

RASIO MONOSIT LIMFOSIT SEBAGAI PREDIKTOR KEPARAHAN NEFROPATI DIABETIK PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2

Andri Bernando¹, Jelita Siregar², Santi Syafril³

^{1,2,3} *Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan*
Email: bernandobalqis@gmail.com

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is a complication that often occurs in diabetics. In this disease, there is damage to the kidney filter, known as the glomerulus. Due to glomerular damage, diabetic nephropathy is closely related to the mechanism of inflammation. The Monocyte-Lymphocyte Ratio is a relatively new marker of inflammation. This study aims to explore the significance of the prediction of the Monocyte-Lymphocyte Ratio as a predictor of the severity of diabetic nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus (DMT2) patients at H. Adam Malik Hospital, Medan. The research was conducted using the cross-section method. This study took blood samples from 44 patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic nephropathy, 22 patients with macroalbuminuria, and 22 patients with microalbuminuria. Then blood was drawn from the vein, and the Monocyte-Lymphocyte Ratio was assessed in all patients. In this study, the average MLR for all patients was 0.41 ± 0.037 . There was a significant difference between MLR values in diabetic nephropathy patients with macroalbuminuria compared to diabetic nephropathy patients with microalbuminuria ($p < 0.001$). The optimal cut-off value of MLR in predicting diabetic nephropathy with macroalbuminuria and microalbuminuria was 0.37 with a specificity of 81.8% and a sensitivity of 81.8%. The MLR value in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy can be used as a prognostic factor for the incidence of microalbuminuria and macroalbuminuria.

Keyword: *type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, monocyte-lymphocyte ratio*

PENDAHULUAN

Sebagai penyebab utama kematian ketiga, diabetes adalah penyakit kronis tidak menular yang paling umum di negara maju dan berkembang dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Li et al., 2018). Komplikasi yang terjadi adalah nefropati diabetik (ND) yang menyebabkan gagal ginjal. Penderita Diabetes Melitus (DM) memiliki resiko yang cukup besar untuk mendapatkan penyakit dengan resiko 7x lebih besar dari orang tanpa DM (Wahyuningsih et al., 2019). Nefropati diabetik dikenal sebagai sindrom klinis

pada pasien Diabetes Mellitus yang ditandai dengan Rasio albumin kreatinin urin > 30 mg/g tanpa penyebab albuminuria lainnya. Di Indonesia prevalensi Nefropati Diabetik pada tahun 2000 sudah menduduki urutan kedua sebagai penyebab terjadinya Penyakit Ginjal Kronis (PGK) setelah glomerulonephritis (Ritz & Orth, 2019).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa thyroid stimulating hormone (TSH), *free triiodothyronine*, dan fibrinogen dapat digunakan untuk memprediksi Nefropati Diabetik (Klinger & Madziarska, 2019). Marker

laboratorium seperti Rasio Monosit-Limfosit (RML) memiliki peran penting dalam prediksi dan prognosis tumor dan penyakit kardiovaskular (Kocak et al., 2020). Banyak penelitian sebelumnya menunjukkan leukosit, neutrophil, dan limfosit berperan pada respons inflamasi dan proses aterosklerosis. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kocak et al bahwa Rasio Monosit Limfosit dapat berfungsi sebagai penanda prediktif untuk nefropati pada 25 subjek terdiagnosis diabetes karena korelasi yang kuat dengan mikroalbuminuria. Namun penelitian mengenai hal ini masih sangat terbatas jumlahnya (Fang et al., 2022).

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti bertujuan menilai Rasio Monosit-Limfosit dapat dijadikan sebagai prediktor tingkat keparahan nefropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSUP H. Adam Malik Medan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pengamatan *cross sectional* yang dilakukan di Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara / RSUP Haji Adam Malik Medan bekerjasama dengan Divisi Endokrinologi Ilmu Penyakit Dalam FK USU /RSUP H. Adam Malik Medan. Subjek adalah mereka yang

dirawat di ruang rawat inap dan datang ke Poli Rawat Jalan bagian penyakit dalam RSUP H. Adam Malik Medan. Waktu penelitian dimulai pada bulan Januari 2022 sampai April 2022. Jumlah sampel sebanyak 44 sampel yang diklasifikasikan menjadi 2 kelompok berdasarkan hasil laboratorium yaitu mikroalbuminuria (nilai rasio albumin kreatinin urin 30mg/g-300mg/g) dan makroalbuminuria (nilai rasio albumin kreatinin urin >300 mg/g).

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang bersedia menjadi sampel penelitian dengan menandatangani *informed consent*, tidak sedang kemoterapi, radioterapi, dan transfusi darah sebelum pengambilan sampel darah, tidak ada penyakit/gangguan keganasan hematologi, serta tidak sedang mengalami infeksi. Adapun pasien dengan aktivitas fisik yang berat dan mengalami demam pada hari penelitian telah dieksklusikan.

Selanjutnya dilakukan pengukuran jumlah limfosit dan monosit seluruh subjek menggunakan alat *automatic cell counter analyzer* Sysmex XN-1000 dengan metode *flowcytometry* dan pengukuran albumin urin dan kreatinin urin dengan alat Architect C 8000 menggunakan metode Immunosubimetri dan alkalim pikrat kinetic. Variabel kategori akan disajikan secara deskriptif dengan menampilkan

distribusi frekuensi (*f*) dan persentase (%). Variabel numerik disajikan dengan nilai rata-rata dan standar deviasi untuk data yang berdistribusi normal, sedangkan data dengan distribusi abnormal disajikan dalam nilai median.

Analisis perbandingan antara dua kelompok menggunakan uji korelasi Pearson. Jika data tidak berdistribusi normal maka dianalisa dengan uji Spearman. Semua uji statistik dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Penelitian ini diikuti oleh 44 sampel dengan diagnosa nefropati diabetik yang melakukan rawat jalan ataupun dalam rawat inap di RSUP H. Adam Malik. Sebanyak 26 sampel adalah laki-laki (59%) dan 18 perempuan (41%), dengan rerata usia 55.11 tahun. Pada pemeriksaan kadar hemoglobin didapatkan rerata kadar Hb sebesar 11.64 g/dL dan rerata kadar leukosit sebesar 8519.38/ μ L. Berdasarkan data penelitian ditampilkan pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Karakteristik Responden

| Variabel | n=44 (%) | Mean \pm SD | Median (Min-Max) |
|-----------------------------|----------|-------------------|--------------------|
| Jenis Kelamin | | | |
| Laki-laki | 26 (59) | - | - |
| Perempuan | 18 (41) | - | - |
| Rerata usia (tahun) | | 55,11 \pm 10,38 | - |
| Kadar Hb (g/dL) | | 11,64 (2,03) | 11,80(7,90-16,00)* |
| Jumlah Leukosit (/ μ L) | | 8519,38 (1723,25) | 8320(3560-11070)* |
| Jumlah Monosit (/ μ L) | | 812,39 (453,40) | 727,50(340-2890)** |
| Jumlah Limfosit (/ μ L) | | 2372,52 (1325,19) | 2015(300-6830)** |
| Nilai MLR | | 0,41 (0,37) | 0,37(0,15-1,70)** |

Hasil analisa perbandingan nilai rasio monosit/limfosit dengan tingkat keparahan Nefropati Diabetik pada kelompok dengan mikroalbuminuria dan kelompok dengan makroalbuminuria didapatkan nilai $p < 0,001$ (Tabel 2). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai

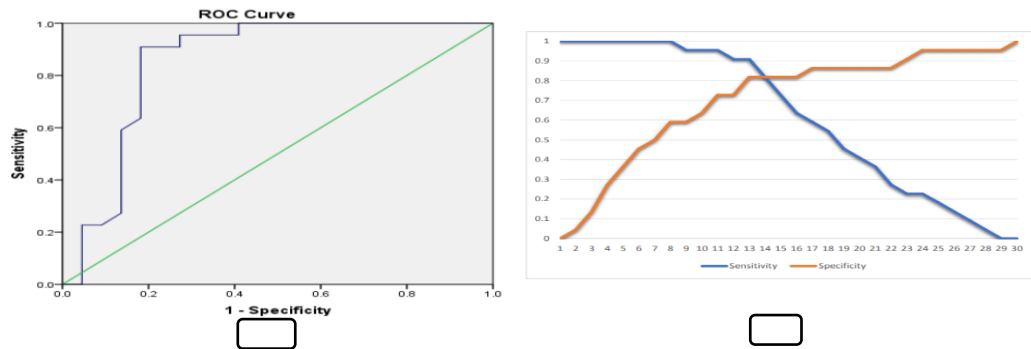
rasio monosit limfosit pada kedua kelompok uji tersebut.

Analisa kurva ROC, didapatkan dari analisis ini, didapatkan nilai titik potong nilai rasio monosit/limfosit adalah adalah 0,37 dengan sensitivitas 81,8% dan spesifisitas 81,8%.

Tabel 2. Analisis Nilai MLR dengan Tingkat Keparahan Nefropati Diabetik

| Variables | Tingkat Keparahan Nefropati Diabetik | | Nilai P |
|-----------|--------------------------------------|--------------------|---------|
| | Mikroalbuminuria | Makroalbuminuria | |
| Nilai MLR | 0,27 (0,15 – 1,70) | 0,42 (0,29 – 0,88) | <0,001* |

* Uji Mann Whitney



Gambar A. Analisis kurva Receiver-Operating Characteristics untuk menilai performa nilai Rasio Monosit terhadap tingkat keparahan Nefropati Diabetik

Gambar B. Grafik sensitivity dan specificity nilai Rasio Monosit Limfosit dalam memprediksi Nefropati Diabetik

Pembahasan

Hiperglikemia yang terjadi dalam jangka waktu yang lama berkaitan dengan kerusakan, disfungsi dan kegagalan beberapa organ. Diabetes Melitus yang tidak terkontrol akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik, seperti retinopati dan nefropati diabetik. Nefropati Diabetik yang didefinisikan sebagai peningkatan ekskresi albumin urin atau penurunan laju filtrasi glomerulus atau keduanya, merupakan komplikasi serius yang terjadi pada 20-40% dari semua pasien diabetes. Kejadian nefropati diabetik ini akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas akibat gagal ginjal terutama di kalangan lansia (Pérez-Morales et al., 2019).

Nefropati Diabetik bermanifestasi sebagai kerusakan progresif pada fungsi ginjal, seperti peningkatan laju filtrasi glomerulus, hipertrofi glomerulus, dan kebocoran albumin urin. Hiperfiltrasi yang terjadi pada sisa nefron yang sehat lambat laun akan menyebabkan sklerosis dari nefron tersebut. Patogenesis terjadinya Nefropati Diabetik sebenarnya sangat kompleks, akan tetapi dapat dikelompokkan dalam 3 faktor utama yang memegang peranan penting dan saling interaksi satu sama lainnya, yaitu faktor genetik, metabolik dan hemodinamik (Xiang et al., 2020).

Jalur utama pertama adalah kelainan metabolisme intraseluler, jalur kedua adalah pembentukan AGEs (produk akhir glikasi lanjutan) oleh

hiperglikemia, yang menginduksi disfungsi sel glomerulus dan aktivasi makrofag, dan jalur ketiga adalah hipertensi intraglomerulus yang diinduksi oleh hiperfiltrasi glomerulus. Ketiga jalur utama ini menginduksi kondisi cedera sel endotel glomerulus sehingga mengakibatkan infiltrasi makrofag ke jaringan ginjal. Banyak penelitian melaporkan adanya Sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL) 1, IL-6 dan IL-18 pada pasien dengan nefropati diabetik (Biriken et al., 2018).

Faktor risiko yang dihubungkan dengan terjadinya gagal ginjal tahap akhir akibat nefropati diabetik menurut penelitian antara lain peningkatan tekanan darah, kontrol gula darah yang buruk, dislipidemia, usia tua, resistensi insulin, merokok, jenis kelamin, ras dan asupan tinggi protein. Perbedaan laki-laki dan perempuan tidak hanya menunjukkan perbedaan pada fungsi proses reproduksi tetapi juga dalam proses endokrin dan respon terhadap berbagai masalah internal dalam proses homeostatic (Duan et al., 2019).

Pada laki-laki yang memasuki usia lansia, penurunan hormon testosterone juga meningkatkan resiko komplikasi Diabetes Melitus. Studi oleh Duan et al pada 635 subjek ras China menunjukkan sebanyak 41,3% subjek laki-laki mengalami penurunan eGFR <60 mL/min/1,73m² dengan 38,4% laki-laki

terdiagnosa diabetik nefropati (Duan et al., 2019).

Pada penelitian ini, terlihat perbedaan yang signifikan dari nilai MLR antara kelompok subjek dengan mikroalbuminuria dan kelompok makroalbuminuria. Hasil yang sejalan juga ditemukan oleh penelitian yang dilakukan oleh Kocak et al yang menyebutkan perbedaan yang signifikan antara nilai Rasio Monosit Limfosit pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan cedera ginjal yang ditandai dengan adanya mikroalbuminuria dan tanpa mikroalbuminuria (Yue et al., 2015).

Tidak hanya pada Nefropati Diabetik, tetapi juga komplikasi mikrovaskuler lain dari DM tipe 2 telah dikaitkan dengan Rasio Monosit Limfosit. Studi oleh Yue et al. (2015). Rasio Monosit/Limfosit telah terbukti menjadi faktor risiko untuk perkembangan retinopati diabetik. Pada penelitian ini didapatkan titik potong Rasio Monosit Limfosit untuk memprediksi derajat keparahan Nefropati Diabetik sebesar 0,37. Hasil yang sedikit berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Kocak et al. (2020) dimana ditemukan nilai *Area Under Curve* sebesar 65% dengan titik potong Rasio Monosit/Limfosit sebesar 0,32 untuk memprediksi derajat keparahan Nefropati Diabetik.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Terdapat perbedaan yang signifikan dari nilai rasio monosit/limfosit pada kelompok pasien Nefropati Diabetik dengan mikroalbuminuria dan makroalbuminuria dengan nilai *cut off* MLR 0,37 dalam memperdiksi tingkat nefropati diabetik.

Saran

Nilai MLR dapat digunakan sebagai parameter indikator yang mudah dan murah dalam memprediksi derajat keparahan penyakit nefropati diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

- Biriken, D., Yazihan, N., & Yilmaz, Ş. (2018). Investigation of cytokine and midkine responses of human THP-1 leukemia cells induced by phorbol-12-Myristate-13-Acetate (PMA) at different concentrations and times. *Mikrobiyoloji Bulteni*, *52*(2), 147–155. <https://doi.org/10.5578/mb.66745>
- Duan, J., Wang, C., Liu, D., Qiao, Y., Pan, S., Jiang, D., Zhao, Z., Liang, L., Tian, F., Yu, P., Zhang, Y., Zhao, H., & Liu, Z. (2019). Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46857-7>
- Fang, T., Zhang, Q., Wang, Z., & Liu, J. P. (2022). Bidirectional association between depression and diabetic nephropathy by meta-analysis. *PLoS ONE*, *17*(12 December), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278489>
- Klinger, M., & Madziarska, K. (2019). Mortality predictor pattern in hemodialysis and peritoneal dialysis in diabetic patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, *28*(1), 133–135. <https://doi.org/10.17219/acem/76751>
- Kocak, M. Z., Aktas, G., Duman, T. T., Atak, B. M., Kurtkulagi, O., Tekce, H., Bilgin, S., & Alaca, B. (2020). Monocyte lymphocyte ratio As a predictor of Diabetic Kidney Injury in type 2 Diabetes mellitus; The MADKID Study. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *19*(2), 997–1002. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00595-0>
- Li, S., Yu, C., Li, Y., Li, Q., Zhang, R., Hou, Q., Zheng, T., Ma, Y., Wang, M., Su, N., Wu, T., Liu, Z., Sheng, X., Li, N., Liu, G., Huang, Y., Xu, T., Sun, X., & Tian, H. (2018). Study design and baseline characteristics of inpatients with diabetes mellitus in a tertiary hospital in China: A database study based on electronic medical records. *Journal of Evidence-Based Medicine*, *11*(3), 152–157. <https://doi.org/10.1111/jebm.12291>
- Pérez-Morales, R. E., Del Pino, M. D., Valdivielso, J. M., Ortiz, A., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2019). Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron*, *143*(1), 12–16. <https://doi.org/10.1159/000493278>
- Ritz, & Orth, S. (2019). Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*, 1127–1133.
- Tian, C., Zhu, Y., Liu, Y., Hu, H., Cheng, Q., Yang, F., Pei, L., Zhou, Y., Li, Y., & Lin, S. (2022). High albumin level is associated with regression of glucose metabolism disorders upon resolution of acute liver inflammation in hepatitis b-related cirrhosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *12*(February), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.721138>
- Wahyuningsih, S., Nugroho, H., Suhartono, S., Hadisaputro, S., & Adi, M. S. (2019). Faktor risiko kejadian nefropati diabetika pada wanita. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas*, *4*(1), 18.

<https://doi.org/10.14710/jekk.v4i1.4426>

Xiang, E., Han, B., Zhang, Q., Rao, W., Wang, Z., Chang, C., Zhang, Y., Tu, C., Li, C., & Wu, D. (2020). Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells prevent the progression of early diabetic nephropathy through inhibiting inflammation and fibrosis. *Stem Cell Research and Therapy*, *11*(1), 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s13287-020-01852-y>

Yue, S., Zhang, J., Wu, J., Teng, W., Liu, L., & Chen, L. (2015). Use of the monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *12*(8), 10009–10019.
<https://doi.org/10.3390/ijerph120810009>