkatnya tingkat obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan diet padat energi. Gejalanya bisa ringan dan diagnosis sering kali tertunda hingga setelah komplikasi terjadi. Faktor risiko termasuk kelebihan berat badan (terutama di área perut), dan faktor lain yang berkontribusi terhadap kenaikan berat badan seperti rendahnya tingkat aktivitas fisik.[13]

2.1.2 Epidemiologi DM

Atlas IDF, melaporkan sekitar 537 juta individu dewasa (20-79 tahun) menderita DM. itu berarti 10,5% dari jumlah populasi individu dewasa (20-79 tahun) mengidap DM. Dengan lebih dari 90% penderita DM mengidap DM tipe-2, hal ini dapat disebabkan oleh faktor sosio-ekonomi, demografi, lingkungan, dan genetik.[2]

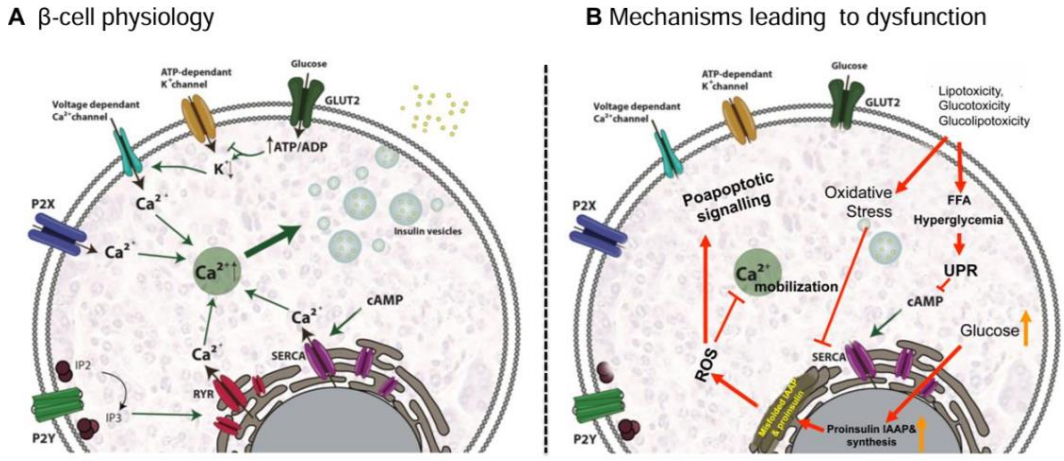
Prevalensi DM menunjukkan pola distribusi usia yang signifikan, dengan prevalensi terendah teridentifikasi pada rentang usia 20-24 tahun, yaitu sebesar 2,2% pada tahun 2021. Sebaliknya, dikalangan orang dewasa berusia 75-79 tahun, prevalensi DM diperkirakan mencapai 24,0% pada tahun 2021 dan diprediksi akan meningkat menjadi 24,7% pada tahun 2045. Penuaan populasi global diperkirakan akan menyebabkan peningkatan proporsi

penderita DM yang berumur lebih dari 60 tahun. Selain itu, pada tahun 2021, tercatat lebih banyak pria yang hidup dengan DM dibandingkan wanita, dengan jumlah pria mencapai 17,7 juta lebih banyak daripada wanita.[2]

Menurut Laporan *Centers for Disease Control* 2020, di antara orang dewasa berusia 18 hingga 44 tahun, prevalensinya relatif rendah yaitu 3,0%, tetapi meningkat tajam menjadi 14,5% pada mereka yang berusia 45 hingga 64 tahun. Prevalensi tertinggi ditemukan pada individu dewasa berusia di atas 65 tahun, mencapai 24,4%.[14] Prevalensi DM meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia, dengan puncaknya pada 55-59 tahun.[15]

2.1.3 Patofisiologi DM

Diabetes melitus tipe-2 diakibatkan masalah dalam sekresi insulin oleh sel β pankreas dan resistensi insulin pada jaringan target seperti otot, hati, dan jaringan adiposa. Sel β pankreas berperan penting atas produksi insulin. Insulin awalnya disintesis sebagai pre-proinsulin yang mengalami modifikasi di dalam retikulum endoplasma untuk membentuk proinsulin. Selanjutnya, proinsulin diproses di dalam aparatus Golgi menjadi insulin aktif dan peptida C, yang kemudian disimpan dalam vesikel sekretorik. Pelepasan insulin dipicu oleh peningkatan kadar glukosa darah, yang masuk ke dalam sel β menggunakan transporter GLUT2. Setelah masuk, glukosa mengalami metabolisme yang meningkatkan rasio ATP/ADP, menyebabkan depolarisasi membran dan pembukaan kanal kalsium yang bergantung pada tegangan, memungkinkan ion Ca^{2+} masuk ke dalam sel. Peningkatan kadar Ca^{2+} intraseluler merangsang pelepasan insulin melalui eksositosis.[16]



Gambar 1. Patofisiologi DM[16]

Disfungsi sel β dalam DM tipe-2 dapat dipicu oleh sejumlah faktor yang berbeda. Stres oksidatif dan lipotoksisitas akibat kadar asam lemak bebas (FFA) yang tinggi dapat

meningkatkan produksi radikal bebas oksigen (ROS), yang merusak struktur sel dan menghambat fungsi normal sel β. Stres retikulum endoplasma (ER stress) yang disebabkan oleh kelebihan glukosa dan lipid dapat mengaktifkan jalur *unfolded protein response* (UPR), yang menyebabkan akumulasi protein salah lipat dan akhirnya apoptosis sel β. Disfungsi mitokondria juga berkontribusi terhadap DM tipe-2 dengan menghambat produksi ATP yang diperlukan untuk sekresi insulin. Selain itu, peradangan kronis akibat sitokin inflamasi seperti IL-1β dan TNF-α yang diproduksi oleh jaringan adiposa dapat menghambat fungsi sel β dan memicu kematian sel.[16]Sebagaimana terlihat pada Gambar 1.

Resistensi insulin terjadi ketika jaringan target tidak merespons insulin secara efektif, menyebabkan gangguan homeostasis glukosa. Otot merupakan jaringan utama untuk pengambilan glukosa yang dimediasi oleh insulin melalui GLUT4. Resistensi insulin menyebabkan pengurangan translokasi GLUT4 ke membran sel, menghambat penyerapan glukosa. Obesitas dan inflamasi meningkatkan infiltrasi makrofag serta pelepasan sitokin inflamasi, yang mengganggu jalur sinyal insulin. Dalam hati, insulin normalnya menekan produksi glukosa, tetapi pada DM tipe-2, resistensi insulin menyebabkan aktivasi faktor transkripsi FOXO1, yang meningkatkan ekspresi enzim glukoneogenik seperti G6Pase dan PEPCK, sehingga meningkatkan produksi glukosa meskipun kadar insulin tinggi. Hati juga mengalami peningkatan sintesis lipid, yang memperburuk resistensi insulin dan meningkatkan risiko penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD). Pada jaringan adiposa, insulin biasanya menekan lipolisis dan meningkatkan penyimpanan trigliserida dalam adiposit. Namun, resistensi insulin menyebabkan pelepasan FFA ke dalam darah, yang semakin mengganggu aksi insulin di otot dan hati. Inflamasi jaringan adiposa akibat obesitas juga meningkatkan ekspresi TNF-α dan IL-6, yang menghambat sinyal insulin.[16]

2.1.4 Inflamasi pada DM

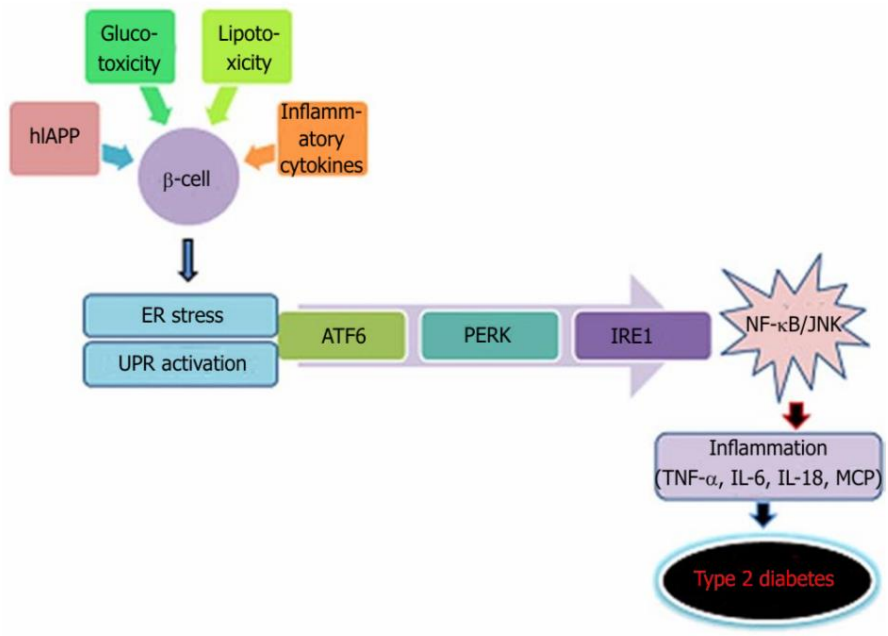
Pada individu dengan DM tipe-2, inflamasi kronis tingkat rendah memainkan peran penting dalam perkembangan resistensi insulin dan disfungsi sel β pankreas. Kondisi hiperglikemia kronik pada DM tipe-2 menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan sel, yang memicu produksi radikal bebas (*reactive oxygen species*/ROS). Peningkatan ROS ini akan merangsang aktivasi jalur-jalur inflamasi di dalam tubuh.

Salah satu sumber utama inflamasi adalah jaringan adiposa yang mengalami hipertrofi dan infiltrasi makrofag proinflamasi (M1) akibat obesitas. Makrofag ini mengeluarkan berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-6, dan IL-1β, yang mengganggu sinyal insulin

dan menyebabkan resistensi insulin di berbagai jaringan tubuh. TNF-α, misalnya, menghambat fosforilasi IRS-1 (*Insulin Receptor Substrate*-1), yang merupakan langkah penting dalam jalur sinyal insulin, sehingga menyebabkan resistensi insulin. Selain itu, IL-1β berkontribusi pada peningkatan kematian sel β pankreas melalui mekanisme apoptosis, sehingga semakin mempercepat penurunan massa sel β dan memperburuk kondisi hiperglikemia pada penderita DM tipe-2.[18]

Selain jaringan adiposa, sumber inflamasi lain yang signifikan adalah pulau pankreas, hati, dan otot rangka. Pulau pankreas mengalami infiltrasi sel imun dan produksi sitokin proinflamasi yang mempercepat kematian sel β. Hati dan otot rangka juga mengalami inflamasi kronis yang mengganggu sensitivitas insulin sistemik. Aktivasi sistem imun bawaan melalui reseptor Toll-like (TLR) oleh molekul alarmin endogen dan produk glikasi lanjut (AGEs) juga menjadi sumber inflamasi penting yang memengaruhi. [19]

Di tingkat molekuler, inflamasi dalam DM tipe-2 mengaktifkan dua jalur utama yang menghambat sinyal insulin, yaitu jalur JNK (c-Jun N-terminal Kinase) dan jalur NF-κB (Nuclear Factor-kappa B). Aktivasi JNK oleh TNF-α dan stres oksidatif menyebabkan fosforilasi serin pada IRS-1, yang mengganggu transduksi sinyal insulin. Sementara itu, NF-κB merangsang ekspresi berbagai gen pro-inflamasi yang meningkatkan produksi TNF-α dan IL-6, sehingga menciptakan lingkaran umpan balik positif yang memperburuk resistensi insulin. Selain itu, inflamasi dalam DM tipe-2 juga dikaitkan dengan aktivasi inflammasome NLRP3, sebuah kompleks protein yang bertanggung jawab atas pematangan dan pelepasan IL-1β dalam kondisi kelebihan glukosa dan asam lemak bebas. Aktivasi inflammasome ini memperburuk resistensi insulin serta menyebabkan kematian sel β pancreas, sehingga mempercepat progresi penyakit lebih lanjut.[18]



Gambar 2. Mekanisme stress retikulum endoplasma[18]

Peran stres retikulum endoplasma (ER stress) juga sangat penting dalam jalur inflamasi DM tipe 2. Akumulasi protein yang salah lipat di dalam retikulum endoplasma akibat kelebihan lipid dan glukosa memicu aktivasi jalur UPR (unfolded protein response), yang melibatkan sensor utama seperti PERK, IRE1, dan ATF6. Aktivasi jalur ini merangsang kinase stres inflamasi seperti JNK dan IKK yang selanjutnya mengaktifkan NF-κB, memperkuat produksi sitokin proinflamasi dan mengganggu pensinyalan insulin. Selain itu, stres ER juga dapat menginduksi apoptosis sel β pankreas dan memicu akumulasi lipid yang berkontribusi pada resistensi insulin. Lihat Gambar 1[18]

Interaksi kompleks antara jaringan adiposa, sistem imun bawaan dan adaptif, serta sel β pankreas menciptakan siklus inflamasi yang berkelanjutan. Aktivasi reseptor Toll-like (TLR2 dan TLR4) oleh asam lemak bebas dan molekul alarmin endogen seperti HMGB1 dan produk glikasi lanjut (AGEs) memicu aktivasi jalur NF-κB dan inflammasom NLRP3. Selain itu, imunitas adaptif juga berperan dengan aktivasi sel T proinflamasi (Th1, Th17) dan sel B yang memperkuat inflamasi jaringan metabolik melalui produksi sitokin seperti IFN-γ dan IL-17. Interaksi ini menciptakan siklus inflamasi yang berkelanjutan, memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel β.[18]

Mekanisme tambahan seperti gangguan autofagi dan hipoksia lokal pada jaringan adiposa juga berkontribusi pada inflamasi kronis. Hipoksia lokal biasanya terjadi akibat

insufisiensi vaskular pada jaringan adiposa hipertrofik. Hipoksia ini merangsang ekspresi gen-gen inflamasi dan memperburuk disfungsi adiposit.[20] Sementara itu, gangguan autofagi—proses pembersihan protein dan organel rusak—dapat terjadi pada berbagai kondisi stres seluler, termasuk stres metabolik pada DM tipe-2. [21]

Faktor genetik dan epigenetik turut menentukan kerentanan terhadap inflamasi dan DM tipe-2. Mutasi pada gen SIRT1 dan SIRT2 yang mengatur imunometabolisme dan aktivasi inflammasom menunjukkan hubungan erat antara regulasi genetik dan proses inflamasi kronis. Selain itu, perubahan epigenetik seperti modifikasi histon dan metilasi DNA yang dipengaruhi oleh faktor lingkungan (misalnya pola makan dan stres oksidatif) dapat mengubah ekspresi gen-gen inflamasi dan metabolik, memperkuat inflamasi kronis dan resistensi insulin.[18]

Secara keseluruhan, perjalanan inflamasi pada DM tipe 2 merupakan proses multifaktorial yang melibatkan kelebihan nutrisi, stres metabolik, aktivasi sistem imun bawaan dan adaptif, serta disfungsi sel β pankreas.[18]

2.1.5 Diagnosis DM

Diagnosis DM dapat diidentifikasi jika memenuhi salah satu kriteria sebagai berikut, adanya gejala klinis seperti poliuria, polidipsia, nokturia, enuresis, penurunan berat badan, polifagia, serta kadar glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L); atau Kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L); atau Kadar glukosa plasma ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) pada 2 jam setekah TTGO (Tes Toleransi Glukosa Oral); atau nilai HbA1c >6,5% (mengacu pada standar *National Glycohemoglobin Standarization Program* atau NGSP serta *Diabetes Control and Complications Trial* atau DCCT).[22]

Nilai glukosa dalam plasma saat puasa yang normal adalah di bawah dari 100 mg/dL (5,6 mmol/L). Apabila kadar glukosa berada di kisaran 100 hingga 125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L), kondisi ini dikenal sebagai gangguan glukosa plasma puasa atau *Impaired Fasting Glucose* (IFG), yang menandakan risiko yang lebih besar untuk berkembang menjadi DM. Sementara itu, jika kadar glukosa plasma saat puasa mencapai 126 mg/dL (7,0 mmol/L) atau lebih, seseorang dianggap menderita DM. [21]

Penilaian tes toleransi glukosa oral (TTGO) dilakukan untuk mengukur seberapa baik tubuh dalam mengelola glukosa. Hasil tes ini dikategorikan sebagai normal jika kadar glukosa darah kurang dari 140 mg/dL (7,8 mmol/L). Seseorang dikatakan mengalami gangguan toleransi glukosa atau *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) jika kadar glukosa darah berada di antara 140 hingga 200 mg/dL (7,8 - <11,1 mmol/L). Sementara itu, hasil tes yang menunjukkan

kadar glukosa darah sebesar 200 mg/dL (11,1 mmol/L) atau lebih mengindikasikan adanya DM.[21]

2.1.6 Komplikasi

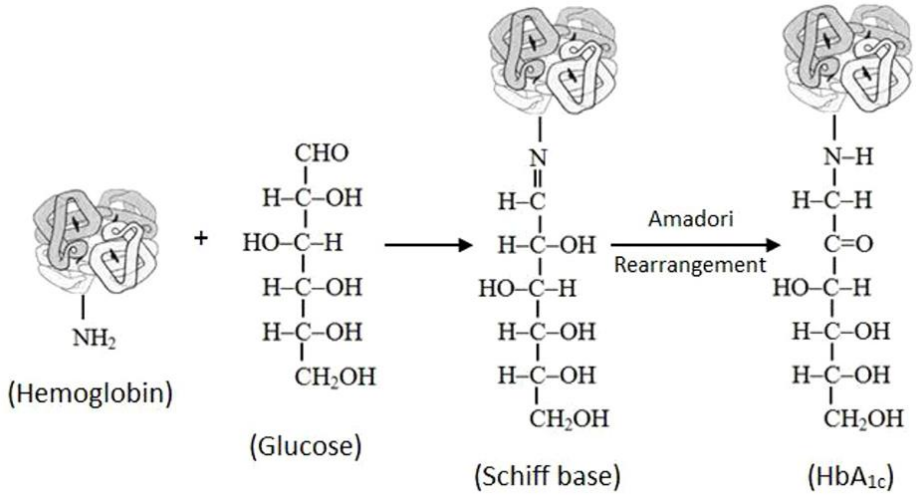
Gangguan sistem tubuh akibat penumpukan gula dalam darah pada penderita DM yang telah lama mengalami kondisi ini dapat memunculkan berbagai komplikasi. Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe-2) bisa menimbulkan berbagai masalah kesehatan, baik akut maupun kronis. [22] Komplikasi akut mencakup ketoasidosis diabetik, yaitu suatu keadaan yang berisiko tinggi yang ditandai oleh dehidrasi, pernapasan Kussmaul, dan hilangnya kesadaran. Komplikasi KAD sendiri biasanya terjadi pada penderita DM yang telah menderita kurang dari 5 tahun.[23] Selain itu, hipoglikemia juga menjadi komplikasi serius yang terjadi akibat penurunan kadar gula darah yang drastis, yang dapat menyebabkan keringat berlebihan, tremor, gangguan kesadaran, hingga kejang atau koma. Sementara itu, hiperglikemia, atau kadar gula darah yang terlalu tinggi, merupakan penyebab utama dari sejumlah komplikasi jangka panjang yang sering terjadi akibat ketidakpatuhan terhadap pengobatan, pola makan yang tidak seimbang, atau infeksi.[24]

Dalam jangka panjang, DM dapat menyebabkan komplikasi kronis yang memengaruhi berbagai organ dan sistem tubuh. Makroangiopati adalah salah satu komplikasi utama yang menyebabkan kerusakan pada jantung dan pembuluh darah, meningkatkan risiko hipertensi, penyakit jantung koroner, dan stroke.[24] Retinopati diabetik dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan akibat kerusakan pembuluh darah di mata. Lamanya mengalami DM merupakan faktor terkuat yang mempengaruhi derajat retinopati diabetik. Hal ini disebabkan karena semakin lama seseorang mengalami DM tipe-2, maka akan semakin meningkat mempengaruhi perubahan struktur pada retina.[25] Nefropati diabetik dapat berisiko mengakibatkan gagal ginjal, dan komplikasi ini biasanya dialami oleh mereka yang menderita DM dalam kurun waktu lebih dari 5 tahun,[26] sementara neuropati diabetik dapat memengaruhi fungsi saraf, menyebabkan kesemutan, nyeri, gangguan motorik, serta masalah pencernaan dan sirkulasi darah. Di mana lama waktu mengidap penyakit DM yang lebih dari 5 tahun akan meningkatkan kemungkinan terjadinya neuropati diabetik karena semakin lama seseorang menderita DM tipe-2 maka semakin berkurang tingkat kepekaan pada kaki pasien. Sensitivitas kaki yang rendah akan menambah kemungkinan terjadinya neuropati diabetik pada pasien DM tipe-2. [27]Salah satu komplikasi yang paling mengancam adalah kaki diabetik, di mana gangguan sirkulasi darah dan infeksi dapat menyebabkan luka sulit sembuh yang sering kali berujung pada amputasi.[24]

Penyakit jantung adalah salah satu komplikasi paling serius pada penderita DM. DM tipe-2 meningkatkan risiko gagal jantung, aritmia, serta serangan jantung, di mana pasien DM memiliki dua kali lipat kemungkinan meninggal akibat penyakit jantung dibandingkan individu tanpa DM.[24]

Selain berpengaruh pada timbulnya komplikasi, durasi lama menderita DM tipe-2 juga memiliki pengaruh signifikan terhadap kontrol glikemik pasien. Seiring bertambahnya lama seseorang hidup dengan diabetes, fungsi sel beta pankreas yang memproduksi insulin cenderung menurun secara progresif, sementara resistensi insulin dalam tubuh semakin meningkat. Kondisi ini menyebabkan kesulitan dalam mempertahankan kadar gula darah yang stabil, sehingga kadar HbA1c pasien biasanya meningkat seiring waktu.[28]

2.1.7 HbA1c



Gambar 3. Pembentukan HbA1c[29]

Tes HbA1c, yang juga disebut sebagai hemoglobin terglikasi, hemoglobin yang terkiat glukosa, atau hanya A1c, dimanfaatkan untuk mengevaluasi sejauh mana seseorang dapat mengontrol kadar glukosanya. Pengujian ini memberikan informasi tentang rata-rata level gula darah dalam rentang 90 hari terakhir, yang dinyatakan dalam persentase. Tes ini juga bisa digunakan untuk mengidentifikasi DM. Hemoglobin merupakan salah satu protein yang hanya dapat ditemukan secara eksklusif dalam sel darah merah, yang memberikan warna merah terang pada darah. Karena sel darah merah memiliki umur rata-rata sekitar 3 bulan, tes HbA1c mengukur kadar hemoglobin dalam aliran darah pada saat pengujian, oleh karena itu tes HbA1c berfungsi sebagai indikator kontrol gula darah. Peran utama hemoglobin adalah mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh sel dalam tubuh. Hemoglobin dapat terglikasi atau dilapisi

dengan glukosa dari aliran darah. Saat level glukosa darah meningkat, lebih banyak glukosa yang melekat pada protein hemoglobin. Level glukosa darah yang lebih tinggi menyebabkan terjadinya lebih banyak hemoglobin terglikasi dan kadar HbA1c yang meningkat.

American Diabetes Association baru-baru ini menyarankan penggunaan HbA1c dengan titik potong <6,5% untuk menetapkan DM sebagai alternatif dari kriteria yang didasarkan pada kadar glukosa plasma puasa (*Fasting Plasma Glucose* atau FPG <7,0 mmol/L). HbA1c adalah indikator yang dapat diandalkan untuk mengukur kadar gula darah dalam jangka panjang dan memiliki hubungan yang baik dengan kemungkinan terjadinya komplikasi DM jangka panjang. Oleh karena itu, HbA1c dianggap sebagai tes pilihan untuk memantau dan mengontrol DM kronis. HbA1c memiliki beberapa keuntungan jika dibandingkan dengan FPG dan OGTT, antara lain kemudahan yang lebih besar (tidak perlu berpuasa), ketahanan preanalitik yang lebih tinggi, dan gangguan sehari-hari yang lebih sedikit selama stres, perubahan nutrisi, atau penyakit. Faktor-faktor ini menjadikan HbA1c metode yang sangat baik untuk diagnosis dan pemantauan DM.[13]

Meskipun pengujian HbA1c telah distandarisasi, kondisi medis apa pun yang memperpanjang atau memperpendek pergantian eritrosit dan/atau masa hidupnya dapat mengganggu tingkat HbA1c. Selain itu, kondisi yang menyebabkan karbamilasi dan peningkatan glikasi juga dapat mengganggu nilai HbA1c.[30] Lihat dalam Tabel 2.

Tabel 1. Kondisi medis yang dapat menyebabkan kadar HbA1c palsu

Kondisi yang Menyebabkan Kadar HbA1c Salah	Mekanisme
Kadar HbA1C yang Salah Tinggi:	
• Anemia defisiensi besi/pernisiosa	Pergantian eritrosit yang rendah
• Hemoglobinopati (Talasemia, HbF, HbS)	Multifaktoral: Anemia
• Penyakit Ginjal	Peningkatan karbamilasi hemoglobin, defisiensi eritropoetin
• Penyakit kuning	Bilirubin menyebabkan peningkatan glikasi
Kadar HbA1c yang Salah Rendah:	
• Hemolisis	Pergantian sel yang cepat
• Sequestrasi limpa	Pergantian sel yang cepat
• Hemodialisis pada penyakit ginjal kronis	Penghilangan urea mengurangi karbamilasi hemoglobin
• Hemoglobinopati	Multifaktoral
• Pengobatan eritropoetin	Hemolisis, transfusi
• Pengobatan anemia defisiensi besi/pernisiosa	Peningkatan produksi eritrosit
• Tranfusi darah	Peningkatan produksi eritrosit
• Kehamilan	Hemodilusi, perubahan fisiologis

Dikutip dari Fayyaz B, *et al*[30]

Meskipun jarang terjadi, penggunaan obat tertentu yang bukan untuk DM dapat mempengaruhi kadar HbA1c. Mekanisme yang diduga meliputi perubahan pergantian sel darah merah, perubahan glikasi, dan gangguan terhadap metode pengujian HbA1c.[30] Lihat Tabel 3.

Tabel 2. Obat-obatan yang dapat memengaruhi kadar HbA1c

Kadar HbA1c Salah Tinggi	Kadar HbA1c Salah Rendah
• Aspirin dalam dosis tinggi • Penggunaan opioid kronis • Dapson • Vitamin C dan E	• Konsumsi alcohol kronis • Aspirin dalam dosis rendah • Antiviral • Hidroksiurea

Dikutip dari Fayyaz B*, et al*[30]

2.1.8 Neutrophil Lymphocyte Ratio

Rasio NLR merupakan indikator yang mencerminkan keseimbangan antara respon imun yang bersifat bawaan (neutrofil) dan imunitas yang diperoleh (limfosit). Neutrofil berperan dalam pertahanan awal tubuh terhadap infeksi melalui kemotaksis, fagositosis, dan pelepasan sitokin proinflamasi, sedangkan limfosit bertanggung jawab atas respons imun spesifik terhadap patogen.[31]

Neutrofil berfungsi sebagai garis pertahanan pertama dalam sistem kekebalan tubuh terhadap patogen yang masuk, melalui berbagai mekanisme seperti kemotaksis, fagositosis, pelepasan *Reactive Oxygen Species* (ROS), protein granular, serta produksi dan sekresi sitokin. Disamping itu, neutrofil juga memiliki peran penting dalam respons inflamasi sistemik (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*/SIRS). Peningkatan jumlah neutrofil yang terisolasi dapat terlihat dalam berbagai kondisi seperti infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, cedera berat, kanker, serta komplikasi pasca operasi . Kondisi ini terjadi karena fase hiperaktif awal dari infeksi dicirikan oleh keadaan proinflamasi, yang dipengaruhi oleh neutrofil dan sel inflamasi lainnya. Dalam situasi SIRS, proses apoptosis neutrofil ditekan, sehingga meningkatkan kemampuan neutrofil dalam membunuh patogen sebagai bagian dari respons imun bawaan [31]

Di sisi lain, limfosit bertanggung jawab terhadap imunitas adaptif, yang memberikan respons spesifik terhadap antigen yang diatur oleh kompleks utama histokompatibilitas (MHC) kelas I. Aktivitas limfosit sangat penting dalam respons terhadap virus, sel tumor, alergi, dan juga SIRS. NLR yang lebih rendah biasanya dikaitkan dengan faktor prognostik yang lebih baik di berbagai kondisi penyakit, karena mencerminkan keseimbangan imun yang masih terjaga.[32]

Tabel 3. Hal yang memengaruhi nilai rasio NLR

Aktivitas/Populasi Leukosit selama Stres dan Peradangan	Neutrofilia (Peningkatan Jumlah Neutrofil dalam Darah)	Limfositopenia (Penurunan Jumlah Limfosit dalam Darah)
Sistem Retikulo-endotelial, Aktivitas Glikokaliks Endotel	Demarginasi	Marginasi
Sumsum Tulang	Peningkatan pelepasan, mobilisasi ke sirkulasi darah, peningkatan sel imatur	Pelepasan rendah, demobilisasi
Jaringan Limfoid, Kelenjar Getah Bening, Limpa	Distribusi ke sirkulasi darah	Redistribusi, akumulasi di jaringan limfoid, kelenjar getah bening, dan interstisial
Aktivasi Simpatik/Stimulasi Sistem Saraf Otonom Simpatik	Peningkatan mobilisasi dan jumlah neutrofil dalam darah, peningkatan aktivitas respons imun bawaan	Limfopenia, imunosupresi respons imun adaptif
Katekolamin: Noradrenalin, Adrenalin	Peningkatan pelepasan, mobilisasi dan jumlah neutrofil dalam darah	Penurunan jumlah dan aktivitas limfosit, depresi respons imun adaptif
Kortisol dan Stimulasi Sistem Saraf Otonom Parasimpatik	Penurunan regulasi peradangan	Penurunan jumlah limfosit dalam sirkulasi darah
Apoptosis	Apoptosis tertunda, umur paruh neutrofil lebih lama	Apoptosis dipercepat, umur paruh limfosit lebih pendek

Dikutip dari Buonacera A, *et al*[32]

Hal yang dapat memengaruhi nilai rasio NLR dapat dilihat pada table 3.Beberapa faktor dapat mengakibatkan peningkatan NLR yang "palsu", seperti usia yang lebih tua, penggunaan steroid eksogen, hormon seksual endogen, gangguan hematologi yang aktif (contohnya, leukemia), sedang menjalani pengobatan kemoterapi sitotoksik atau stimulasi *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), serta infeksi HIV. Faktor-faktor ini harus diperhitungkan agar interpretasi klinis terhadap perubahan NLR tetap akurat.[32] Berikut hubungan NLR dengan berbagai penyakit:

1. Sepsis

NLR adalah penanda yang andal untuk diagnosis dan prognosis sepsis, di mana NLR lebih tinggi ditemukan pada non-survivor dibanding survivor. Peningkatan NLR terjadi akibat respons inflamasi sistemik (SIRS), yang dapat terlihat dengan kenaikan jumlah neutrofil dan penurunan angka limfosit.[32]

2. Pneumonia

Pada pneumonia komunitas (CAP), NLR lebih unggul dalam memprediksi mortalitas, kebutuhan perawatan ICU, dan risiko rawat inap kembali. Selain itu, peningkatan NLR dalam beberapa hari setelah perawatan dapat menjadi indikator ketidakstabilan klinis dan kematian dalam 30 hari.[32]

3. COVID-19

NLR yang meningkat secara signifikan berkorelasi dengan tingkat keparahan dan mortalitas COVID-19. Penurunan fungsi dan jumlah sel T serta NK juga ditemukan pada COVID-19 berat, memperkuat peran NLR sebagai penanda inflamasi sistemik dan keparahan infeksi.[32]

4. Penyakit Kardiovaskular

NLR juga meningkat pada kondisi kardiovaskular akut seperti infark miokard dan stroke, serta berhubungan dengan prognosis buruk. Peningkatan NLR mencerminkan inflamasi kronis dan stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap aterosklerosis dan disfungsi endotel. [32]

5. Kanker

Inflamasi berperan dalam perkembangan dan progresi tumor, di mana neutrofil terkait tumor (TANs) dan makrofag terkait tumor (TAMs) mempercepat pertumbuhan kanker,

angiogenesis, dan metastasis. NLR yang tinggi berhubungan dengan hasil yang kurang baik pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker paru-paru, glioblastoma, dan kanker urotelial.[32]

2.1.9 Hubungan HbA1c dengan NLR

Sebagai langkah awal untuk mengetahui risiko komplikasi DM, salah satunya adalah pemeriksaan HbA1c. HbA1c adalah pemeriksaan tunggal yang baik untuk melihat resiko terhadap gangguan dan kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh kondisi hiperglikemia. Nilai HbA1c yang disarankan dan menjadi nilai target dalam pengendalian DM adalah <7%, semakin tinggi nilai HbA1c makan akan semakin tinggi pula risiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada DM.[33]

HbA1c merupakan parameter yang akurat untuk mengetahui kadar glukosa darah, karena glukosa dalam aliran darah secara alami berikatan pada hemoglobin. Sel darah merah yang terdapat dalam tubuh manusia mempunyai masa hidup selama 8-12 minggu sebelum mengalami lisis, sehingga pemeriksaan HbA1c dapat digunakan untuk menilai kadar glukosa darah rata-rata selama jangka waktu 3 bulan atau mengikuti masa hidup dari sel darah merah tersebut.[34]

Selain menyebabkan kelainan pada sistem metabolik, kondisi hiperglikemi yang berkepanjangan juga akan menyebabkan inflamasi yang berkepanjangan dan imunodefisiensi.[35]Pada kondisi hiperglikemia, akan terjadi reaksi glikasi, proses auto-oksidasi yang akan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen. Peningkatan radikal bebas oksigen akan mengakibatkan jaringan menjadi rentan terhadap stres oksidatif dan meningkatkan resistensi insulin, serta kematian sel yang rentan, salah satunya adalah limfosit sehingga terjadi penurunan jumlah limfosit.[36] Selain itu, kondisi ini juga mengakibatkan hipersekresi dari faktor-faktor inflamasi, sehingga neutrofil, yang bertindak sebagai pertahanan pertama sel akan mengalami peningkatan jumlah, disertai dengan penurunan aktivitas fungsional neutrofil.[37]

NLR adalah pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi inflamasi secara langsung dan komplikasi terkait DM pada pasien. Nilai NLR didapatkan dengan membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit. Berdasarkan pandangan patofisiologi, neutrofil mengambarkan sistem imun nonspesifik yang menginisiasi respons tubuh akibat inflamasi, sedangkan limfosit mengambarkan komponen protektif akibat inflamasi [38]

NLR dapat digunakan sebagai parameter penanda komplikasi DM selama terapi. Peningkatan kontrol glikemik HbA1c yang buruk pada pasien DM tipe 2 juga dapat meningkatkan nilai NLR.[39] HbA1c biasanya tidak memprediksi inflamasi yang sedang

berlangsung dan komplikasi terkait DM, sehingga NLR merupakan pemeriksaan yang lebih tepat untuk mendeteksi inflamasi dan komplikasi pada pasien DM[40]

Singh VB *et al* melakukan sebuah penelitian observasional yang mengeksplorasi hubungan antara HbA1c dan NLR pada pasien yang menderita DM tipe-2. HbA1c merupakan indikator kontrol glukosa dalam jangka panjang, sedangkan NLR digunakan sebagai penanda peradangan sistemik yang dapat memprediksi risiko komplikasi kardiovaskular. Studi ini melibatkan 90 pasien DM tipe-2 yang dikelompokkan berdasarkan tingkat kontrol DM mereka: Kelompok A (HbA1c ≤ 7%) sebagai kontrol sangat baik, Kelompok B (HbA1c 7-9%) sebagai kontrol buruk, dan Kelompok C (HbA1c ≥ 9%) sebagai kontrol terburuk. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin buruk kontrol DM, semakin tinggi nilai NLR yang mencerminkan tingkat peradangan yang lebih besar. Rata-rata NLR pada kelompok dengan kontrol terbaik (HbA1c ≤ 7%) adalah 2.0 ± 0.5, meningkat menjadi 2.7 ± 1.0 pada kelompok dengan kontrol buruk (HbA1c 7-9%), dan mencapai 4.3 ± 2.8 pada kelompok dengan kontrol DM yang paling buruk (HbA1c ≥ 9%) dengan nilai $p < 0.001$, menunjukkan adanya perbedaan yang berarti secara statistik. Selain itu, kelompok dengan HbA1c tinggi juga menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil (7.4 ± 2.8, $p = 0.003$) serta penurunan jumlah limfosit (2.0 ± 0.9, $p = 0.44$) dibandingkan kelompok dengan HbA1c yang lebih rendah. [41]

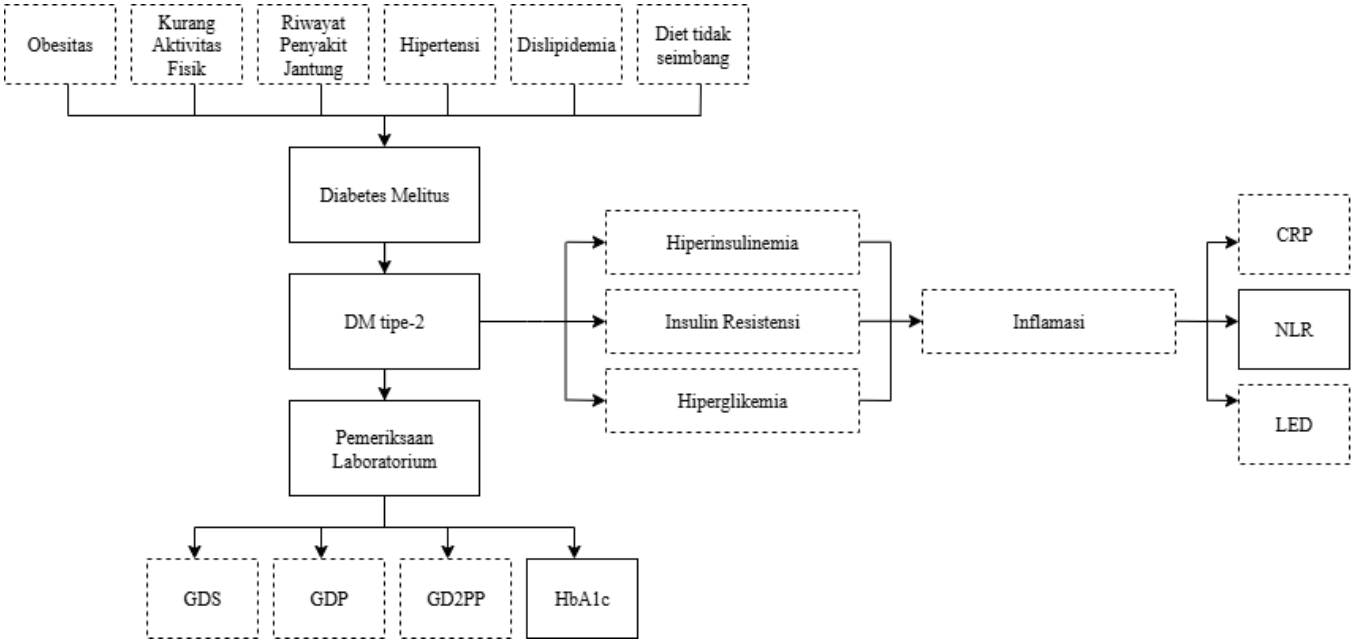
Dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif antara HbA1c dan NLR, di mana peningkatan HbA1c berkorelasi dengan meningkatnya NLR yang mencerminkan peradangan sistemik. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan DM tipe-2 yang memiliki kontrol glukosa yang buruk juga mengalami peradangan yang lebih tinggi, yang dapat meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular seperti aterosklerosis dan penyakit jantung.[40]

2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 4. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Karthik HR, *et al*. [1]	India, 2024	-	150 Orang	HbA1c NLR	4 bulan	Ditemukan hubungan signifikan yang positif antara HbA1c dengan NLR (r=0.773, p<0.001)
Duman TT, *et al*. [41]	Turkey, 2019	Potong Silang	110 Orang	HbA1c NLR	3 bulan	Terdapat hubungan yang sangat kuat antara HbA1c dengan NLR (r=0.51, p<0.001)
Amaeshi L, *et al*[11]	Nigeria, 2024	Potong Silang	134 Orang	HbA1c NLR	5 bulan	Tidak ditemukan hubungan yang berarti antara HbA1c dengan NLR (r=0.027, P=0.680)

2.3 Kerangka teori



Gambar 4. Kerangka teori

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka konsep

Kadar HbA1c

3.1.2 Variabel Tergantung/Dependen

Kadar NLR

3.2. Definisi operasional

Tabel 5. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
HbA1c	Indikator untuk kontrol glikemik jangka panjang yang memiliki kemampuan untuk mencerminkan riwayat glikemik kumulatif selama dua hingga tiga bulan terakhir	*Greencare A1c*	Rekam Medis dan Hasil Laboratorium	Kadar HbA1c dalam % 1. Kontrol glikemik baik (<7%) 2. Kontrol Glikemik buruk (≥7%)	Nominal	Perkeni[42]
`NLR	Nilai perbandingan anatara kadar neutrofil absolut terhadap kadar limfosit absolut	*Hematology Analyzer*	Rekam Medis dan Hasil Laboratorium	1. Normal: ≤3.53 2. Meningkat: >3.53	Nominal	Singh VB, *et al*[40]
Usia	Lama waktu hidup seseorang sejak dilahirkan	Rekam Medis	Rekam Medis	1. <45 tahun 2. ≥45 tahun	Nominal	Rofikoh, *et al*[44]

Jenis Kelamin	Perbedaan biologis antara pria dan wanita yang berkaitan dengan alat dan fungsi reproduksinya	Rekam Medis	Rekam Medis	1. Laki-laki 2. Wanita	Nominal	Rofikoh, *et al*[44]
Indeks Massa Tubuh	Pengukuran yang dipakai untuk memperlihatkan status gizi seseorang, dengan menyesuaikan tinggi badan terhadap berat badan	Rekam Medis	Rekam Medis	1. Berat badan kurang: <18,5 2. Berat badan normal: 18,5 – 22,9 3. Berat badan lebih: 23-24,9 4. Obesitas I: 25-29,9 5. Obesitas II: >30	Ordinal	Perkeni[43]

BAB IV
METODE

4.1 Desain penelitian

Pada penelitian ini, digunakan jenis penelitian yang bersifat observasional analitik dengan menggunakan pendekatan desain *cross sectional* (potong lintang) untuk mengetahui hubungan antara HbA1c dengan NLR pada penderita DM tipe-2

4.2 Lokasi dan waktu

Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Budhi Asih. Penelitian dilakukan pada Agustus-November 2025.

4.3 Populasi dan subjek Penelitian

4.3.1 Populasi target

Populasi target pada penelitian ini adalah penderita DM tipe-2

4.3.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah penderita DM tipe-2 di Rumah Sakit Umum Daerah Asih pada waktu Januari 2024 sampai dengan Desember 2024.

4.3.3 Subjek

Penelitian ini dilakukan pada subjek penderita diabetes melitus tipe 2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.3.3.1 Kriteria inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah:

1. Pasien dewasa usía dari 45 tahun ke atas
2. Di diagnosis oleh dokter menderita DM tipe-2 berdasarkan data rekam medik
3. Memiliki catatan hasil pemeriksaan HbA1c dan darah rutin (terdapat catatan nilai neutrofil dan limfosit absolut) dari catatan pada rekam medis atau hasil laboratorium yang dilampirkan pada berkas rekam medis yang dilakukan pada hari yang sama

4.3.3.2 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah:

1. Mengonsumsi obat anti inflamasi (Paracetamol, Ibuprofen, Na Diclofenac, Asam Mefenamat, Dexamethasone) dan antibiotik
2. Pasien dengan diagnosis sepsis, pneumonia, covid-19, infark miokard akut, stroke, atau kanker aktif tercatat pada rekam medis
3. Pasien ibu hamil

4.4 Perhitungan jumlah subjek

4.4.1 Populasi Infinit

$$n_0 = \frac{z^2 \times p \times q}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 \times 0.4141 \times 0.5859}{(0.05)^2}$$

$$n_0 = 372.82$$

z=1.96 (nilai Z pada tingkat kepercayaan 95%)

p=41.41%=0.4141 (proporsi populasi DM tipe-2 terkontrol penelitian sebelumnya) [46]

q=1−p=1−0.4141=0.5859 (proporsi populasi tidak terkontrol (1-p))

d=5%=0.05 (*margin of error*)

4.4.2 Populasi Finit

$$n = \frac{n_0}{1 + (\frac{n_0}{N})}$$

$$n = \frac{372.82}{1 + (\frac{372.82}{188})}$$

$$n = \frac{372.82}{1 + 1.983}$$

$$n = \frac{372.82}{2.983}$$

$$n = 124.98$$

Setelah dibulatkan, jumlah sampel yang diperlukan adalah 125 orang.

n= besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit

n_0= besar sampel dari populasi infinit

N= besar populasi finit

4.4.3 Drop Out

Untuk mencegah terjadinya *drop out* maka besar sampel akan ditambah 15%

$$Jumlah\ Drop\ Out = Total\ Sampel\ \times \frac{Presentase}{100}$$

$$= 125 \times \frac{15}{100}$$

$$= 18.75$$

$$= 19 + 125 = 144$$

Setelah ditambahkan kemugkinan *drop out* 15% dan dibulatkan, maka pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 144 orang

4.5 Bahan dan instrumen

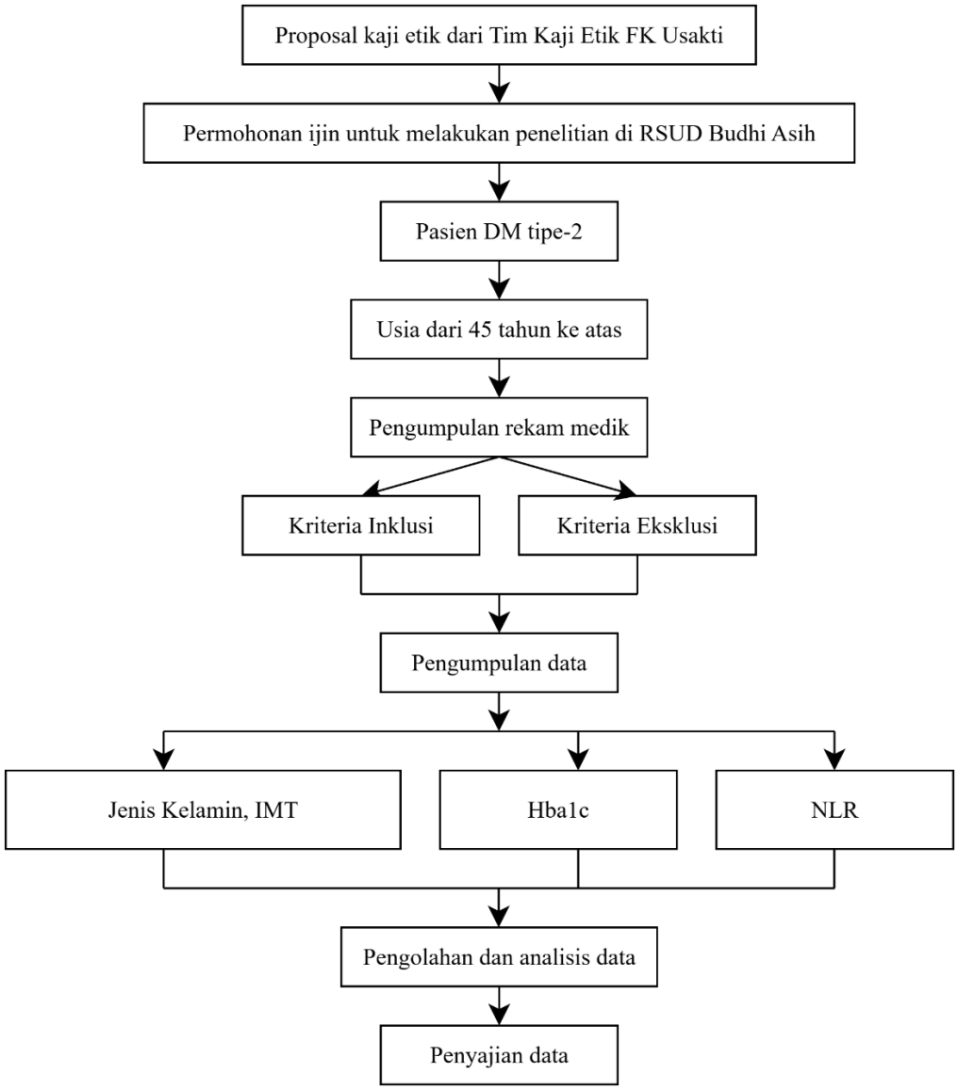
Bahan dan instrument penelitian menggunakan data sekunder yang diambil dari catatan pada rekam medis atau hasil laboratorium yang dilampirkan pada rekam medis subyek menderita DM tipe 2, memeriksakan HbA1c dan NLR di Rumah Sakit Umum Daerah Budhi Asih yang dikumpulkan sejak bulan Januari 2024 sampai dengan Desember 2024. Sampel pada penelitian ini akan diambil dengan teknik *Non Random Consecutive Sampling*.

4.6 Analisis statistik

Analisis univariat digunakan untuk menjelaskan distribusi frekuensi dari variable yang diteliti, yaitu HbA1c dan NLR. Analisis univariat juga digunakan untuk menganalisis karakteristik responden yaitu usia, jenis kelamin, dan Indeks Massa Tubuh. Análisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dan NLR digunakan uji korelasi *Chi-Square* karena variable bebas dan tergantung termasuk dalam jenis variable kategorikal. Penelitian bermakna atau terdapat hubungan jika nilai p<0,05, sedangkan penelitian tidak bermakna atau tidak ada hubungan jika nilai p>0,05.

Data yang dikumpulkan diolah dengan menggunakan *computer program Statistical Product and Service Solution* (SPSS) *Version* 30.

4.7 Alur kerja penelitian



Gambar 6. Alur kerja

4.8 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan setelah lolos kaji etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.9 Penjadwalan penelitian

Tabel 6. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	Waktu										
	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Agu	Sep	Okt	Nov	Dec
Pemilihan judul											
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**											
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**											
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**											
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**											
Persiapan ujian Proposal											
Penelitian											
Penyusunan dan penyelesaian BAB V **(Hasil)**											
Penyusunan dan penyelesaian BAB VI **(Pembahasan)**											
Penyusunan dan penyelesaian BAB VII **(Kesimpulan dan Saran)**											
Persiapan sidang Skripsi											
Penyusunan Manuskrip Publikasi E-jurnal											

DAFTAR PUSTAKA

1. Kasappa DP. Correlation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) with Glycemic Control in Diabetes Patients. J Cardiovasc Dis Res. 2024;15:1224–31.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th edition. Available from: www.diabetesatlas.org. Accesed Mar 21, 2025.
3. Kartadinata SL, Dwipayana IMP. Hubungan Kadar HbA1c Dan Lamanya Diabetes Dengan Rasio Neutrofil Limfosit Darah Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Di Poliklinik Endokrin Dan Diabetes RSUP Prof. Dr. I.G.N.G. Ngoerah Denpasar. Jurnal Medika Udayana. 2023;12:54–8. DOI: 10.24843.MU.2023.V12.i3.P09
4. Kula AC. Retrospective Analysis of The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Glycemic Regulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Followed Up at An Internal Medicine Outpatient Clinic. J Surg Med. 2023;7:404–8. DOI: 10.28982/josam.7795
5. Singh R, Shrestha JK. Correlation of Neutrophil Lymphocyte Ratio with HbA1c in patients of type 2 Diabetes Mellitus attending Medical Department of a Tertiary Care Centre. Jour of Diab and Endo of Nepal. 2023;7. doi:10.3126/jdean.v7i2.63895
6. Adane T, Melku M, Worku YB, Fasil A, Aynalem M, Kelem A, et al. The Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Diabetes Res. 2023:1–11. doi: 10.1155/2023/3117396
7. Nurdin N, Kalma K, Hasnawati H, Nasir H. Profil Nilai Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe-2. Jurnal Media Analis Kesehatan. 2021;12:64–70. DOI: 10.32382/mak.v12i1.2070
8. Khoeri FR, Sari D, Widyastuti Y. Hubungan Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Terhadap Mortalitas dan Lama Rawat Inap Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi. 2019;10:45–56.
9. Chaira UF, Belladonna M. Rasio Neutrofil Limfosit Darah Tepi Seagai Indikator Outcome Pada Stroke Iskemik Akut. Retnaningsih JKD. 2016;5:827–41.
10. Singh D, Mahur H, Chahar U, Singh Choudhary S. Oservationel Study Of Correlation Of HbA1c and Neutrophil Lymphocyte Ratio In Type 2 Diabetes Mellitus As A Marker Of Blood Sugar Control. Int J Med Public Health. 2024;14:221–6. DOI: 10.5530/ijmedph.2024.1.43
11. Amaeshi L, Kalejaiye OO, Olopade OB, Kehinde M. Relationship Between Hematologic Inflammatory Markers and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Tertiary Hospital in Nigeria. Cureus. 2024;16:1–10. DOI: 10.7759/cureus.68186
12. World Health Organization. Diabetes. 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes. Accesed Apr 6, 2025.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47:S20–42.

14. Centers for Disease Control adn Prevention. CDC National Diabetes Statistic Report 2020. 2020. Available from: https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html. Accesed Apr 6, 2025

15. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Kaabi J Al. Epidemiology of Type 2 diabetes - Global burden of disease and forecasted trends. J Epidemiol Glob Health. 2020;10:107–11. DOI: 10.2991/JEGH.K.191028.001

16. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21:1–34. doi: 10.3390/ijms21176275

17. Situmorang PR, Waruwu NA, Napitupulu DS. Analisis C-Reaktif Protein dan Jumlah Leukosit pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Santa Elisabeth Medan. Malahayati Health Student Journal. 2023;3:2355–65. Doi: https://doi.org/10.33024/mahesa.v3i8.10824

18. Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, Nabi M, Ghazanfar K, Ganai BA. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. World J Diabetes. 2015;6:598–612. DOI:10.4239/wjd.v6.i4.598

19. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. European Cardiology Review . 2019;14:50–9. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1

20. Huynh PM, Wang F, An YA. Hypoxia signaling in the adipose tissue. J Mol Cell Biol. 2024;16:1–18. doi: 10.1093/jmcb/mjae039

21. Ferhat M, Funai K, Boudina S. Autophagy in Adipose Tissue Physiology and Pathophysiology. Antioxid Redox Signal. 2019;31:487–501. DOI: 10.1089/ars.2018.7626

22. Kementerian Kesehatan. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Diabetes Melitus Pada Anak. 2024;

23. Setiani E, Eka C, Tjomiadi F, Ayu O, Manto D. Gambaran Kualitas Hidup Pasien Diabetes Mellitus di Puskesmas Pekauman Banjarmasin. Jurnal Keperawatan Suaka Insan (JKSI). 2024;9:149–55.

24. Himawan IW, Pulungan AB, Tridjaja B, Batubara JR, Ilmu Kesehatan Anak UNUD-RSUP Sanglah SF, Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM D. Komplikasi Jangka Pendek dan Jangka Panjang Diabetes Mellitus Tipe 1. Artikel Sari Pediatri. 2009;10:367–72.

25. Vijan S. Complications of Type 2 Diabetes. Turner B, Williams S, Taichman D, editors. Ann Intern Med. 2010;152:249–51. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-01003

26. Esmiralda N, Edward Z, Luckianto Chayadi M. Hubungan Lamanya Menderita Diabetes Mellitus dengan Derajat Retinopati Diabetik di Poli Mata RS Budi Kemuliaan Kota Batam Tahun 2020-2022. Zona Kedokteran. 2023;13:351–61. DOI: 10.37776/zked.v13i1.1154

27. Ningsih AW, Wiyono WI, Jayanti M. Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Kejadian End-Stage Renal Disease Di RSUP Prof. R. D. Kando. Jurnal Kesehatan Tambusai. 2023;4:1231–6. DOI: 10.31004/jkt.v4i2.15515

28. Sri Rahmi A, Syafrita Y, Susanti R. Hubungan Lama Menderita DM Tipe 2 dengan Kejadian Neuropati Diabetik. JMJ. 2022;20–5. DOI: 10.22437/jmj.v10i1.18244

29. Nurgajayanti C, Susilawati TN, Wiboworini B. The Duration of Diabetes Melitus Affects Long-Term Glycemic Control Measured Through HbA1c in Patients with Type 2 Diabetes Melitus. Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2024;34:563–70.

30. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. Biomark Insights. 2016;11:95–104. DOI: 10.4137/Bmi.s38440

31. Fayyaz B, Rehman HJ, Minn H. Interpretation of hemoglobin A1C in primary care setting. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2019;9:18–21. DOI: 10.1080/20009666.2018.1559432

32. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23:1–10. doi: 10.3390/ijms23073636

33. Klein KR, Buse JB. The trials and tribulations of determining HbA1c targets for diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2020;16:717–30. doi:10.1038/s41574-020-00425-6

34. Eyth E, Zubair M, Naik R. StatPearls. Hemoglobin A1C.

35. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16:27–36. DOI: 10.4103/2230-8210.94253

36. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. Saudi Pharmaceutical Journal. 2016;24:547–53. Doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013

37. Syaify A. Pengaruh Level HbA1c Terhadap Fungsi Fagositosis Neutrofil Pada Penderita Periodontitis Diabetika. Maj Ked Gi. 2012;19:93–7.

38. Youssef ME. Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Microvascular Complications in Egyptian Patients with Type 2 Diabetes. American Journal of Internal Medicine. 2015;3:250–5. doi: 10.11648/j.ajim.20150306.16

39. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. BMC Endocr Disord. 2015;15. DOI: 10.1186/s12902-015-0002-9

40. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain SM. Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid-intima media thickness in patients with behçet disease without cardiovascular involvement. Pak J Med Sci. 2017;33:1366–70. doi: 10.12669/pjms.336.12900

41. Pratap SU, Vishal SB, Jain P, Garg M. Association of HbA1c and Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio in Type 2 Diabetic Patients: An Observational Study. E J Cardiovasc Med. 2023;13:1020–4.

42. Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. Afr Health Sci. 2019;19:1602–6. DOI:10.4314/ahs.v19i1.35

43. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Available from: https://pbperkeni.or.id/wp-content/uploads/2021/11/22-10-21-Website-Pedoman-Pengelolaan-dan-Pencegahan-DMT2-Ebook.pdf. Accesed May 19, 2025.

44. Rofikoh, Handayani S, Suraya I. Determinan Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Posbindu Mawar Kuning Gambir. Ar Kes Mas. 2020;5:42–8.

45. Sharoh Y, Bilhuda R, Sagillah RA, Indriani R, Wijaya S, Bogor H. Hubungan Usia dan Lama Menderita Diabetes Melitus dengan Kemampuan Deteksi Hipoglikemia pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. Jurnal Ilmiah Wijaya. 2023;15:93–103.

46. Ozisik H, Cetinkalp S, Suner A, Ozgen G, Saygili F, Erdogan M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and diabetes control in patients with type 2 diabetes mellitus Tip 2 diabetes mellitus. Ege Med J. 2022;61:444–51.

Lampiran 1. *Raw Data*

No Redik	Inisial Nama	Usia	Jenis Kelamin	BB	TB	IMT	HBA1C	Neutrofil Absolut	Limfosit Absolut	NLR

Lampiran 2. *Dummy table* Univariat

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
• < 45		
• ≥ 45		
Jenis Kelamin		
• Laki-laki		
• Perempuan		
IMT (kg/m^2)		
• Kurang <18.5		
• Normal 18.5-22.9		
• lebih 23-24.9		
• Obesitas I 25-29.9		
• Obesitas II ≥30		
HbA1C (%)		
• Terkontrol <7		
• Tidak terkontrol ≥7		
NLR		
• ≤3.53		
• >3.53		

Lampiran 3. *Dummy table* Bivariat

		NLR			
		Normal ≤ 3.53		Meningkat > 3.53	
		n	%	n	%
HbA1c	Kontrol Glikemik Baik < 7%				
	Kontrol Glikemik Buruk ≥ 7%				

*Uji Chi-Square; p<0,05: berbeda bermakana