

Perbedaan petanda osteoporosis dan inflamasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol



Emi Setianingsih,^{1*} Imam Budiwiyono,² Meita Hendrianingtyas²

ABSTRACT

Background: Prolonged hyperglycemia cause further complications in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Examination of HbA1c as a glycemic control can determine the risk of complications. N-Mid osteocalcin (N-Mid Oc) is used as a marker for early detection of osteoporosis. Increased neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is a sign of simple inflammation that contributes to the progression and chronic complications in T2DM. The aim of the study is to analyze the differences between osteoporosis and inflammation markers in controlled and uncontrolled T2DM.

Methods: Analytic observational study with cross sectional approach was conducted in June – July 2019 involving 58 DMT2 patients at

Diponegoro National Hospital Semarang. The level of N-Mid Oc level were measured by ELISA method and NLR was measured by hematology analyzer, NLR values were obtained after manually calculated. Different test between research variables were using Mann-Whitney U test

Results: The median (min - max) N-Mid Oc levels of controlled and uncontrolled T2DM patients were 16.17 (4.98 – 37.28) ng / ml and 12.29 (3.54 – 37.28) ng/ml with a value of $p = 0.004$. Median (min – max) NLR of DMT2 patients controlled and uncontrolled were 1.82 (0.64 – 3.94) and 2.41 (1.08 – 6.46) with $p = 0.007$.

Conclusion: There is a significant differences between N-Mid O level and NLR in controlled and uncontrolled T2DM patients.

Keywords: diabetes, neutrophil ratio, blood glucose, N-Mid Oc.

Cite This Article: Setianingsih, E., Budiwiyono, I., Hendrianingtyas, M. 2020. Perbedaan petanda osteoporosis dan inflamasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. *Intisari Sains Medis* 11(2): 511-516. DOI: 10.15562/ism.v11i2.648

ABSTRAK

Latar belakang: Hiperglikemia berkepanjangan dapat menimbulkan komplikasi lebih lanjut pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2). Pemeriksaan HbA1c sebagai kontrol glikemik dapat mengetahui risiko komplikasi. *N-Mid osteocalcin (N-Mid Oc)* dipakai sebagai salah satu petanda deteksi dini osteoporosis. Peningkatan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) merupakan petanda inflamasi sederhana untuk memantau progresivitas dan komplikasi kronik pada DMT2. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya perbedaan petanda osteoporosis dan inflamasi antara DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang dilakukan pada bulan Juni - Juli 2019 melibatkan 58 pasien

DMT2 di Rumah Sakit Nasional Diponegoro Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pemeriksaan N-Mid Oc diperiksa dengan metode ELISA dan Pemeriksaan NLR menggunakan *hematology analyser*, nilai NLR didapatkan setelah dihitung secara manual. Uji beda antar variabel penelitian menggunakan *Mann-Whitney U test's*.

Hasil: Median (min – maks) kadar *N-Mid Oc* pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol berturut-turut adalah 16,17 (4,98 – 37,28) ng/ml dan 12,29 (3,54 – 37,28) ng/ml dengan nilai $p=0,004$. Median (min – maks) NLR pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol berturut-turut adalah 1,82 (0,64 – 3,94) dan 2,41 (1,08 – 6,46) dengan nilai $p=0,007$.

Simpulan: terdapat perbedaan bermakna dari *N-Mid Oc* dan NLR antara pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Kata kunci: diabetes, rasio neutrofil, gula darah, N-Mid Oc.

Cite Pasal Ini: Setianingsih, E., Budiwiyono, I., Hendrianingtyas, M. 2020. Perbedaan petanda osteoporosis dan inflamasi pada pasien diabetes melitus tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. *Intisari Sains Medis* 11(2): 511-516. DOI: 10.15562/ism.v11i2.648

¹Residen Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro

²Staf Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro

*Correspondence to:
Emi Setianingsih, Residen Patologi
Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
dr.emilovely@gmail.com

Diterima: 19-10-2019
Disetujui: 09-07-2020
Diterbitkan: 01-08-2020

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah (hiperglikemia) yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, atau kedua-duanya.^{1,2} Keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan dapat menimbulkan

komplikasi lebih lanjut pada pasien DM.^{1,2,3} Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 melaporkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) bahwa prevalensi DM di Indonesia rerata meningkat menjadi 2% diseluruh daerah Indonesia.⁴

Prevalensi DM terbanyak saat ini yaitu diabetes melitus tipe 2 (DMT2) atau *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) atau diabetes dengan onset dewasa, meliputi 90 – 95% dari semua diabetes.⁵ Diabetes melitus tipe 2 yang diakibatkan oleh kondisi defisiensi insulin relatif, memerlukan pemantauan kontrol glikemik yang teratur. Kondisi hiperglikemi yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan pada sistem tubuh dan menimbulkan komplikasi diantaranya meliputi makrovaskular dan mikrovaskular, maka penting dilakukan pemantauan kadar glukosa pada DMT2 yang optimal.⁶

Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan untuk pemantauan DMT2. HbA1c juga merupakan pemeriksaan tunggal yang baik untuk menilai resiko terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tingginya kadar gula darah. Nilai HbA1c yang menjadi sasaran pengendalian DM sesuai rekomendasi adalah < 7%, semakin tinggi nilai HbA1c maka semakin tinggi pula resiko komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular pada DM.^{3,4,7,8} *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan bahwa kadar HbA1c dinyatakan terkontrol apabila berada < 7% dan tidak terkontrol jika > 7%.⁸

Komplikasi kronis DMT2 berupa penurunan kualitas tulang, hilangnya kekuatan tulang, peningkatan risiko fraktur dan gangguan penyembuhan tulang masih terus dipelajari.^{9,10} Penurunan kualitas tulang ditentukan oleh empat faktor penting yaitu densitas tulang (*bone density*), ukuran tulang, pergantian tulang (*bone turnover*) dan geometri tulang (mikroarsitektur).¹¹ Osteokalsin (*Osteocalcin/Oc*) atau *bone-GLA-protein* (BGP) merupakan protein non kolagen dalam matriks tulang, yang berperan penting dalam proses mineralisasi dan *bone turnover*. Pemeriksaan Oc sering dipakai sebagai petanda awal untuk menilai proses pembentukan tulang cukup akurat. Metode pemeriksaan Oc adalah *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).¹²

Penelitian Öztürk *et al.* menunjukkan proses peradangan berperan penting dalam remodeling tulang dan patogenesis osteoporosis. Mereka melaporkan ada korelasi antara *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) dan skor osteoporosis (lebih tinggi pada pasien osteoporosis).¹³ Pemeriksaan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) atau rasio limfosit netrofil adalah petanda inflamasi sederhana, tidak invasif, murah dan dapat diandalkan.¹⁴ Inflamasi pada DMT2 yang bersifat subklinis berperan terhadap progresivitas dan komplikasi kronik osteoporosis pada DMT2.¹⁵

Hubungan antara kontrol glikemik dan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien diabetes

tipe 2 telah disimpulkan dalam penelitian oleh Oh *et al* (2016) dan Demirtas *et al.* (2015) Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai petanda regulasi dan komplikasi diabetes selama terapi, dimana peningkatan kontrol glikemik HbA1c yang buruk pada pasien DMT2 juga dapat meningkatkan nilai NLR.^{15,16,17} Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan perbedaan petanda osteoporosis *N-Mid Oc* dan inflamasi NLR antara pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*). Waktu penelitian dikerjakan pada bulan Juni - Juli 2019. Sampel penelitian adalah penderita dengan riwayat DMT2 dan memeriksakan diri di RS Nasional Diponegoro Semarang yang dipilih secara non random, yang bersedia ikut dalam penelitian ini dan menandatangani *informed consent* serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusif. Pengambilan subjek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*, Sampel diambil sampai memenuhi jumlah sampel minimal Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu individu DMT2 yang terkontrol dan tidak terkontrol. Kelompok kontrol berdasarkan kadar HbA1c, pasien DMT2 dengan HbA1c < 7% termasuk kedalam kelompok DMT2 terkontrol, sedangkan pasien DMT2 dengan HbA1c > 7% termasuk kedalam kelompok pasien DMT2 tidak terkontrol.

Sampel penelitian ini adalah sebagian atau mewakili populasi yang diteliti yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusif. Kriteria inklusi dalam penelitian ini (1) Penderita DMT2, (2) suhu tubuh normal (suhu 36,5-37,2°C), (3) kadar ureum normal, (4) kadar SGPT (*serum glutamic pyruvic transaminase*) normal. Kriteria eksklusif dalam penelitian ini adalah (1) anemia, nilai normal hemoglobin untuk pria: 13,5 – 17,5 g/dl; wanita: 11,5 – 15,5 g/dl, (2) kelainan hematologi, (3) terapi kortikosteroid, (4) perokok dan peminum alkohol.

Pemeriksaan *N-Mid Oc* dilakukan di laboratorium GAKI (gangguan akibat kekurangan iodium) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, sedangkan pemeriksaan hematologi rutin dan HbA1c, dan dilakukan di laboratorium Rumah Sakit Nasional Diponegoro (RSND). Pemeriksaan HbA1c rujukan RSND yaitu Laboratorium Klinik Prodia Semarang.

Pemeriksaan NLR Hasil perhitungan manual perbandingan antara jumlah netrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut. Jumlah netrofil absolut dan jumlah limfosit absolut diperiksa menggunakan alat *hematology analyzer* dengan metode

perhitungan dan diferensiasi berdasarkan saluran optik atau *impedance*. Parameter HbA1c diperiksa dengan metode HPLC, sedangkan untuk pemeriksaan *N-Mid Osteocalcin* menggunakan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)*.

Analisis data

Data yang dikumpulkan meliputi wawancara, pemeriksaan laboratorium. Data yang terkumpul dilakukan *editing, coding*, dan dianalisis secara komputersasi. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Analisis univariat dilakukan terhadap masing-masing variabel untuk mengetahui karakteristik sampel. Analisis bivariat dilakukan untuk mencari perbedaan *N-Mid osteocalcin* dan NLR pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Data yang diperoleh sebelum dilakukan analisis perbedaan dilakukan terlebih dahulu uji normalitas data dengan uji *Shapiro-Wilk*. Data berdistribusi normal dilanjutkan uji beda dua kelompok tidak berpasangan (*independent t-test*). Apabila distribusi datanya tidak normal dilakukan transformasi data dan diolah dengan *Mann-Whitney U test*. Dianggap bermakna bila $p \leq 0,05$ dengan tingkat kepercayaan/*Confidence Interval (CI)* sebesar 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil skrining didapatkan 89 pasien yang terdiri dari 58 pasien DMT2 tidak terkontrol dan 31 DMT2 terkontrol. Dua puluh sembilan pasien DMT2 tidak terkontrol dan dua pasien DMT2 terkontrol memiliki kadar hemoglobin yang rendah sehingga dikeluarkan dari penelitian, sehingga didapatkan jumlah

pasien DMT2 terkontrol sebanyak 29 sampel dan 29 sampel untuk pasien DMT2 yang tidak terkontrol.

Data karakteristik subyek penelitian pada kedua kelompok digambarkan pada tabel 1. Hasil pada tabel 1 tampak jenis kelamin pada subyek penelitian pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol. Subyek penelitian DMT2 terkontrol terdiri laki – laki sebanyak 12 orang (41,4%) dan perempuan sebanyak 17 orang (58,6%). Jumlah subyek penelitian DMT2 tidak terkontrol pun sama dengan DMT2 terkontrol terdiri dari laki – laki sebanyak 12 orang (41,4%) dan perempuan sebanyak 17 orang (58,6%).

Rerata umur subyek penelitian pasien DMT2 terkontrol adalah $63,28 \pm 10,49$ tahun, sedangkan rerata umur subyek penelitian DMT2 tidak terkontrol adalah $55,90 \pm 12,04$ tahun. Umur subjek penelitian DMT2 terkontrol termuda berusia 34 tahun dan tertua 74 tahun, sedangkan DMT2 tidak terkontrol termuda berusia 37 tahun dan tertua 79 tahun.

Median IMT subyek penelitian pasien DMT2 terkontrol adalah $25,04 \text{ kg/m}^2$, sedangkan median IMT pasien DMT2 tidak terkontrol adalah $25,6 \text{ kg/m}^2$. Data karakteristik kedua kelompok DMT2 ini berdasarkan Departemen Kesehatan RI tergolong dengan berat badan yang gemuk untuk laki-laki (23-27 kg/m^2) dan untuk perempuan yaitu (25-27 kg/m^2).¹⁸ Median nilai hemoglobin (Hb) pasien DMT2 terkontrol dan Hb pasien DMT2 tidak terkontrol adalah 12,9 g/dl. Data karakteristik ini menunjukkan bahwa nilai Hemoglobin (Hb) keduanya masih dalam rujukan normal untuk pria (13,5-17,5 g/dl) dan untuk wanita yaitu (11,5-15,5 g/dl). Median leukosit pasien DMT2 terkontrol

Tabel 1 Data karakteristik subyek penelitian

Variabel	Kelompok				p
	Diabetes Melitus Terkontrol		Diabetes Melitus Tidak Terkontrol		
	Rerata \pm SB	Median (min; maks)	Rerata \pm SB	Median (min; maks)	
Demografis					
Umur (tahun)	63,28 \pm 10,49	55,9 (34 – 74)	55,90 \pm 12,04	60,5 (37 – 79)	0,016*
Jenis kelamin					
Laki-laki	12 (41,4%)		12 (41,4%)		
Perempuan	17 (58,6%)		17 (58,6%)		1,000
IMT (kg/m^2)	25,07 \pm 10,49	25,04 (18,13 – 35,09)	25,03 \pm 3,96	25,6 (16,23 – 31,97)	0,586
Hematologi					
Hb (gr/dL)	12,95 \pm 1,42	12,9 (11,5 – 16,00)	13,03 \pm 1,16	12,9 (11,5 – 15,60)	0,801
Leukosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6,90 \pm 1,41	6,70 (4,20 – 8,90)	8,01 \pm 2,05	7,70 (4,00 – 13,00)	0,020*
NLR	1,93 \pm 0,90	1,82 (0,64 – 3,94)	2,58 \pm 1,03	2,41 (1,08 – 6,46)	0,007*
<i>N-Mid Oc</i> (ng/ml)	17,36 \pm 7,78	16,17 (4,98 – 37,28)	12,04 \pm 7,20	12,29 (3,536 – 37,280)	0,004*

Keterangan: SB: simpang baku; min: minimum; maks: maksimum; p: uji normalitas data; * $p < 0,05$; IMT (Indeks Massa Tubuh); NLR (*neutrophil lymphocyte ratio*); *N-Mid Oc* (*N-mid osteocalcin*).

($6,70 \times 10^3/\mu\text{L}$) dan tidak terkontrol ($7,70 \times 10^3/\mu\text{L}$), nilai rujukan leukosit adalah ($3,6-11 \times 10^3/\mu\text{L}$) sehingga nilai leukosit dalam kedua kelompok masih dalam batas normal.

Kadar *N-mid osteocalcin* serum

Perbedaan kadar *N-mid osteocalcin* serum pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol seperti pada tabel 2. Data hasil *N-mid osteocalcin* walaupun sudah dilakukan tes uji normalitas transformasi data data tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$), sehingga dilakukan uji dengan uji *Mann Whitney*. Hasil analisis menunjukkan adanya perbedaan kadar *N-mid osteocalcin* pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol ($p = 0,004$).

Distribusi data kadar *N-mid osteocalcin* serum pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol tampak pada gambar 1.

Hasil penelitian ini menunjukkan kadar *N-mid osteocalcin* serum pada pasien DMT2 terkontrol lebih tinggi jika dibandingkan dengan DMT2 yang tidak terkontrol. Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p = 0,004$). Hal ini sesuai dengan hipotesis peneliti, dimana pada hipotesis disebutkan terdapat perbedaan antara *N-mid osteocalcin* serum pada pasien DMT2 terkontrol dan yang tidak terkontrol. *N-mid osteocalcin* pada sejumlah penelitian saja menunjukkan perbedaan antara pasien DM dengan kontrol non DM.^{10,19} Starup *et al.* tahun 2014 mengungkapkan bahwa Oc signifikan lebih rendah pada pasien DM, hal ini dikarenakan perubahan pada *bone turnover*.²⁰

Pasien DMT2 dengan *bone turnover* berkurang sering dihubungkan dengan risiko komplikasi fraktur dikarenakan keadaan resistensi insulin dan aktivitas fisik rendah, semuanya dapat berperan dalam perkembangan penyakit tulang pada diabetes. Hiperglikemia dapat secara langsung mempengaruhi osteoklas dan osteoblas selain

mempengaruhi osteosit. Efek hiperglikemia menghambat diferensiasi sel punca mesenkim menyebabkan hipermineralisasi dan gangguan resorpsi matriks mineral, yang dapat berkontribusi penyakit tulang pada pasien DMT2. Hiperglikemia memicu hipermineralisasi pada tulang yang menyebabkan kepadatan mineral tulang (BMD) tinggi dan berkurangnya bone turnover menyebabkan microcracks dan fraktur.^{20,21}

Beberapa penelitian tentang Oc berhubungan negatif dengan glukosa darah puasa, insulin puasa, HbA1c dan HOMA-IR.^{22,23-26} Penelitian ini menunjukkan bahwa pada DMT2 yang tidak terkontrol, kadar Oc serum menurun dapat disebabkan oleh peningkatan resistensi insulin dan peningkatan aktivitas enzim lisosom. Penurunan kadar penanda *turnover* tulang akibat penghambatan fungsi osteoblastik yang diinduksi oleh hiperglikemia. Konsentrasi serum Oc dapat bermanfaat untuk memantau tindak lanjut perubahan tulang pada diabetes mellitus tipe 2. Penelitian lain juga didapatkan tingginya kadar HbA1c telah dikaitkan dengan peningkatan risiko patah tulang pada pasien dengan diabetes.²⁰

Nilai *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR)

Perbedaan nilai *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol seperti tampak pada tabel 3.

Distribusi data *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol tampak pada gambar 2.

Hasil penelitian ini menunjukkan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) serum pada pasien DMT2 tidak terkontrol lebih tinggi jika dibandingkan dengan DMT2 terkontrol. Perbedaan ini bermakna secara statistik ($p = 0,007$). Hal ini sesuai dengan hipotesis peneliti, dimana pada hipotesis disebutkan terdapat perbedaan antara nilai *neutrophil*

Tabel 2 Perbedaan kadar *N-mid osteocalcin* serum pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol

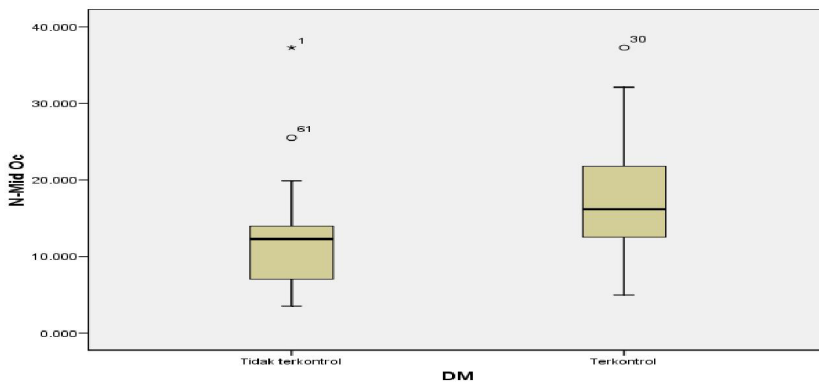
Kelompok	N	Kadar <i>N-mid osteocalcin</i> (ng/ml) Median (Min-Maks)	p
Pasien DMT2 terkontrol	29	16,17 (4,98 – 37,28)	0,004**
Pasien DMT2 tidak terkontrol	29	12,29 (3,54 – 37,28)	

Keterangan: * Signifikan ($p < 0,05$); † Mann Whitney

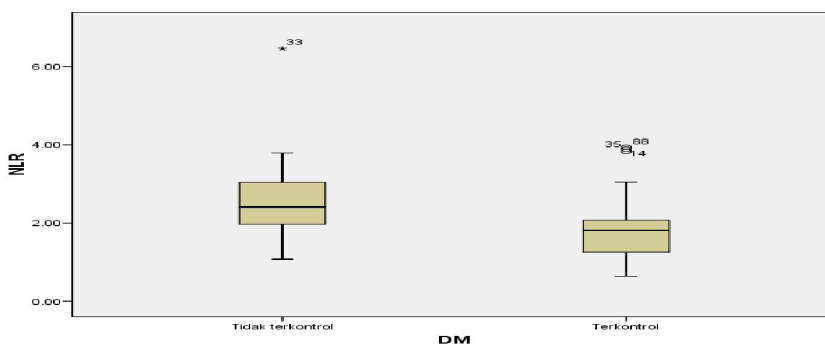
Tabel 3 Perbedaan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol

Kelompok	N	NLR Median (Min-Maks)	p
Pasien DMT2 terkontrol	29	1,82 (0,64 – 3,94)	0,007**
Pasien DMT2 tidak terkontrol	29	2,41 (1,08 – 6,46)	

Keterangan: * Signifikan ($p < 0,05$); † Mann Whitney



Gambar 1 Grafik *box plot* kadar *N-Mid osteocalcin (N-Mid O)* serum dalam satuan ng/ml pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol



Gambar 2 Grafik *boxplot* *neutrophil lymphocyte ratio (NLR)* serum pada pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol

lymphocyte ratio (NLR) pada pasien DMT2 tidak terkontrol dan terkontrol.

Kontrol glikemik HbA1c bisa digunakan sebagai petanda faktor risiko komplikasi mikro dan makrovaskular pada diabetes, kontrol glikemik yang baik bisa memprediksi inflamasi dan komplikasi terkait diabetes yang sedang berlangsung.¹⁴ Penelitian ini menunjukkan NLR pada pasien tidak terkontrol lebih tinggi, hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Shiny *et al.* dan Lou *et al.*, NLR berperan pada intoleransi glukosa dan resistensi insulin pada pasien diabetes tipe 2.^{15,27} Penelitian serupa juga dikemukakan oleh Demirtas *et al.* menunjukkan hubungan antara kontrol glikemik dan indeks hematologi pada pasien diabetes tipe 2 dan menyimpulkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai penanda regulasi dan komplikasi diabetes selama masa tindak lanjut pasien diabetes.¹⁷ Pasien diabetes terkait komplikasi mikrovaskular menunjukkan NLR memiliki penanda prediktif yang dapat diandalkan dari nefropati diabetik tahap awal, retinopati dan ulkus kaki diabetik. Peningkatan NLR adalah prediktor kejadian kardiovaskular utama pada pasien DMT2.²²

Penelitian ini menunjukkan bahwa NLR bukan penanda inflamasi saja tetapi NLR membantu

menilai tingkat kontrol glikemik untuk memprediksi bahwa pasien dengan diabetes kontrol buruk kemungkinan akan mengalami komplikasi yang progresif di masa depan. Hiperglikemia dengan kontrol glikemik yang buruk akan meningkatkan faktor inflamasi berkaitan dengan peningkatan IL-6, IL-18 dan TNF- α , yang efeknya merusak vaskular. Hiperglikemia juga meningkatkan pembentukan ROS menyebabkan aktivasi faktor transkripsi, faktor pertumbuhan dan mediator sekunder. Melalui cedera jaringan secara langsung atau aktivasi mediator sekunder ini, akan memicu stress oksidatif dan kerusakan jaringan.²⁸

Penelitian ini tidak membedakan jenis kelamin dan faktor – faktor yang dapat mempengaruhi keadaan osteoporosis sebelum penelitian (diet, lamanya terdiagnosisnya DMT2, riwayat penggunaan terapi, riwayat defisiensi estrogen, vitamin D dan kadar kalsium serta aktifitas fisik subyek penelitian). Jenis kelamin pria memiliki tulang yang lebih tebal dan besar, begitu pula usia bisa mempengaruhi massa tulang terkait usia secara bertahap dan berkelanjutan. Lamanya terdiagnosis DMT2 dan kontrol glikemik pasien sebelum ikut penelitian akan mempengaruhi hasil pemeriksaan *N-Mid Oc*. Hiperglikemia yang berkepanjangan akan mempengaruhi kadar AGE's dan ROS, hal ini akan mempengaruhi *bone turnover* dan *bone mineralisation*.

SIMPULAN DAN SARAN

Sebagai kesimpulan, penelitian kami menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna *N-Mid Oc* dan *NLR* antara pasien DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol. Penelitian ini bersifat *cross sectional* Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan populasi DMT2 sesuai dengan pengelompokan usia dan jenis kelamin yang sama. Pengelompokan pasien berdasarkan waktu terdiagnosis dan terapi pengobatan yang sama perlu dipertimbangkan.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian dilakukan setelah mendapat *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan No.274/EC/KEPK/FKUNDIP/VII/2019 tanggal 1 Juli 2019.

KONFLIK KEPENTINGAN

Peneliti menyatakan tidak terdapat suatu konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapat dana hibah dari pemerintah ataupun sector swasta lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K. MS, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Pusat Penerbit Ilmu Penyakit Dalam; 2014.
2. Hadisaputro S, Setyawan H. Epidemiologi dan faktor-faktor risiko terjadinya diabetes mellitus tipe 2. Semarang: Penerbit Universitas Diponegoro; 2007: p.133-54.
3. Rudijanto A, Yuwono A, Shahab A, Manaf A, Pramono B. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2015.
4. Badan penelitian dan pengembangan kesehatan kementerian kesehatan RI. Riset kesehatan dasar. Jakarta: 2013.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Standar of Medical Care In Diabetes 2018;41:562-9.
6. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed; 2017.
7. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Geneva; 2011.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes melitus. Diabetes Care. 2012;35:64-71.
9. Carlos M, Luyten FP, Bart VS, Greet K, Katleen V. The impact of type 2 diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;6:1-17.
10. Starup LJ. Diabetes mellitus biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and Bone. Front Endocrinol (Lausanne). 2013;4:1-17.
11. Priyana A. Peran pertanda tulang dalam serum pada tatalaksana osteoporosis. Univ med. 2007;26:152-9.
12. Halimah E, Rositawati W, Pratiwi I. N-MID *Osteocalcin* (N-MID Oc) dan β -Crosslaps (β -CTx) sebagai penanda biokimia Bone Turn Over pada wanita menopause. IJCP. 2016;5:67-74.
13. Öztürk ZA. Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people. Arch Gerontol Geriatr. 2013;57:81-5.
14. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients. Pak J Med Sci. 2017;33:1366-70.
15. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. BMC Endocr Disord. 2015;15:9.
16. Oh Y, Kwon GC, Koo SH, Kim J. Association between glycemic control and hematological indices in type 2 diabetic patients. Lab Med Online. 2016;6:134-9.
17. Demirtas L, Degirmenci H, Akbas EM, Ozcicek A, Timuroglu A, Gurel A, et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. Int J Clin Exp Med. 2015;8:11420-7.
18. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in south korea. Med (Baltimore). 2018;97:26-31.
19. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Hasil utama riset kesehatan dasar 2018. Jakarta: Kemenkes; 2018.
20. Starup-Linde J, Hygum K, Langdahl BL. Skeletal fragility in type 2 diabetes mellitus. Endocrinol Metab (Seoul). 2018;33(3):339-51.
21. Salindeho A., Mulyadi, Rottie J. Pengaruh senam diabetes mellitus terhadap kadar gula darah penderita diabetes melitus tipe 2 di sanggar senam persadia kabupaten gorontalo. 2016;4:12-18.
22. Wang Q, zhang B, Xu Y, Xu H, Zhang N. The Relationship between serum osteocalcin concentration and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. J Endocrinology. 2013;2:1-7.
23. Räkel, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. J Diabet. 2008;22:193-205.
24. Kindblom JM, Ohlsson C., Ljunggren O.. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. J Bone and Mineral Research. 2009;21:785-91.
25. Im JA, Yu BP, Jeon JY, KimSH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. Clinica Chimica Acta. 2008;22:66-9.
26. Yeap BB, Chubb SAP. Reduced serum total osteocalcin is associated with metabolic syndrome in older men via waist circumference, hyperglycemia, and triglyceride levels. J Endocrinology. 2010;12:265-72.
27. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. Diabetes Tech Ada. 2014;12:524-30.
28. Roy B. Biomolecular basis of the role of diabetes mellitus in osteoporosis and bone fractures. W J Diabetes. 2013;12:101-13.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution