

## Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan nilai HbA1c sebagai prediktor amputasi pada pasien kaki diabetik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia



Nyoman Maharmaya<sup>1\*</sup>, Ketut Putu Yasa<sup>2</sup>, I Gde Raka Widiana<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Amputation is a management that is needed in cases of diabetic foot but is still challenging to predict. In diabetic foot infections, there can be a disturbance in the balance of inflammatory mediators as a cause of tissue damage. Inflammation is assessed by the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR), and the HbA1c value is associated with an increased risk of amputation. Wagner's classification describes the extent and weight of diabetic foot ulcers.

**Methods:** This study is a predictive diagnostic test on diabetic foot patients who meet the inclusion criteria. Consecutive sampling was conducted from medical records of Sanglah Hospital Denpasar patients from 2017 to 2019. NLR and HbA1c records were taken from the examination before receiving the medical intervention. An analysis using a 2x2 table is used to determine sensitivity and specificity, and a ROC curve analysis to determine the cut-off point with the best sensitivity and specificity. Data were analyzed using

SPSS version 20 for Windows.

**Results:** A total of 82 patients met the inclusion criteria with an average age of 57 (46-69) years. There was 43 (52.4%) male and 39 (47.6%) females enrolled in this study. Most diabetic foot samples with Wagner III degree 35 (42.7%) and Wagner IV 34 (41.5%). A total of 31 (37.8%) patients underwent amputation. The ROC analysis showed an NLR cut-off point of 13.67 (AUC=0.617; p=0.078) with a sensitivity of 54.8% and specificity of 66.7%. ROC HbA1c analysis showed a cut-off point of 9.5% (AUC=0.455) with a sensitivity of 45.2% and specificity of 47.1%. Secondary data and operating reliability are limitations in this study, and it makes a lower sensitivity.

**Conclusion:** The results of this study indicate that the Neutrophil-Lymphocyte Ratio (RNL) and the HbA1c value can be used as predictors of amputation in diabetic foot patients at Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia.

**Keywords:** Diabetic Foot, Neutrophil Lymphocyte Ratio, HbA1c, Wagner, Predictive Diagnostic Test.

**Cite This Article:** Maharyana, N., Yasa, K.P., Widiana, I.G. 2020. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan nilai HbA1c sebagai prediktor amputasi pada pasien kaki diabetik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1416-1421. DOI: [10.15562/ism.v11i3.813](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.813)

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

<sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

\*Korespondensi:

Nyoman Maharmaya;  
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;  
[romansa2002@gmail.com](mailto:romansa2002@gmail.com)

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Amputasi merupakan penatalaksanaan yang diperlukan pada kasus kaki diabetik, namun masih sulit untuk diprediksi. Pada infeksi kaki diabetik dapat terjadi gangguan keseimbangan mediator inflamasi sebagai penyebab kerusakan jaringan. Inflamasi dinilai dari Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dan nilai HbA1c dihubungkan dengan meningkatnya resiko amputasi. Klasifikasi Wagner menggambarkan derajat luas dan berat ulkus kaki diabetik.

**Metode:** Penelitian ini adalah uji diagnostik prediktif pada pasien kaki diabetik yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan sampel dari rekam medis pasien RSUP Sanglah Denpasar secara konsekutif dari tahun 2017 sampai 2019. Pencatatan NLR dan HbA1c diambil dari pemeriksaan sebelum mendapatkan intervensi medis. Kemudian dilakukan analisa menggunakan tabel 2x2 untuk menentukan sensitivitas dan spesifisitas, serta analisa kurva ROC untuk menentukan *cut-off point* dengan sensitivitas dan spesifisitas

terbaik. Data dianalisis dengan SPSS versi 20 untuk Windows.

**Hasil:** Sebanyak 82 pasien memenuhi kriteria inklusi dengan rata-rata umur 57 (46-69) tahun. Terdapat 43 (52,4%) laki-laki dan 39 (47,6%) perempuan dalam penelitian ini. Sebagian besar sampel kaki diabetik dengan derajat wagner III 35 (42,7%) dan wagner IV 34 (41,5%). Sebanyak 31 (37,8%) pasien menjalani amputasi. Dari analisa ROC menunjukkan *cut-off point* RNL sebesar 13,67 (AUC=0,617; p=0,078) dengan sensitivitas 54,8% dan spesifisitas 66,7%. Analisa ROC HbA1c menunjukkan *cut-off point* sebesar 9,5% (AUC=0,455) dengan sensitivitas 45,2% dan spesifisitas 47,1%. Data sekunder dan reliabilitas operasi menjadi keterbatasan dalam penelitian ini, sehingga sensitivitasnya rendah

**Kesimpulan:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan nilai HbA1c dapat dipergunakan sebagai prediktor amputasi pada pasien kaki diabetik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

**Kata kunci:** Kaki Diabetes, Rasio Neutrofil Limfosit, HbA1c, Wagner, Uji Diagnostik Prediktif.

**Sitasi Artikel ini:** Maharyana, N., Yasa, K.P., Widiana, I.G. 2020. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan nilai HbA1c sebagai prediktor amputasi pada pasien kaki diabetik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 11(3): 1416-1421. DOI: [10.15562/ism.v11i3.813](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.813)

## PENDAHULUAN

Amputasi umumnya merupakan titik akhir dari sebuah karakteristik dari kumpulan kejadian seperti: luka pada kaki, biasanya akibat konsekuensi dari neuropati perifer, yang terinfeksi dan tidak berespon terhadap pengobatan.<sup>1</sup> Amputasi pada kaki diabetik diindikasikan bila terdapat neuropati diabetik, penyakit pembuluh darah, deformitas ulseratif dan infeksi yang menyebabkan nekrosis jaringan lunak, osteomyelitis, sepsis, atau nyeri.<sup>1</sup> Hampir 14 – 24% pasien dengan ulkus diabetik memerlukan amputasi, yang berarti bahwa setiap 30 detik ekstremitas bawah seseorang hilang karena diabetes.<sup>1</sup>

Komplikasi jangka panjang dari DM antara lain adalah ulkus kaki diabetik dan merupakan penyebab terjadinya amputasi pada pasien DM, dimana komplikasi lanjut dari ulkus diabetik adalah terjadinya infeksi.<sup>2</sup> Kebanyakan pasien datang berobat dalam fase lanjut, terlihat dari proporsi ulkus kaki diabetik Wagner 3-5 mencapai 74,6% dibandingkan dengan Wagner 1-2 yang hanya mencapai 25,45% kasus ulkus kaki diabetik yang dirawat dirumah sakit, dengan kecenderungan semakin tinggi derajat ulkus maka semakin besar risiko amputasi.<sup>2,3</sup> Keadaan ini sangat berkaitan dengan keterlambatan diagnosis dan konsultasi, penanganan yang tidak adekuat serta luasnya kerusakan jaringan.<sup>2-4</sup>

Rasio neutrofil-limfosit sering digunakan sebagai marker status inflamasi seperti pada keganasan, maupun juga dipergunakan sebagai prediktor amputasi pada kaki diabetik yang terinfeksi.<sup>5-7</sup> Pemeriksaan ini relatif mudah dikerjakan dengan harga yang murah dan mudah tersedia. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa rasio neutrofil terhadap limfosit dapat dipergunakan sebagai prediktor amputasi kaki diabetik yang terinfeksi selain prediktor yang telah dipakai sebelumnya seperti *C-Reactive Protein* (CRP) dan prokalsitonin, dimana memiliki beberapa kelemahan seperti waktu pemeriksaan, pengaruh pemberian antibiotik, adanya disfungsi sistem imun pada penderita diabetes, dan selain itu harganya jauh lebih mahal.<sup>7,8</sup>

Pengukuran HbA1C berguna untuk memprediksi risiko komplikasi mikro dan makrovaskuler, sehingga pemeriksaan HbA1C direkomendasikan penggunaannya secara luas.<sup>9</sup> Semakin tidak terkontrolnya kadar gula darah (HbA1C  $\geq$  6,5%) maka semakin tinggi angka komplikasi yang terjadi pada penderita ulkus diabetikum. Pada suatu penelitian yang menyatakan setiap 1% kenaikan HbA1c dihubungkan dengan meningkatnya resiko amputasi sebesar 26%. Sehingga dengan mengetahui kadar HbA1c, kita dapat memprediksi resiko kemungkinan amputasi

pada pasien tersebut.<sup>9</sup>

Kejadian infeksi pada umumnya diawali dari adanya ulkus yang merupakan tempat masuknya kuman baik yang berasal dari tempat lain hingga timbul infeksi dan selanjutnya dapat terjadi selulitis, osteomyelitis hingga infeksi yang meluas pada seluruh tungkai.<sup>10</sup> Adapun kuman penyebab infeksi telah dilaporkan oleh berbagai peneliti tidak hanya terdiri dari satu jenis koloni kuman, melainkan terdapat berbagai jenis kuman baik kuman aerob maupun kuman anaerob.<sup>10</sup> Anatomi kaki terbagi menjadi beberapa kompartemen yang rigid namun saling berhubungan, sehingga infeksi mudah menyebar antar kompartemen. Respons inflamasi akan meningkatkan tekanan kompartemen melebihi tekanan kapiler, menyebabkan nekrosis jaringan akibat iskemia. Tujuan penatalaksanaan pembedahan pada kaki diabetik adalah untuk mendrainase pus, meminimalkan nekrosis jaringan dengan dekompresi tekanan kompartemen pada kaki dan mengangkat jaringan terinfeksi.<sup>11</sup>

Penelitian tentang penggunaan rasio neutrofil-limfosit dan HbA1c sebagai prediktor amputasi kaki diabetik telah dilakukan oleh beberapa peneliti, oleh karena itu peneliti berminat melakukan penelitian serupa untuk mencari hubungan rasio neutrofil - limfosit dan nilai HbA1c sebagai prediktor amputasi kaki diabetik pada populasi yang berbeda khususnya DM tipe 2 dengan kaki diabetik. Berkaitan dengan hal tersebut maka penelitian ini bertujuan untuk menilai penggunaan rasio neutrofil - limfosit dan HbA1c sebagai prediktor amputasi pada pasien dengan kaki diabetik.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik prediktif dengan pendekatan Potong lintang (*cross sectional*) untuk menilai penggunaan rasio neutrophil - limfosit (RNL) dan nilai HbA1c sebagai prediktor amputasi pada 82 pasien kaki diabetik di RSUP Sanglah Denpasar secara retrospektif yang memenuhi kriteria eligibilitas untuk dijadikan sampel penelitian.

Sampel penelitian adalah rekam medis dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, diambil secara konsekutif (*Consecutive sampling*) sampai jumlah sampel terpenuhi, dari tahun 2017 sampai 2019 dengan diagnosis kaki diabetik yang menjalani operasi sesuai protokol BTKV di RSUP Sanglah Denpasar.

Adapun kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi: 1) laki-laki dan perempuan berusia diatas sama dengan 18 tahun; 2) Terdiagnosis dengan DM disertai kaki diabetik yang terinfeksi berdasarkan kriteria Wagner derajat 2,3,4,5; dan 3) Bersedia menjadi responden penelitian. Sedangkan

kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi: 1) Komorbiditas osteomyelitis; 2) Komorbiditas *peripheral arterial disease* (PAD); 3) Komorbiditas keganasan/kanker; 4) Perokok berat; 5) Penerima terapi steroid; dan 6) Rekam medis tidak lengkap.

Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) pada penelitian ini adalah perbandingan nilai neutrofil terhadap limfosit yang diperoleh dari pemeriksaan darah pasien kaki diabetik menggunakan *flow cytometry* dan dinyatakan dalam satuan numerik. Sedangkan Kadar HbA1c pada penelitian ini adalah konsentrasi hemoglobin terglukasi dari konsentrasi glukosa darah dan masa hidup eritrosit dimana dihitung berdasarkan persentase (%).

Analisis penelitian diawali dengan analisis deskriptif subyek penelitian untuk mengetahui karakteristik subyek penelitian. Kemudian dilakukan analisis uji diagnostik dengan menggunakan *Receiver Operating Characteristic* (ROC) sehingga didapatkan nilai *Area Under Curve*

(AUC) dan titik potong terbaik (*cut off point*) dari NLR dan HbA1c. Setelah itu dilakukan uji diagnostik dengan perhitungan tabel 2x2 untuk mendapatkan sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, rasio kemungkinan positif dan rasio kemungkinan negatif. Data dianalisis dengan piranti lunak SPSS versi 20 untuk Windows.

## HASIL PENELITIAN

Dalam penelitian ini direkrut 82 orang sampel dengan rincian 43 orang (52,4%) laki-laki dan 39 orang (47,6%) perempuan. Rerata usia sampel adalah 57,17 tahun dengan standar deviasi  $\pm 11,83$  tahun. Sebagian besar sampel menderita kaki diabetik dengan derajat keparahan Wagner III dan IV, masing-masing diderita oleh 35 orang (42,7%) dan 34 orang (41,5%). Sebagian kecil sampel menderita kaki diabetik Wagner I, II, dan V, dengan masing-masing diderita oleh 2 orang (2,4%), 8 orang (9,8%) dan 3 orang (3,7%) (Tabel 1).

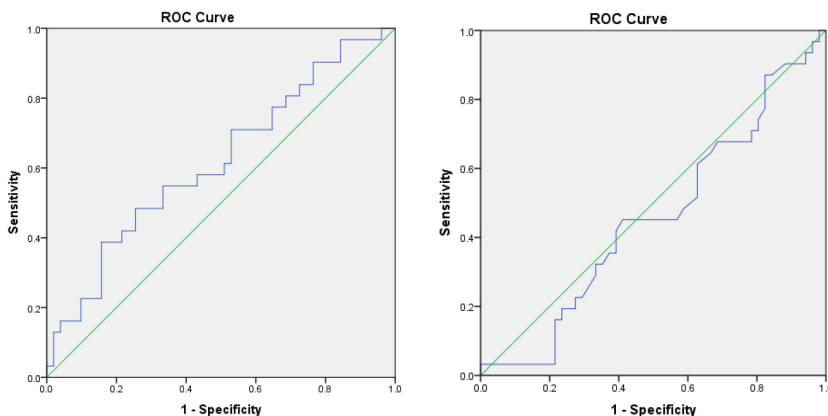
Hasil pemeriksaan penunjang menemukan rerata leukosit sebesar  $22,24 \pm 9,86 \times 10^3$  sel/mL (Tabel 1). Pada hitung diferensial ditemukan rerata neutrofil sebesar  $19,04 \pm 9,68 \times 10^3$  sel/mL dan rerata limfosit sebesar  $1,71 \pm 0,81 \times 10^3$  sel/mL. Hasil hitung rerata nilai rasio neutrofil-limfosit (RNL) sebesar  $14,32 \pm 11,35$  (Tabel 1). Sementara itu, rerata nilai HbA1c ditemukan sebesar  $9,85 \pm 2,94\%$ . Dari 82 orang sampel, 51 orang (62,2%) menjalani tindakan operasi non-amputasi sementara 31 orang (37,8%) menjalani amputasi (Tabel 1).

Selanjutnya dilakukan analisa ROC untuk menilai model prediksi tindakan amputasi berdasarkan nilai RNL. Hasilnya dapat dilihat pada Gambar 1. Analisa ROC menemukan model dengan *area under curve* (AUC) sebesar 0,617 (95% IK=0,490–0,743) dan nilai p sebesar 0,078 (Gambar 1). Nilai potong RNL yang optimal untuk memprediksi amputasi ditemukan sebesar 13,67 (Gambar 1). Sampel dengan nilai RNL sama dengan, atau lebih besar dari, 13,67 diprediksi memerlukan tindakan amputasi dengan sensitivitas sebesar 54,8% dan spesifisitas sebesar 66,7% (Gambar 1).

Sementara itu, analisa ROC untuk nilai HbA1c menemukan tidak adanya asosiasi signifikan antara kadar HbA1c sebagai prediktor amputasi pada pasien kaki diabetes. Nilai *area under curve* untuk nilai HbA1c ditemukan sebesar 0,455 (95%IK=0,327–0,583) (Gambar 1). Sebagaimana diketahui, interval kepercayaan yang berpotongan dengan nilai 0,500 untuk *area under curve* pada analisa ROC berarti asosiasi tidak signifikan. Adapun nilai potong optimal untuk prediksi amputasi pada pasien kaki diabetes adalah 9,5% dengan sensitivitas 45,2% dan spesifisitas 47,1%

**Tabel 1.** Karakteristik dasar sampel penelitian

Variabel	Responden (N=82)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	43 (52,4)
Perempuan	39 (47,6)
Usia (Tahun) (rerata $\pm$ SB)	57,17 $\pm$ 11,83
Tindakan operasi, n (%)	
Non-amputatum	51 (62,2)
Amputasi	31 (37,8)
Derajat keparahan, n (%)	
Wagner I	2 (2,4)
Wagner II	8 (9,8)
Wagner III	35 (42,7)
Wagner IV	34 (41,5)
Wagner V	3 (3,7)
HbA1c (%) (rerata $\pm$ SB)	9,85 $\pm$ 2,94
Leukosit ( $10^3$ sel/mL) (rerata $\pm$ SB)	22,24 $\pm$ 9,86
Neutrofil ( $10^3$ sel/mL) (rerata $\pm$ SB)	19,04 $\pm$ 9,68
Limfosit ( $10^3$ sel/mL) (rerata $\pm$ SB)	1,71 $\pm$ 0,81
Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) (rerata $\pm$ SB)	14,32 $\pm$ 11,35



**Gambar 1.** Kurva ROC antara nilai RNL (kiri) dan HbA1c (kanan) sebagai prediktor amputasi.

**Tabel 2. Diagnostik rasio neutrofil-limfosit (RNL) dan tindakan amputasi**

Parameter	Amputasi (N=31)	Non-Amputasi (N=51)	Jumlah (N=82)
RNL $\geq$ 13,665	17	17	34
RNL < 13,665	14	34	48

Sensitivitas =  $17/(17+14) = 54,84\%$ Spesifisitas =  $34/(34+17) = 66,67\%$ Akurasi =  $(17 + 34)/(17+17+14+34) = 62,20\%$ PPV =  $17/(17+17) = 50,00\%$ NPV =  $34/(14+34) = 70,83\%$ **Tabel 3. Diagnostik HbA1c dan tindakan amputasi**

Parameter	Amputasi (N=31)	Non-Amputasi (N=51)	Jumlah (N=82)
HbA1c $\geq$ 9,5%	14	27	41
HbA1c < 9,5%	17	24	41

Sensitivitas =  $14/(14+17) = 45,16\%$ Spesifisitas =  $22/(24+27) = 47,06\%$ Akurasi =  $(14 + 24)/(14+27+17+24) = 46,34\%$ PPV =  $14/(14+29) = 34,15\%$ NPV =  $24/(24+17) = 58,54\%$ 

(Gambar 1).

Kategorisasi sampel berdasarkan nilai potong RNL sebesar 13,67 dari hasil analisa ROC menemukan 48 orang (58,5%) dengan nilai RNL kurang dari 13,67 dan 34 orang (41,5%) dengan nilai RNL lebih dari atau sama dengan 13,67 (Tabel 2). Kategorisasi sampel berdasarkan nilai HbA1c dengan nilai median, yaitu sebesar 9,5%, menemukan 41 orang (50,0%) dengan nilai HbA1c kurang dari median dan 41 orang (50,0%) dengan nilai HbA1c lebih dari atau sama dengan median (Tabel 2). Sementara itu, rekatégorisasi dikotomi sampel berdasarkan derajat Wagner menemukan 10 orang (12,2%) dengan ulkus diabetikum ringan, yaitu Wagner I dan II. Selebihnya, yaitu sebanyak 72 orang (87,8%) menderita ulkus diabetikum berat, yaitu Wagner III, IV, dan V (Tabel 2).

Analisa tabel diagnostik, sebagaimana terlihat dalam Tabel 3, menemukan sensitivitas dan spesifisitas yang sesuai dengan yang ditemukan oleh analisa ROC yakni sensitivitas 54,84% dan spesifisitas 66,67%. Lebih lanjut lagi, analisa tabel diagnostik menemukan nilai *positive predictive value* (PPV) dan *negative predictive value* (NPV) masing-masing sebesar 50,00% dan 70,83% (Tabel 3). Secara umum, penggunaan nilai RNL dengan nilai potong lebih besar atau sama dengan 13,665 untuk memprediksi tindakan amputasi memiliki tingkat akurasi sebesar 62,20% (Tabel 3).

Sementara itu, analisa tabel diagnostik untuk HbA1c menemukan bahwa kemampuan diagnostic HbA1c untuk memprediksi amputasi pada pasien kaki diabetes lebih rendah dari peluang acak. Nilai sensitivitas dan spesifisitas HbA1c dengan nilai potong 9,5% untuk memprediksi amputasi

ditemukan sebesar 45,16% dan 47,06%, masing-masing (Tabel 3). Nilai *positive* dan *negative predictive value* masing-masing ditemukan sebesar 34,15% dan 58,54% dan akurasi keseluruhan ditemukan sebesar 46,34% (Tabel 3).

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menemukan sebaran jenis kelamin pada pasien kaki diabetik yang menjalani tindakan operatif, baik debridemen maupun amputasi, di RSUP Sanglah, Denpasar tersebar secara hampir merata antara laki-laki dan perempuan. Sebaran ini berbeda dengan penelitian-penelitian lain di Turki yang menemukan proporsi laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan.<sup>12</sup> Penelitian lainnya oleh Yapici O et al., menemukan sebaran jenis kelamin laki-laki mencapai 75%.<sup>13</sup> Hasil yang sama juga ditemukan oleh Demirdal T dan Sen P dimana sebaran jenis kelamin laki-laki mencapai 70% dari total sampel.<sup>14</sup>

Perbedaan juga ditemukan dalam sebaran usia. Dalam penelitian ini ditemukan rerata usia pasien adalah  $57,17 \pm 11,83$  tahun. Rerata usia sampel dalam penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan yang ditemukan oleh Tasoglu I dan Yapici O et al., sebelumnya.<sup>12,13</sup> Sebaran usia yang lebih mendekati temuan dalam penelitian ini ditemukan oleh Demirdal T dan Sen P yang menemukan rerata usia sebesar  $59,5 \pm 11,1$  tahun.<sup>14</sup>

Walaupun ditemukan perbedaan proporsi laki-laki dan rerata usia, secara garis besar terdapat kesamaan yang umum antara populasi penelitian ini dibandingkan penelitian-penelitian sebelumnya. Sampel memiliki kecenderungan didominasi mayoritas laki-laki. Sementara itu, usia sampel didominasi populasi lanjut usia dengan rata-rata usia sampel lebih dari 50 tahun dan mendekati 60 tahun.

Perbedaan juga ditemukan dalam sebaran hasil-laboratorium, seperti hitung sel darah putih, neutrofil, limfosit, kadar HbA1c, maupun nilai RNL. Hasil laboratorium hematologis pada penelitian ini menunjukkan terdapat infeksi dengan radang akut disertai dengan kadar glikasi hemoglobin yang tinggi pada rata-rata populasi sampel dalam penelitian ini. Jika dibandingkan dengan penelitian serupa lainnya, ditemukan beberapa perbedaan. Studi oleh Tasoglu I menemukan rata-rata hitung sel darah putih sebesar  $9 \times 10^3$  sel/mL, neutrofil sebesar  $5,9 \times 10^3$  sel/mL, dan limfosit sebesar  $2 \times 10^3$  sel/mL dengan rata-rata nilai RNL sebesar 2,7.<sup>12</sup> Perbedaan juga ditemukan dengan penelitian Yapici O et al., yang menemukan rata-rata nilai RNL sebesar  $6,0 \pm 2,8$ .<sup>13</sup> Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa rata-rata populasi sampel dalam masing-masing penelitian sebelumnya tidak mengalami radang

akut. Hasil yang lebih mendekati temuan dalam penelitian ini ditemukan oleh Demirdal T dan Sen P yang menemukan nilai hitung sel darah putih, neutrofil, dan limfosit masing-masing sebesar  $13,6 \times 10^3$  sel/mL,  $11,1 \times 10^3$  sel/mL, dan  $1,8 \times 10^3$  sel/mL.<sup>14</sup> Peningkatan nilai sel darah putih yang didominasi neutrofil menunjukkan radang akut pada rata-rata populasi penelitian, serupa dengan yang ditemukan dalam penelitian ini. Sementara itu, kadar HbA1c dalam berbagai penelitian ditemukan lebih serupa dengan temuan dalam penelitian ini dengan kadar HbA1c sekitar 9%.<sup>12-14</sup>

Pada analisa ROC untuk menilai kemampuan nilai RNL sebagai prediktor luaran amputasi pada penderita kaki diabetik, penelitian ini menemukan nilai *area under curve* (AUC) sebesar 0,617 (IK95% 0,490 – 0,743) dan nilai p sebesar 0,078. Akan tetapi, asosiasi ini tidak signifikan secara statistik dengan nilai p untuk model prediksi ini sebesar 0,078, lebih dari 0,05. Terlepas dari itu, model prediksi amputasi dengan nilai RNL dalam penelitian ini mendekati signifikansi statistik dan kemungkinan dipengaruhi besarnya variasi nilai RNL pada populasi sampel. Adapun titik potong optimal untuk memprediksi luaran amputasi dalam penelitian ini ditemukan sebesar 13,67.

Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya dimana studi yang dilakukann oleh Arican G et al., menemukan nilai RNL mampu memprediksi luaran amputasi mayor dengan nilai AUC sebesar 0,864 dengan model yang signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ).<sup>15</sup> Penelitian lain di Tiongkok menemukan hasil serupa dengan nilai AUC sebesar 0,740.<sup>16</sup> Adapun titik potong optimal yang ditemukan dua penelitian sebelumnya berbeda dengan yang ditemukan penelitian ini, di mana kedua penelitian ini menemukan titik potong optimal yang lebih rendah. Studi oleh Arican G et al., menemukan titik potong optimal sebesar sama dengan atau lebih dari 6,73 dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 77% dan 76,5%.<sup>15</sup> Sementara itu, Luo H et al., menemukan titik potong optimal sebesar sama dengan atau lebih dari 3,8 dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 70,2% dan 71,7%.<sup>16</sup>

Adapun mengenai HbA1c yang ditemukan tidak terasosiasi sebagai prediktor amputasi pada pasien dengan kaki diabetes, temuan ini sesuai dengan beberapa temuan terdahulu. Penelitian oleh Ugwu E et al., menemukan walaupun terdapat perbedaan kadar HbA1c pada pasien kaki diabetes yang mengalami amputasi dan tidak, perbedaan ini tidak signifikan secara statistik.<sup>17</sup> Akan tetapi, hasil ini masih kontroversial. Penelitian lain oleh Usman K et al., menemukan sebaliknya bahwa HbA1c terasosiasi signifikan dan *dose-dependent* sebagai

prediktor amputasi pada penderita kaki diabetes. Hasil penelitian ini akan menjadi tambahan bukti dalam kontroversi ini.<sup>18</sup>

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan, sehingga menghasilkan sensitivitas RNL dan HbA1c yang rendah. Keterbatasan tersebut antara lain data yang diambil adalah data sekunder dari rekam medis. Selain itu data status pasien yang menolak untuk dilakukan tindakan amputasi tidak ditampilkan dengan lengkap sehingga menimbulkan bias seleksi pada penelitian ini.

Kemudian Faktor-faktor realibilitas tindakan operasi antara lain eligibilitas operasi, actual operasi (keputusan amputasi) dan potensial operasi pada penelitian ini juga belum jelas. Belum adanya indikator tindakan amputasi berdasarkan klasifikasi Wagner menyebabkan penelitian ini memiliki sensitivitas yang rendah.

## SIMPULAN

Hasil Uji diagnostik Rasio Neutrofil Limfosit dan HbA1c sebagai prediktor amputasi pada pasien kaki diabetik menunjukkan estimasi nilai yang negatif, dengan *Cut off point* RNL lebih dari sama dengan 13,665 dan *Cut off point* HbA1c adalah 9,5%. Nilai sensitifitas RNL dan HbA1c untuk memprediksi luaran amputasi pada pasien diabetik sebesar 54,84% dan 45,16%. Sedangkan nilai spesifisitas RNL dan HbA1c untuk memprediksi luaran amputasi pada pasien diabetik sebesar 66,67% dan 47,06%.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini

## PERSETUJUAN ETIK

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia dengan Nomor: 1074/UN14.2.2.VII.14/LT/2020.

## PENDANAAN

Tidak ada

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari tahap penyusunan kerangka konsep, pengambilan data, analisis data, hingga interpretasi data penelitian yang disusun dalam publikasi ilmiah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yekta Z, Pourali R, Nezhadrahim R, Ravanyar L, Ghasemi-Rad M. Clinical and behavioral factors associated with management outcome in hospitalized patients with diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:371-375.
2. van Baal JG. Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Clin Infect Dis.* 2004;39 Suppl 2:S123-S128.
3. Widatalla AH, Mahadi SE, Shawer MA, Elsayem HA, Ahmed ME. Implementation of diabetic foot ulcer classification system for research purposes to predict lower extremity amputation. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2009;29(1):1-5.
4. Walter R, Maggiorini M, Scherrer U, Contesse J, Reinhart WH. Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man. *Eur J Appl Physiol.* 2001;85(1-2):113-117.
5. Prabawa IPY, Bhargah A, Liwang F, Tandio DA, Tandio AL, Lestari AAW, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) as a Predictive Value of Hematological Markers in Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(3):863-868.
6. Wiranata S, Anjani IAW, Saputra IPGS, Sadvika IGAS, Prabawa IPY, Supadmanaba IG, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Stage Determination in Breast Cancer. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2020;8(B):1058-1063.
7. Kahraman C, Yumun G, Namdar ND, Cosgun S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcer. *Eur J Med Sci.* 2014;1(1):8-13.
8. Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, Gibbons G. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team. *J Vasc Surg.* 2010;52(3 Suppl):17S-22S.
9. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9-16.
10. Yesil S, Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Karabay O, Havitcioglu H, et al. Predictors of amputation in diabetics with foot ulcer: single center experience in a large Turkish cohort. *Hormones (Athens).* 2009;8(4):286-295.
11. Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, Constantinides GP, Zamorano RG, Athanasiou KA, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool. *Diabetes Care.* 2007;30(1):14-20.
12. Taşoğlu İ, Sert D, Colak N, Uzun A, Songur M, Ecevit A. Neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio predict the limb survival in critical limb ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(6):645-650.
13. Yapıcı O, Berk H, Öztoprak N, Seyman D, Tahmaz A, Merdin A. Can Ratio of Neutrophil-to-Lymphocyte Count and Erythrocyte Sedimentation Rate in Diabetic Foot Infection Predict Osteomyelitis and/or Amputation?. *Hematol Rep.* 2017;9(1):6981.
14. Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;144:118-125.
15. Arıcan G, Kahraman HÇ, Özmeriç A, İltar S, Alemdaroğlu KB. Monitoring the Prognosis of Diabetic Foot Ulcers: Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width. *Int J Low Extrem Wounds.* 2020;1534734620904819.
16. Luo H, Yuan D, Yang H, Yukui M, Yang Y, Xiong F, et al. Post-treatment neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts amputation in critical limb ischemia without operation. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(4):273-277.
17. Ugwu E, Adeleye O, Gezawa I, Okpe I, Enamino M, Ezeani I. Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study. *J Foot Ankle Res.* 2019;12:34.
18. Usman K, Kundi SK, Iftakhar M, Khattak TG. Glycosylated hemoglobin as predictor for lower extremity amputation in diabetic patients. *Gomal Journal of Medical Sciences.* 2017;15(1):16-20.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution