

**LITERATURE REVIEW:
KORELASI NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO DAN
PLATELET LYMPHOCYTE RATIO TERHADAP
KEJADIAN KAKI DIABETES**

**Syifa Khairani¹, Fauzia Noor Liani², Dewi Indah Noviana Pratiwi³,
M. Rudiansyah⁴, Azma Rosida³**

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

⁴Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: Syifakhairani543543@yahoo.com

Abstract: *One of the complications of diabetes is diabetic foot ulcers. In diabetic foot, immune changes result in reduced healing response in diabetic ulcers. There is a method for assessing inflammatory stress, namely the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), which indicates the patient's response to inflammatory disorders, accompanied by an increase in neutrophils which is a response to stress. Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) is an inflammatory marker that can be used in many diseases to predict inflammation that is affected by several inflammatory conditions. High PLR reflects inflammation, atherosclerosis and platelet activation. This literature review has the aim of collecting data and analyzing the relationship between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio on the incidence of diabetic foot and understanding the mechanism underlying changes in the levels of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio which can cause complications of diabetic foot. The literature articles used are 10 articles obtained from databases of medical journals, in the form of Pubmed and Google Scholar. The author takes English and Indonesian journals with a time span of 2009-2020. The results obtained in this literature review are that there is an increase in PLR and NLR values with the severity of diabetic foot ulcers. Further research is needed to determine the correlation between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio on the incidence of diabetic foot.*

Keywords: *diabetic foot ulcer, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio*

Abstrak: *Salah satu komplikasi dari diabetes ialah ulkus kaki diabetes. Pada kaki diabetes sendiri perubahan imun mengakibatkan respons penyembuhan pada ulkus diabetikum berkurang. Terdapat metode untuk menilai stress peradangan yaitu Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), yang menandakan respons pasien atas gangguan inflamasi, disertai gambaran peningkatan neutrofil yang merupakan respons terhadap stress. Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) adalah penanda inflamasi yang dapat digunakan dalam banyak penyakit untuk memprediksi peradangan yang dipengaruhi oleh beberapa kondisi inflamasi. PLR yang tinggi mencerminkan peradangan, aterosklerosis dan aktivasi platelet. Literature review ini memiliki tujuan berupa mengumpulkan data serta menganalisis hubungan Neutrophyl Lymphocyte Ratio dan Platelet Lymphocyte Ratio terhadap kejadian kaki diabetes serta memahami mekanisme yang mendasari perubahan kadar Neutrophyl Lymphocyte Ratio dan Platelet Lymphocyte Ratio yang mana dapat membuat komplikasi kaki diabetes. Artikel literatur yang digunakan ialah 10 artikel yang didapat dari basis data jurnal kedokteran, berupa Pubmed dan Google*

Scholar. Penulis mengambil jurnal Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia dengan rentang waktu 2009-2020. Hasil yang diperoleh pada *literature review* ini ialah terdapat peningkatan nilai PLR dan NLR dengan seiringnya keparahan ulkus kaki diabetes. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui korelasi antara *Neutrophil Lymphocyte Ratio* dan *Platelet Lymphocyte Ratio* terhadap kejadian kaki diabetes.

Kata-kata kunci: kaki diabetes, rasio neutrofil limfosit, rasio platelet limfosit

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) masih menjadi masalah utama pada sistem kesehatan serta ancaman kesehatan masyarakat dunia yang telah meningkat secara dramatis pada 20 tahun belakangan. Berdasarkan data epidemiologi, penderita DM naik dari sekitar 30 juta kasus di tahun 1985, 177 juta kasus di tahun 2000, 285 juta di tahun 2010, serta diperkirakan jika keadaan berlanjut, akan terdapat 360 juta kasus di tahun 2030 akan mengalami DM. Penderita DM rentan terhadap berbagai komplikasi salah satunya *diabetic foot ulcer* (DFU). DFU adalah komplikasi umum dari DM yang telah menunjukkan peningkatan selama beberapa dekade sebelumnya. Ulkus kaki diabetes dapat membuat infeksi, gangren, amputasi, hingga kematian apabila perawatan yang seharusnya tidak diberikan. Diperkirakan 50% - 70% kejadian amputasi tungkai bawah disebabkan oleh DFU. Selain itu, dilaporkan bahwa setiap 30 detik satu kaki diamputasi karena DFU di seluruh dunia.¹⁻⁴

Platelet lymphocyte ratio (PLR) dihitung dengan mudah menggunakan rasio limfosit trombosit dalam hitung darah perifer yang dapat diukur di klinik dan dilaporkan memiliki efek prediktif tentang diabetes mellitus dan komplikasi diabetes. *Platelet Lymphocyte Ratio* menggabungkan risiko prediktif dari jumlah trombosit dan limfosit juga menjadi penanda prognostik inflamasi. Tingkat *Platelet Lymphocyte Ratio* yang lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan ulkus kaki dan kaki diabetes risiko tinggi. Trombosit dapat berinteraksi dengan berbagai jenis sel yang berbeda, yang memulai peradangan di dinding arteri, dan dianggap sebagai mekanisme patogenetik aterosklerosis. Penelitian lain menunjukkan peran trombosit teraktivasi yang mungkin merupakan peran penting dari peningkatan aterogenesis, sedangkan limfosit menunjukkan komponen pelindung inflamasi. Pasien dengan ulkus kaki memiliki jumlah limfosit yang lebih rendah secara signifikan. Maka dari itu, *Platelet Lymphocyte Ratio* mungkin berguna untuk memprediksi aterosklerosis ekstremitas

bawah yang mengarah untuk menilai ulkus kaki diabetes pada pasien dengan diabetes melitus.^{5,6}

METODE

Metode yang digunakan pada tinjauan *literature* ini adalah berupa *narrative review*. Artikel yang ditinjau merupakan semua penelitian yang berhubungan dengan kadar *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* dan *Platelet Lymphocyte Ratio* terhadap perburukan dari komplikasi diabetes melitus tipe 2 yaitu kaki diabetes. Tinjauan literatur ini dibuat melalui penelusuran artikel pada database *Pubmed-MEDLINE* dan *Google Scholar*. Pencarian jurnal menggunakan bahasa indonesia dan bahasa inggris dan diterbitkan antara tahun 2009 sampai 2020. Dalam pencarian artikel kata-kata kunci yang digunakan berupa kaki diabetes, *Diabetic Foot Ulcer*, *Neutrophyl Lymphocyte Ratio*, *Platelet Lymphocyte Ratio*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sekitar 80% kematian pada penderita diabetes mellitus (DM) disebabkan oleh thrombosis. Lokasi paling sering terjadi thrombosis pada pasien DM ialah arteri dan vena daerah distal ekstremitas bawah. Timbulnya thrombosis dapat menyebabkan terganggunya suplai darah ke lokasi luka yang akan membuat terhambatnya proses penyembuhan luka yang akhirnya dapat menyebabkan ulkus. Dengan demikian ulkus kaki diabetic merupakan suatu komplikasi diabetes yang perlu mendapatkan perhatian khusus.⁷ Penyakit arteri perifer (PAP) di ekstremitas inferior adalah contoh komplikasi makrovaskular diabetes mellitus (DM) tipe 2. PAP pada pasien DM Tipe 2 bisa mengakibatkan gangguan fungsi dalam berjalan, ulserasi pada kaki, hingga peningkatan resiko amputasi. Nilai *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* > 2,11 memiliki korelasi dengan kejadian PAP ekstremitas inferior pasien DM tipe 2. Nilai *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* > 2,11 didapatkan dapat

meningkatkan resiko kejadian PAP ekstremitas inferior sebesar 2,4 kali pasien DM tipe 2.⁸

Penelitian yang dilakukan Meiqin Lou, Peng Lou, et al, tahun 2015, pasien diabetes dibagi menjadi dua kelompok menurut skor HOMA-IR setelah evaluasi data demografi dan laboratorium. Kelompok 1: HOMA-IR 2.0; kelompok 2: HOMA-IR > 2.0. Kelompok 2 ditemukan pada 310 dari 413 pasien DM (75,1%). Kelompok-kelompok ini memiliki usia dan BMI yang sama. *Neutrophil lymphocyte ratio* berkorelasi kuat dengan nilai neutrofil dan limfosit. Nilai rata-rata neutrofil meningkat secara signifikan dan nilai rata-rata limfosit menurun pada kelompok 2; karenanya, nilai *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* secara signifikan lebih tinggi pada kelompok 2 dibandingkan pada kelompok 1. *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* menunjukkan korelasi positif yang signifikan dengan HOMA IR ($r = 0,285$; $P < 0,001$). *The homeostatis model IR* (HOMA IR) digunakan sebagai ukuran IR, yang dihitung menggunakan rumus glukosa darah puasa (mmol/L) dikalikan dengan insulin serum puasa (mIU/L) dibagi 22,5. Nilai HOMA-IR > 2,0 menunjukkan IR.⁹

Pada penelitian Tuba T Duman, Gulali Aktas, et al, pada tahun 2019, penelitian terdiri dari 110 subjek; 77 pasien dengan DM tipe 2 dan 33 kontrol sehat. Usia rata-rata pasien dengan DM tipe 2 ($58,6 \pm 10,9$ tahun) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($39,2 \pm 12,4$), ($p < 0,001$). Sejumlah 37 dari 77 pada kelompok DM tipe 2 dan 22 dari 33 pada kelompok kontrol adalah perempuan. Jenis kelamin tidak berbeda secara statistik pada kelompok studi ($p = 0,07$). Tinggi badan tidak berbeda secara statistik pada kelompok DM tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p = 0,11$), berat badan ($p < 0,001$), IMT ($p < 0,001$) serta lingkaran pinggang ($p < 0,001$) secara signifikan meningkat pada penderita diabetes dibandingkan dengan orang kontrol sehat. Uji korelasi Pearson mengungkapkan bahwa *Neutrophyl Lymphocyte Ratio*

berkorelasi kuat dengan usia ($r = 0,25$, $p = 0,008$), glukosa plasma puasa ($r = 0,35$, $p < 0,001$), dan HbA1c ($r = 0,51$, $p < 0,001$).¹⁰

Pada penelitian Yohanes Andy Rias, Christopher James Gordon, et al, tahun 2020, korelasi antara status merokok dan kadar biomarker inflamasi terkait diabetes mellitus tipe 2 seperti *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* dan leukosit, *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* berkorelasi positif ($F = 27,31$, $p < 0,001$) dengan kondisi merokok. Selain itu, korelasi positif tercatat antara leukosit dan status merokok ($F = 24,68$, $p < 0,001$). Selain itu, tidak hanya *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* ($r = 0,352$, $p < 0,001$) tetapi juga leukosit ($r = 0,402$, $p < 0,001$) berkorelasi positif dengan rata-rata paparan harian *Second hand smoker* (SHS). Sebaliknya, baik *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* ($r = -0,394$, $p < 0,001$) dan sel darah putih ($r = -0,297$, $p < 0,001$) berkorelasi negatif dengan rata-rata aktivitas fisik metabolik (MET-h/minggu).¹¹

Pada penelitian Eftal Murat Bakirci, Levent Demirtas, et al, pada tahun 2015, *Total atrial conduction time* (TACT), diukur melalui *tissue doppler imaging*, adalah parameter ekokardiografi baru yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan dan tingkat remodeling atrium listrik dan struktural. Nilai TACT yang berkepanjangan adalah prediktor yang kuat dan independen dari fibrilasi atrium onset baru. Dalam penelitian ini berhipotesis bahwa hubungan antara DM dan Atrial firilasi dapat dimediasi oleh efek aterosklerosis subklinis dan peradangan pada jaringan miokard atrium. Pemeriksaan *Neutrophyl Lymphocyte Ratio*, sebagai indikator peradangan sistemik, merupakan penanda yang muncul untuk gangguan jantung dan non-jantung. TACT berkorelasi positif dengan *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* ($r = 0,311$, $p, 0,001$).¹²

Penelitian oleh Tingting Xu, et al, tahun 2017, DM tipe 2 dan komplikasinya telah terbukti menjadi penyakit inflamasi dan disfungsi sistem kekebalan. Penelitian ini telah menunjukkan bahwa peradangan kronis berkontribusi terhadap terjadinya

dan perkembangan *diabetic peripheral neuropathy* (DPN) pada pasien diabetes. Nilai *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* rata-rata pasien dengan DPN secara signifikan lebih tinggi dari kelompok DM ($2,58 \pm 0,50$ dan $2,18 \pm 0,61$, $P < .001$). Nilai rerata neutrofil kelompok DPN dan proporsi perokok secara signifikan lebih tinggi, sedangkan nilai rerata limfosit kelompok DPN secara signifikan lebih rendah daripada kelompok DM ($P < .05$). Pada kelompok DPN, terdapat korelasi positif antara DPN dan neutrofil ($r=0,091$, $P=0,032$), limfosit ($r= 0,150$, $P < .001$).¹³

Penelitian oleh Burcin Atak, et al, tahun 2018, sebanyak 93 orang, diantaranya 63 penderita diabetes dan 30 subyek kontrol, terdaftar dalam penelitian ini. Usia rata-rata dari kelompok studi dan kontrol adalah 56 ± 9 tahun dan 45 ± 12 tahun. Subyek diabetes secara signifikan lebih tua dari kontrol sehat ($p < 0,001$). Sebanyak 33 dari 63 subjek diabetes dan 21 dari 30 kontrol sehat adalah perempuan. Perbedaan jenis kelamin antara kelompok studi dan kontrol tidak signifikan secara statistik ($p=0,11$). Berat badan berbeda secara signifikan antara kelompok studi dan kontrol ($p < 0,001$), tinggi badan rata-rata sama ($p=0,08$). Baik indeks massa tubuh dan lingkaran pinggang secara signifikan lebih tinggi pada kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$ untuk keduanya). Tekanan darah sistolik serta tekanan darah diastolik secara bermakna lebih tinggi di subjek diabetes dibandingkan individu yang sehat ($p=0,001$, $p=0,048$). Nilai *Platelet Lymphocyte Ratio* secara bermakna dan berkorelasi positif dengan HbA1c ($p < 0,001$, $r=0,58$), puasa glukosa plasma ($p < 0,001$, $r=0,49$), dan kadar CRP ($p=0,003$, $r=0,30$) dalam uji analisis korelasi Pearson. Namun, *Platelet Lymphocyte Ratio* tidak berkorelasi dengan BMI, atau dengan lingkaran pinggang.¹⁴

Penelitian oleh Mehmet Ali Eren, et al, tahun 2020, penelitian membagi pasien menjadi tiga kelompok menurut klasifikasi Wagner kelompok 1: DFU grade 2 ($n = 18$);

kelompok 2: DFU kelas 3 ($n=44$); dan kelompok 3: DFU kelas 4 ($n=16$). Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statis antara kelompok dalam hal usia rata-rata; seks. *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* secara signifikan lebih rendah pada kelompok 1 dibandingkan pada kelompok 2 dan 3 (masing-masing $p=0,017$ dan $p=0,011$). Lama dan biaya rawat inap secara signifikan lebih rendah pada kelompok 1 dibandingkan pada kelompok 2 dan 3 ($p=0,011$ dan $p=0,002$, masing-masing). Analisis korelasi mengungkapkan bahwa lama rawat secara signifikan dan berkorelasi positif dengan *Platelet Lymphocyte Ratio* ($r=0,412$, $<0,001$).¹⁵

Penelitian oleh Fatih Sehil, et al, pada tahun 2014, setelah dilakukan skrining retrospektif dari 79 pasien dengan diabetes mellitus tipe 2, 8 dikeluarkan karena peradangan akut atau kronis, oleh karena itu 71 dimasukkan dalam penelitian ini (33 pria dan 38 pasien wanita). Usia rata-rata untuk pasien yang termasuk dalam kelompok 1 (kadar HbA1c, 7%; $n = 34$) dan kelompok 2 (kadar HbA1c, > 7%; $n = 37$) adalah 55,9 11,6 tahun. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok dalam hal karakteristik termasuk usia, BMI dan durasi diabetes. Rasio *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* secara signifikan lebih tinggi pada kelompok 2 dibandingkan dengan kelompok 1 (1,97 0,57 versus 1,45 0,56, masing-masing; $P < 0,001$). Analisis menggunakan koefisien korelasi Pearson menunjukkan pada *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* berhubungan positif dengan kadar HbA1c ($r = 0,577$; $P < 0,001$) dan menunjukkan korelasi positif yang lemah dengan durasi diabetes ($r = 0,206$; $P < 0,05$). Tidak ada korelasi antara *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* dan BMI.¹⁶

PENUTUP

Hasil tinjauan terhadap 10 artikel dalam *literature review* ini menyimpulkan, terjadi kenaikan nilai *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* dan *Platelet Lymphocyte Ratio* seiring berkembangnya progresifitas dari *diabetic foot ulcer*. *Platelet lymphocyte*

ratio merupakan pemeriksaan murah, sederhana dan cepat yang secara rutin dilaporkan menggunakan peralatan laboratorium otomatis, yang biasanya digunakan untuk melakukan penghitungan darah lengkap, mencerminkan peradangan, aktivasi platelet, dan aterosklerosis, yang di hitung dengan cara membagi jumlah trombosit absolut dengan jumlah limfosit absolut. Sehingga dapat disimpulkan pemeriksaan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* dan *Platelet Lymphocyte Ratio* merupakan pemeriksaan yang dapat digunakan untuk melihat progresifitas dari diabetes melitus, agar komplikasi terutama *diabetic foot ulcer* dapat dicegah.

Diharapkan pada peninjau selanjutnya dapat memperoleh artikel yang lebih banyak dari *database* yang tersedia dan diharapkan dapat mereview pada segala aspek terutama faktor yang berpengaruh terhadap perkembangan komplikasi kaki diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 87: 4-14. [PMID: 19896746 DOI: 10.1016/j.diabres.2009.10.007].
2. Bakri FG, Allan AH, Khader YS, Younes NA, Ajlouni KM. Prevalence of diabetic foot ulcer and its associated risk factors among diabetic patients in Jordan. *J Med J.* 2012; 46: 118-125.
3. Aalaa M, Malazy OT, Sanjari M, Peimani M, Mohajeri- Tehrani M. Nurses' role in diabetic foot prevention and care; a review. *J Diabetes Metab Disord.* 2012; 11 (24): 1-6. [PMID: 23497582 DOI: 10.1186/2251-6581-11-24].
4. Snyder RJ, Hanft JR. Diabetic foot ulcers--effects on QOL, costs, and mortality and the role of standard wound care and advanced-care therapies. *Ostomy Wound Manage.* 2009; 55: 28-38. [PMID: 19934461].
5. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One.* 2013; 8(7): 1-5.
6. Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1746-60.
7. Agistia N, Muchtar H, et al. Efektifitas antibiotik pada pasien ulkus kaki diabetic. *Jurnal sains farmasi & klinisk.* 2017; 4(2): 43-8.
8. Wibisiana KA, Subekti I, et al. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan kejadian penyakit arteri perifer ekstremitas bawah pada penyandang diabetes tipe 2. *Jurnal penyakit dalam Indonesia.* 2018 ;5 (4): 184-8.
9. Lou M, Lou P, et al. *Relationship between neutrophil lymphocyte ratio, and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients.* *MC Endocrine disorders.* 2015;15 (9): 1-6.
10. Duman TT, Aktas G, et al. *Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus.* *African health sciences.* 2019; 19(1): 1602-6.
11. Rias YA, Gordon CJ, et al. *Secondhand smoke correlates with elevated neutrophil lymphocyte ratio and has a synergic effect with physical inactivity on increasing susceptibility to type 2 diabetes mellitus.* *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(5696): 1-16.
12. Bakirci EM, Demirtas L, et al. *Relationship of the total atrial conduction to subclinical atherosclerosis, inflammation and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus.* *Clinics (Sao Paulo).* 2015; 70(2): 73-80.
13. Xu T, Weng Z, et al. *The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus.* *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(45): 1-6.

14. Atak B, Atak G, et al. *Diabetes control could through platelet to lymphocyte ratio in hemograms*. Rev Assoc Med Brass. 2019; 65(1): 38-42.
15. Eren MA, Gunes AE, et al. *The role of the platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in the prediction of length and cost of hospital stay in patients with infected diabetic foot ulcer*. Acta Orthop Traumatol Turc. 2020; 54(2): 127-31.
16. Sefil F, Ulutas KT, et al. *Investigation of Neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Int Med Res. 2014; 42(2): 581-588.

