



Ghidza: Jurnal Gizi dan Kesehatan

Volume 8 No 1 (2024): 48-59

P-ISSN: 2615-2851 E-ISSN: 2622-7622

Published by Tadulako University

Journal homepage: <http://jurnal.fkm.untad.ac.id/index.php/ghidza/index>

DOI: <https://doi.org/10.22487/ghidza.v8i1.1213>

Rasio Platelet Limfosit (PLR) sebagai Penanda Risiko Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) Could Be A Predictor Biomarker of Cognitive Impairment in DMT2 Patients

Nurwapina Langga Wulaa^{1*}, Abdul Muis², Nadra Maricar², Rina Masadah³, Andi Weri Sompa¹, Husaini Umar⁴

Correspondensi e-mail: langgawulaanurwapina@gmail.com

¹ Medical Specialist Education Program Student, Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

³Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁴Departemen Interna, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ratio platelet limfosit (PLR) dengan fungsi kognitif pada pasien DMT2. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan desain cross-sectional. Populasi penelitian adalah penderita DMT2 yang datang ke Poli Rawat Jalan RSWS dan RS Jejaring Pendidikan yang telah didiagnosis DMT2 oleh dokter spesialis penyakit dalam sesuai kriteria PERKENI 2015. Adapun besar sampel penelitian ditetapkan sebanyak 41 pasien. Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Variabel Independen (Rasio platelet limfosit), Variabel Dependen (Gangguan kognitif), Variabel Antara (Proses inflamasi kronik), Variabel Perancu (Usia, jenis kelamin, Pendidikan, lama onset DMT2, komorbiditas), Variabel Kontrol (Stroke, Alzheimer, dementia lewy's body, epilepsy). Analisis data yaitu analisis bivariat menggunakan uji Pearson atau Rank Spearman untuk menilai koefisien R, dan analisis multivariate menggunakan analisis regresi linier berganda. Data diolah melalui program SPSS. Hasil penelitian yaitu korelasi negatif antara nilai PLR dengan fungsi kognitif pada pasien DMT2. Semakin tinggi nilai PLR maka akan fungsi kognitif semakin rendah. Kemudian, Pada tingkat domain fungsi kognitif terdapat korelasi negatif antara nilai PLR dengan domain fungsi eksekutif, visuospasial, dan memori pada pasien DMT2. Adapun nilai cut-off pada nilai PLR untuk mendiagnosis gangguan kognitif adalah 186,1 dengan sensitivity: 57,58% dan specificity: 87,50%. Kesimpulan yaitu PLR dapat menjadi penanda risiko terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien DMT2. Peningkatan nilai PLR dapat dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif pada pasien DMT2, terutama pada domain fungsi eksekutif, visuospasial, dan memori.

ABSTRACT

This study aims to determine the relationship between platelet lymphocyte ratio (PLR) and cognitive function in T2DM patients. This research uses an analytical observational research design with a cross-sectional design. The research population was T2DM sufferers who came to the RSWS Outpatient Clinic and Education Network Hospital who had been diagnosed with T2DM by a specialist in internal medicine according to the 2015 PERKENI criteria. The research sample size was set at 41 patients. The variables used in this study are: Independent Variable (Platelet

INFO ARTIKEL

ORIGINAL RESEARCH

Submitted: 04 04 2024

Accepted: 07 04 2024

Kata Kunci:

Rasio Platelet Limfosit (PLR), Fungsi Kognitif, Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2), Gangguan Fungsi Kognitif, Penanda Risiko

Copyright (c) 2024 Authors.

Akses artikel ini secara online



Quick Response Code



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International License.

Lymphocyte Ratio), *Dependent Variable (Cognitive Impairment)*, *Intermediate Variable (Chronic Inflammatory Process)*, *Confounding Variables (Age, Gender, Education, time of onset of T2DM, comorbidities)*, *Control Variables (Stroke, Alzheimer's, Lewy's body dementia, epilepsy)*. Data analysis is bivariate analysis using the Pearson or Spearman Rank test to assess the R coefficient, and multivariate analysis using multiple linear regression analysis. Data is processed through the SPSS program. The results of the research were a negative correlation between PLR values and cognitive function in T2DM patients. The higher the PLR value, the lower the cognitive function. Then, at the cognitive function domain level, there is a negative correlation between the PLR value and the executive, visuospatial and memory function domains in T2DM patients. The cut-off value for the PLR value for diagnosing cognitive disorders is 186.1 with sensitivity: 57.58% and specificity: 87.50%. The conclusion is that PLR can be a risk marker for impaired cognitive function in T2DM patients. Increased PLR values may be associated with decreased cognitive function in T2DM patients, especially in the domains of executive function, visuospatial, and memory.

Keywords: Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), Cognitive Function, Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Cognitive Impairment, Risk Marker

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemi persisten. Diketahui penyakit ini karena gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap perifer insulin, atau keduanya (Zheng et al., 2018). Menurut International Diabetes Federation (IDF), sekitar 415 juta orang berusia antara 20 - 79 tahun menderita diabetes melitus pada tahun 2015. DMT2 terbukti menjadi beban kesehatan masyarakat global karena jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 200 juta lagi pada tahun 2040. Peningkatan prevalensi terbesar diprediksikan terjadi pada daerah Asia, Timur tengah dan Afrika (International Diabetes Federation, 2021). Berdasarkan data RISKESDAS 2018, prevalensi penderita DMT2 di Indonesia mengalami peningkatan 1,6% bila dibandingkan pada tahun 2013 dengan jumlah perempuan lebih banyak dari laki-laki dan lebih banyak dialami pada umur dekade 4-6 (Kemenkes RI, 2019). Peningkatan prevalensi DMT2 terjadi karena perubahan gaya hidup sehat seperti jenis makanan dan berkurangnya aktivitas fisik (Galicia-Garcia et al., 2020).

DMT2 dapat mempengaruhi kognitif melalui gangguan pada pembuluh darah di otak. Glukosa darah tidak terkontrol menyebabkan efek toksik di otak. Adanya stress oksidatif dan akumulasi advanced glycation and products (AGEs) berpotensi pada kerusakan jaringan otak di hipokampus. Disfungsi mitokondria adalah salah satu alasan gangguan kognitif akibat diabetes. Selain itu, ekspresi sitokin proinflamasi di otak dalam kondisi diabetes dan ini memainkan peran penting dalam kerusakan neuron (Okaniawan & Agustini, 2021). Pencegahan perburukan gangguan kognisi dan demensia pada pasien DMT2 dapat dilakukan dengan cara deteksi dan intervensi dini dari gangguan kognisi yang terjadi (Biessels et al., 2014). Cara deteksi dini gangguan fungsi kognitif terbagi menjadi 3 kelompok, yaitu pemeriksaan biomarkerserum terkait komplikasi, perubahan metabolisme dan pencitraan fungsional neuron, serta pemeriksaan variasi genetik (Zhao et al., 2017). Disamping itu *low-grade chronic inflammatory responses* berperan terhadap patogenesis DMT2. Respon inflamasi dapat dinilai dengan penanda hematologi rutin sederhana.

Rasio platelet limfosit (PLR) adalah penanda peradangan sistemik yang banyak dipelajari (He et al., 2016; Kumarasamy et al., 2019). Biomarker peradangan dapat menunjukkan nilai prognostik serta menjadi penanda peradangan klasik (Balta & Ozturk, 2015). Rasio platelet limfosit (PLR) yang tinggi merupakan penanda inflamasi kronik yang terjadi pada pasien DMT2 (Kaban, 2020). Studi klinis telah menunjukkan bahwa pasien dengan DMT2 sering disertai dengan peningkatan konsentrasi berbagai faktor inflamasi dan penanda inflamasi yang dapat memprediksi terjadinya DMT2, serta menginduksi atau memperburuk diabetes. Peradangan telah dilaporkan berperan dalam patogenesis sebagai salah satu penyebab disfungsi kognitif atau demensia. Adanya hubungan peningkatan konsentrasi faktor inflamasi dan penanda inflamasi pada pasien DMT2 serta adanya gangguan fungsi mitokondria yang memperburuk kognitif pada pasien DMT2, sehingga diharapkan PLR dapat menjadi indikator. Mengingat bahwa masih terbatasnya studi tentang hubungan antara *ratio platelet limfosit* dan gangguan fungsi kognitif pada pasien DMT2 serta kemungkinan manfaat dari pemeriksaan ratio platelet limfosit pada pasien DMT2. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ratio platelet limfosit (PLR) dengan fungsi kognitif pada pasien DMT2.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dengan desain cross-sectional. Penelitian dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan neurologi, pemeriksaan Mocalna, dan pemeriksaan platelet dan limfosit pada pasien DMT2 yang kontrol di RSWS dan RS Jejaring Pendidikan sejak September 2023.

Populasi penelitian adalah penderita DMT2 yang datang ke Poli Rawat Jalan RSWS dan RS Jejaring Pendidikan yang telah didiagnosis DMT2 oleh dokter spesialis penyakit dalam sesuai kriteria PERKENI 2015. Adapun kriteria inklusi: a) Merupakan pasien DMT2 berusia lebih dari 30 tahun hingga 65 tahun yang kontrol ke RSWS dan terdokumentasi dalam rekam medis dengan diagnosis DMT2 berdasarkan kriteria PERKENI 2015 sejak bulan September 2023; b) Pasien dan keluarga bersedia menandatangani lembar persetujuan untuk dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan platelet dan limfosit serta dilakukan pemeriksaan kognitif. Adapun kriteria eksklusi yaitu: a) Pasien DMT2 yang telah terdiagnosis demensia Alzheimer ataupun penyakit neurodegenerative lainnya seperti penyakit Parkinson, demensia lewy's body; b) Pasien dengan riwayat stroke, trauma kepala, infeksi sistem saraf pusat, epilepsi, multiple sclerosis; c) Pasien dengan riwayat keganasan, pengobatan kemoterapi, pengobatan tuberculosis, penyakit gagal ginjal kronis dengan HD, dengan penyakit liver kronis; d) Pasien dengan riwayat penyakit gagal jantung berat dan riwayat operasi Jantung; e) Pasien dengan Riwayat depresi dan penyakit psikiatri yang telah terdiagnosa oleh spesialis Ilmu Kesehatan jiwa. Sampel diambil dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan. Sampel diperoleh berdasarkan urutan masuknya ke rumah sakit berdasarkan teknik pengambilan sampel consecutive sampling selama kurun waktu yang ditentukan. Berdasarkan perhitungan ukuran sampel dengan menggunakan prediksi nilai koefisien korelasi dengan rumus (Lemeshow, 1997) maka ukuran sampel penelitian ditetapkan sebanyak 41 pasien.

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Variabel Independen (Rasio platelet limfosit), Variabel Dependen (Gangguan kognitif), Variabel Antara (Proses inflamasi kronik), Variabel Perancu (Usia, jenis kelamin, Pendidikan, lama onset DMT2, komorbiditas), Variabel Kontrol (Stroke, Alzheimer, demensia lewy's body, epilepsi). Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) didefinisikan sebagai pasien yang berusia lebih dari 30 tahun yang kontrol ke RSWS dan terdokumentasi dalam rekam medis dengan diagnosis DMT2 berdasarkan kriteria PERKENI 2015. Ratio platelet limfosit dihitung berdasarkan hasil pemeriksaan darah rutin dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia Makassar, dengan menggunakan alat Sysmex XN1000 metode flow cytometri. Dihitung dengan membagi jumlah platelet dengan absolut lymphocyte counts. Absolut lymphocyte count dihitung dengan mengalikan presentasi limfosit dengan jumlah leukosit. Skor kognitif didefinisikan pemeriksaan fungsi kognitif global yang terdiri dari pemeriksaan visuospatial, fungsi eksekutif, penamaan, memori, atensi, Bahasa, abstraksi, delayed, recall, dan orientasi. Skor yang diperoleh didiapaat dengan cara menjumlahkan semua domain yang ada dengan rentang skor 0- 30. Cut Off dengan nilai 26 dianggap normal berdasarkan Skoring MoCa Ina. Usia didefinisikan usia kronologis pasien pada saat pemeriksaan. Jenis kelamin merupakan identitas ciri fisik biologis yang menunjukkan jenis kelamin. Lama onset penyakit yaitu lama waktu sejak pertama kali diketahui DMT2 sampai diketahui pemeriksaan saat ini. Pendidikan didefinisikan tingkat pendidikan pasien DMT2 minimal pendidikan terakhir Sekolah Menengah Pertama (SMP). Merokok didefinisikan apabila pasien DMT2 dengan riwayat rutin merokok selama lebih dari 1 bulan berdasarkan anamnesis pasien atau keluarganya. Stroke didefinisikan pasien DMT2 yang memiliki riwayat defisit neurologis fokal secara tiba-tiba dan dalam pengobatan berdasarkan rekam medis. Alzheimer didefinisikan pasien DMT2 yang telah terdiagnosis gangguan neurogenerative. *Dementia lewy's body* didefinisikan pasien DMT2 yang telah terdiagnosis gangguan neurogenerative berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologi, dan berdasarkan rekam medis. Keganasan didefinisikan apabila pasien DMT2 memiliki Riwayat neoplasma pada satu atau lebih organ/sistem organ, didapat dari anamnesis dan rekam medis. Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan apabila pasien DMT2 pernah terdiagnosis gagal ginjal kronis (GGK) melalui anamnesis atau Riwayat medis yang memiliki hasil pemeriksaan glomerular filtration rate/ creatinine clearance < 60 ml/menit/1,722 berdasarkan pemeriksaan laboratorium atau rumus Cockcroft Gault. Epilepsi didefinisikan sebagai pasien DMT2 yang telah terdiagnosis epilepsi dimana dari anamnesis dengan adanya riwayat bangkitan serta hasil penunjang pemeriksaan EEG gambaran epileptiform dan sedang dalam pengobatan yang tercantum pada rekam medis. Hipertensi didefinisikan apabila pasien memiliki tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg atau tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg (sesuai dengan Eight Joint National Commite Classification (JNC VIII)) pada dua kali pengukuran atau memiliki riwayat hipertensi dari anamnesis maupun rekam medis. Penyakit jantung coroner didefinisikan Pasien DMT2 yang memiliki komorbid berdasarkan rekam medis. Insulin didefinisikan pasien DMT2 yang memiliki pengobatan insulin berdasarkan anamnesis dan rekam medis. Obat anti Diabetes didefinisikan pasien DMT2 yang

memiliki Riwayat pengobatan antidiabetik oral berdasarkan anamnesis dan rekam medis. Dislipidemia didefinisikan apabila pasien memiliki kadar kolestrol total ≥ 200 mg/dl, atau kadar kolestrol LDL ≥ 100 mg/dl dan berdasarkan rekam medis. Obesitas didefinisikan dengan pengukuran berat badan pasien dengan menggunakan Indeks masa tubuh (IMT). HBA1C didefinisikan sebagai hemoglobin terglikasi mewakili glukosa darah rata-rata selama 2 sampai 3 bulan. MoCa Ina fungsi eksekutif didefinisikan sebagai indikator penilaian fungsi penilaian, perencanaan, mengambil keputusan, regulasi diri, berargumentasi dan penyelesaian masalah yang dipengaruhi oleh komplikasi mikrovaskular pada pasien DMT2. MoCa Ina visuospatial didefinisikan sebagai indikator penilaian fungsi asosiasi visual yang berkaitan dengan integrasi informasi somatosensorik, visual, dan motorik yang dipengaruhi oleh komplikasi makrovaskular pada pasien DMT2. MoCa Ina atensi didefinisikan sebagai indikator penilaian kemampuan seseorang untuk dapat memusatkan perhatian terhadap suatu stimulus, tanpa dipengaruhi oleh stimulus yang lain, baik internal maupun eksternal yang dipengaruhi oleh komplikasi mikrovaskular pada pasien DMT2. MoCa Ina Bahasa didefinisikan sebagai indikator penilaian proses berbicara dan penyusunan kalimat yang dipengaruhi oleh komplikasi makrovaskular pada pasien DMT2. MoCa Ina memori didefinisikan sebagai indikator penilaian proses penerimaan dan penyediaan informasi, proses penyimpanan serta proses mengingat yang dipengaruhi oleh komplikasi makrovaskular dan down regulation dari reseptor insulin pada pasien DMT2. MoCa ina orientasi didefinisikan sebagai indikator penilaian proses pengenalan tempat dan waktu yang dipengaruhi oleh komplikasi mikro dan makrovaskular pada pasien DMT2.

Pengumpulan data melalui beberapa tahapan yaitu: a) Mengidentifikasi pasien DMT2 melalui anamnesis, pemeriksaan fisis neurologi yang datang ke Poli rawat jalan RSWS pada bulan September 2023; b) Melakukan pemeriksaan fungsi dengan mocaina adalah nilai yang diperoleh dengan melakukan semua domain yang ada dengan rentang skor 0-30, kemudian dikelompokkan berdasarkan skor kognitif; c) Dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 cc kemudian dibawa ke laboratorium Prodia Makassar untuk pemeriksaan platelet dan limfosit, kemudian dilakukan penilaian *ratio platelet limfosit*.

Analisis data yaitu analisis bivariat menggunakan uji Pearson atau Rank Spearman untuk menilai koefisien R, dan analisis multivariate menggunakan analisis regresi linier berganda. Data diolah melalui program SPSS.

KODE ETIK KESEHATAN

Protokol studi telah disetujui Komisi penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan No. surat No.772/UN4.6.4.5.31//PP36/2023.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan bahwa karakteristik subjek penelitian ini adalah mayoritas berjenis kelamin perempuan 23 (56,1%) dan berusia produktif dengan rerata usia $54,73 \pm 5,29$ tahun dengan mayoritas subjek berusia 44-60 tahun. Karakteristik demografi lainnya adalah tingkat pendidikan, mayoritas pendidikan terakhir subjek penelitian ini adalah S1 (48,8%). Rerata skor MoCA-INA pada subjek penelitian ini adalah $23,98 (\pm 2,12)$.

Tabel *Error! No text of specified style in document.* Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

Karakteristik	Rerata (\pm SD)	Range	N = 41 (100%)
Usia			
25-44 Tahun			4 (9,7)
44-60 Tahun	54,73 (\pm 5,29)		35 (85,3)
60-75 Tahun			2 (4,8)
Jenis Kelamin			
Perempuan			23 (56,1)
Laki-laki			18 (43,9)
Tingkat Pendidikan			
SMP			4 (9,8)
SMA/SMK			13 (31,7)
S1			20 (48,8)
S2			4 (9,8)
Skor MoCa-Ina	23,98 (\pm 2,12)	19-28	

Tabel 2 menunjukkan rentang nilai MoCA-INA dari yang paling kecil yaitu 0 sampai terbesar yaitu 30, maka seluruh subjek penelitian terbagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok gangguan kognitif (skor MoCA-INA < 26) dan kelompok kognitif normal (skor MoCA-INA ≥ 26). Kelompok kognitif terganggu ditemukan lebih banyak daripada kognitif normal pada penelitian ini, yaitu sebanyak 33 orang. Tabel 2 menunjukkan lamanya durasi DMT2 serta adanya komorbid hipertensi dan dislipidemia secara bermakna lebih sering terjadi pada kelompok dengan gangguan kognitif ($p < 0,05$). Berdasarkan tabel 2, didapatkan hasil pada kelompok pasien DMT2 dengan gangguan kognisi secara signifikan memiliki komorbiditas lebih banyak. Subjek dengan multiple komorbid lebih banyak mengalami gangguan kognitif. Sedangkan untuk IMT serta komorbid merokok dan PJK tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok gangguan kognisi dibandingkan normal ($P > 0,05$). Profil laboratorium pada pasien DMT2 menunjukkan nilai PLR terbukti signifikan lebih tinggi pada kelompok kognitif terganggu dibandingkan kognitif normal secara statistik ($P < 0,05$), sedangkan kadar HbA1c tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($P > 0,05$). Pemilihan terapi DMT2 antara insulin dan oral antidiabetes tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok gangguan kognitif dan kognitif normal.

Tabel 2. Perbandingan Profil Pasien DMT2 yang Mengalami dan tidak Mengalami Gangguan Kognitif

Variabel	Kelompok	Kelompok	P - Value
	Kognisi Terganggu (N=33)	Kognisi Normal (N=8)	
Klinis			
Durasi DMT2 (Tahun), Me (IQR)	5 (0,16- 11)	1 (0,08-10)	0,019
IMT (kg/m ²), Me (IQR)	25,9 (±3,9)	24,4 (± 2,0)	0,254
Merokok (%)	10 (90,9)	1 (9,1)	0,412
Hipertensi (%)	22 (95,7)	1 (4,3)	0,013
PJK (%)	6 (100)	0 (0)	0,323
Dislipidemia (%)	25 (92,6)	2 (7,4)	0,012
Laboratorium			
Hb1AC (%), Me (IQR)	8,06 (6,00 – 11,00)	7,88 (6,00-9,00)	0,851
Terapi (%)			
OAD	17 (73,9)	6 (26,1)	0,429
Insulin	16 (88,9)	2 (11,1)	0,429

Tabel 3 menunjukkan adanya korelasi atau hubungan yang moderat dan signifikan antara kadar PLR dengan domain fungsi eksekutif, visuospasial dan memori. Sedangkan skor MoCA-INA, domain atensi, bahasa, dan orientasi tidak memiliki hubungan yang erat dan dapat diabaikan.

Tabel 3. Hubungan antara Nilai PLR dan skor masing- masing Domain Kognitif

Variabel	Korelasi Spearman	
	R	P-Value
Skor MoCA-INA	-0,362	0,020
MoCA-INA Fungsi Eksekutif/ Visuospasial	-0,497	0,001
MoCA-INA penamaan	0,188	0,237
MoCA-INA Atensi	-0,387	0,002
MoCA-INA Bahasa	0,158	0,323
MoCA-INA Memori	-0,437	0,004
MoCA-INA Abstraksi	0,232	0,082
MoCA-INA Orientasi	0,278	0,079

Tabel 4 menunjukkan analisis regresi linier dilakukan setelah dikontrol berdasarkan usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, durasi DM, komorbid hipertensi dan dislipidemia menghasilkan kesimpulan, bahwa kadar PLR berkorelasi secara independen terhadap skor MoCA-INA yang dikontrol berdasarkan usia ($\beta = -0,214$, $P < 0,001$) dan durasi DM ($\beta = -0,020$, $P < 0,012$).

Tabel 4. Hubungan antara Nilai PLR dengan MOCA-Ina yang dikontrol berdasarkan Usia, Jenis kelamin, Pendidikan, Durasi DM, Hipertensi, dan Dislipidemia

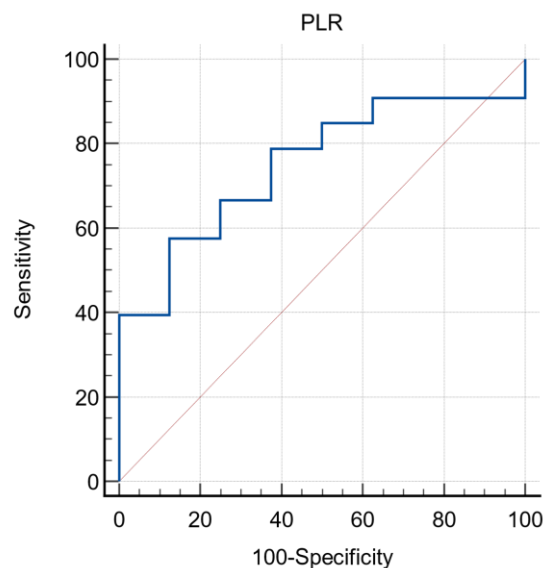
MOCA	Koefisien	Nilai p	CI 95%	
			Lower Bound	Upper Bound
(Constant)	35.804	0.000	28.025	43.584
Usia	-0.214	0.000	-0.324	-0.104
Jenis kelamin	-0.806	0.132	-1.870	0.257
Pendidikan	0.604	0.084	-0.086	1.295
Durasi DM	-0.020	0.012	-0.034	-0.005
Hipertensi	0.243	0.709	-1.070	1.555
Dislipidemia	0.019	0.980	-1.466	1.503

Hasil analisis ROC didapat nilai AUC dengan akurasi yang baik yaitu sebesar 0,750 (95% CI, $P < 0.001$), nilai cut-off pada PLR untuk mendiagnosis gangguan kognitif adalah 186,1 (sensitivity: 57.58%, specificity: 87,50%) (Tabel 5). Nilai AUC mencerminkan ukuran akurasi tes yang memiliki rentang nilai dari 1 hingga 0. Kurva ROC (Gambar 1) menunjukkan titik temu tawar menawar (trade off) antara true positive rate (sensitivitas) dengan false positive rate (1-spesifisitas). Semakin kurva ROC mendekati bagian kiri dan atas ruang ROC, maka menunjukkan tes semakin akurat. Nilai AUC 0,8-0,9 menunjukkan tes diagnostik yang diuji bernilai baik terhadap kemampuan mendiagnosis suatu penyakit. Analisis ROC lanjutan dilakukan setelah sampel dikontrol berdasarkan usia, dan durasi DM menghasilkan kesimpulan, bahwa kadar PLR berkorelasi terhadap skor MoCA-Ina dengan nilai cut-off usia 52 tahun (sensitivity: 93.94%, specificity: 100%) dan durasi DM 2 tahun (sensitivity: 75.76%, specificity: 75%) (Tabel 6 dan Gambar 2).

Tabel 5. Analisis ROC Nilai PLR terhadap Gangguan Fungsi Kognitif

PLR	MOCA		P value	Sen	Spes	PPV	NPV	AUC
	Terganggu	Normal						
≥186.1	n	19	0.045	57.58	87.50	95.00	33.33	0.750
	%	95.0%						
<186.1	n	14						
	%	66.7%						

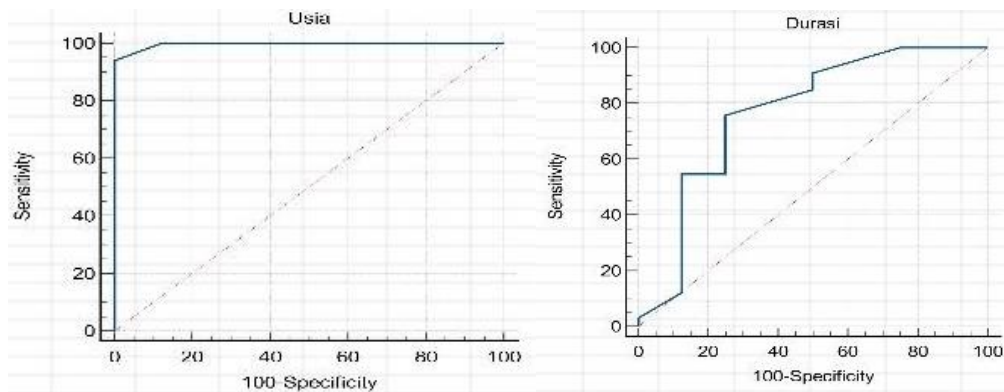
ROC = Receiver Operating Characteristic Curve, AUC = area under curve, Sen = sensitivity, Spes = specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value



Gambar 1. Kurva ROC PLR dengan Gangguan Kognisi

Tabel 6. Analisis ROC Nilai PLR terhadap Gangguan Fungsi Kognitif yang dikontrol berdasarkan Usia dan Durasi DM

PLR	MOCA		P value	Sen	Spes	PPV	NPV	AUC		
	Terganggu	Normal								
Usia	>52	n	31	0.000	93.94	100	100	80	0.966	
		%	100							0
	<52	n	2							8
		%	20							80
Durasi	>2	n	25	0.012	75.76	75	92.59	42.86	0.767	
		%	92.6							7.4
	<2	n	8							6
		%	57.1							42.9



Gambar 2. Kurva ROC PLR dengan Gangguan Kognitif yang dikontrol berdasarkan usia dan Durasi DM.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini didapatkan mayoritas pasien DMT2 berusia produktif dengan rentan usia terbanyak adalah 44-60 tahun dan berjenis kelamin perempuan. Hasil ini sesuai dengan studi global yang melaporkan bahwa kejadian diabetes melitus meningkat secara global dan lajunya jauh lebih cepat di negara maju dengan angka kejadiannya mencapai puncak pada usia sekitar 55 tahun. Pada tahun 2017, sekitar 462 juta orang terkena DMT2 atau setara dengan 6,28% populasi dunia dimana 15% dari mereka berusia 50-69 tahun dan 22% berusia 70+ tahun (Khan et al., 2019). Hasil ini juga sesuai laporan RISKESDAS 2018 bahwa usia pasien DMT2 terbanyak adalah usia produktif berkisar 55-64 tahun dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki (Biessels et al., 2014). Namun, konsensus dunia melaporkan bahwa laki-laki menunjukkan prevalensi yang sedikit lebih tinggi dibandingkan perempuan (6219 berbanding 5898 kasus per 100.000), meskipun perbedaan ini masih dalam batas ketidakpastian (Khan et al., 2019). Selain itu, studi IDF Diabetes Atlas tahun 2021 menyatakan bahwa prevalensi diabetes sama pada laki-laki dan perempuan dan tertinggi pada kelompok umur 75-79 tahun (Sun et al., 2022).

Karakteristik tingkat pendidikan subjek pada penelitian ini mayoritas telah menyelesaikan tingkat pendidikan SMA dan perguruan tinggi, hasil ini cenderung berbeda dari kepustakaan yang ada. Studi sebelumnya melaporkan bahwa, pendidikan yang lebih tinggi cenderung menurunkan risiko diabetes melitus, temuan ini telah dijelaskan dalam beberapa penelitian sebelumnya (Kim et al., 2015). Tingkat pendidikan merupakan salah satu faktor penentu perilaku seseorang. Tingkat pendidikan yang lebih tinggi memberikan individu lebih banyak pengetahuan untuk memahami faktor risiko kesehatan, meningkatkan pilihan kesehatan individu, dan mendapatkan penghasilan, sehingga memberikan akses dan kualitas layanan kesehatan yang lebih baik, dan dapat mengurangi risiko diabetes mellitus (Espelt et al., 2008). Studi di Yogyakarta juga telah melaporkan bahwa, individu dengan tingkat pendidikan lebih rendah mempunyai kemungkinan lebih besar menderita diabetes melitus dibandingkan dengan tingkat pendidikan lebih tinggi (OR=1.42; CI 95%: 1.21-1.67), risiko lebih tinggi juga terdapat pada mereka yang tidak bekerja. (OR=1,55; CI 95%: 1,33-1,82) (Indrahadi et al., 2021).

Secara keseluruhan rata-rata skor MoCa-Ina telah menunjukkan adanya gangguan kognitif pada pasien DMT2. Studi Sun dkk di Cina yang mengatakan bahwa tingkat keparahan gangguan kognitif pada pasien DMT2 erat kaitannya dengan usia dan tingkat pendidikan. Hubungan usia dan gangguan

fungsi kognitif dapat terjadi karena seiring bertambahnya usia maka proses atrofi otak dan infark lakunar akan lebih sering terjadi pada pasien DMT2. Sedangkan, individu dengan pendidikan yang lebih tinggi memiliki kesempatan untuk melatih otak sehingga mempunyai kepadatan sinaps yang lebih tinggi (Sun et al., 2022).

Penelitian ini menunjukkan bahwa beberapa profil klinis dan laboratorium berbeda bermakna antara kelompok pasien DMT2 yang mengalami gangguan kognitif dengan kognitif normal. Durasi penyakit DMT2 yang lebih lama dan adanya komorbid hipertensi dan dislipidemia ditemukan berbeda bermakna pada profil klinis pasien DMT2 yang mengalami gangguan kognitif pada penelitian ini. Untuk profil klinis lainnya seperti adanya obesitas yang dilihat dari IMT, faktor risiko merokok, dan adanya komorbid kardiovaskular tidak didapatkan perbedaan bermakna pada penelitian ini. Sebuah penelitian terdahulu menunjukkan bahwa pasien yang telah didiagnosis dengan DMT2 selama lima tahun atau lebih memiliki luaran yang lebih buruk dalam aspek kognitif seperti memori logis dan kefasihan kata dibandingkan dengan mereka yang baru didiagnosis (Elias et al., 1997). Sebuah penelitian terhadap populasi Iran melaporkan korelasi negatif antara skor MMSE dan durasi T2DM (Gottesman et al., 2014). Demikian pula, sebuah penelitian lawas lainnya yang dilakukan di India menunjukkan bahwa individu penderita diabetes dengan durasi diabetes selama lebih dari 10 tahun memiliki kemungkinan 4,34 kali lebih besar untuk mengalami gangguan kognitif dibandingkan dengan penderita diabetes yang baru didiagnosis (Abbott et al., 1999).

Manning et al. melaporkan bahwa onset dan durasi DMT2 dikaitkan dengan degenerasi neurit dan hilangnya neuron yang berhubungan dengan kejadian gangguan kognitif. Seiring dengan meningkatnya durasi DMT2, maka proses resistensi insulin dan stres oksidatif yang terjadi akan meningkatkan kejadian komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular. Hal tersebut menyebabkan proses neuroinflamasi sehingga terjadi kerusakan sel neuron yang berdampak pada kejadian gangguan kognitif (Sun et al., 2022). Resistensi insulin dan obesitas (yang merupakan faktor risiko bersama untuk diabetes dan gangguan kognitif), peradangan kronis tingkat rendah dan hiperglikemia atau hipoglikemia, dan komplikasi kardiovaskular diabetes mungkin merupakan beberapa faktor risiko yang terlibat dalam perkembangan gangguan kognitif pada pasien (Malik et al., 2022).

Awad et al. melaporkan bahwa fungsi kognitif lebih terganggu pada pasien DMT2, yang memiliki berbagai komplikasi terkait seperti hipertensi dan dislipidemia, penelitian tersebut sesuai dengan hasil pada penelitian ini. Studi lainnya juga menunjukkan hasil yang sama (Kelly et al., 2016). Terdapat dua teori keterkaitan gangguan kognitif pada diabetes dan hipertensi: pertama, gangguan kognitif merupakan komplikasi yang berhubungan dengan penyakit dan mungkin mengindikasikan pasien memiliki metabolisme glukosa yang tidak memadai dan/atau tekanan darah tinggi. Kedua, disfungsi kognitif mempunyai dampak besar pada pengelolaan penyakit secara mandiri dan dapat mempengaruhi kualitas dan perkembangan penyakit di masa depan (Kálcza János & Lukács, 2023).

Secara umum hipertensi dianggap sebagai faktor risiko yang paling penting untuk lesi di substansia putih/ daerah subkortikal. Hipertensi yang terjadi dalam jangka panjang menyebabkan lipohialinosis pada lapisan media pembuluh darah dan penebalan dinding pembuluh darah sehingga menyebabkan penyempitan lumen arteriol dan arteri di daerah kortikal serta leptomeningeal yang berfungsi sebagai vaskularisasi daerah subkortikal (Mok & Kim, 2015). Hipertensi juga mempengaruhi autoregulasi aliran darah otak dengan mempersempit rentang proses autoregulasi. Selanjutnya lesi subkortikal yang lebih dalam lebih rentan terjadi akibat penurunan aliran darah otak. Hal tersebut menunjukkan bahwa hipoperfusi dan hipoksia mungkin terjadi lebih awal sebagai penyebab dari lesi subkortikal (Rosenberg, 2017).

Profil klinis seperti IMT, faktor risiko merokok, dan komorbid kardiovaskular tidak memiliki perbedaan bermakna pada penelitian ini. Penelitian di India menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna diantara pasien DMT2 dengan kognitif terganggu dan kognitif normal, terdapat lebih banyak pasien dengan kognitif normal yang memiliki BMI overweight (Yerrapragada et al., 2019). Perokok aktif saat ini, terutama paparan kumulatif seumur hidup yang tinggi dibandingkan dengan mantan perokok dan bukan perokok, lebih dikaitkan dengan gangguan kognitif ringan, sebagaimana dinilai menggunakan MMSE pada pasien diabetes di Jepang (Sonoda et al., 2016). Pada penelitian ini faktor risiko merokok tidak dikategorikan secara spesifik, sehingga dapat menjadi alasan mengapa merokok tidak bermakna pada penelitian ini. Sedangkan, ketidakbermaknaan komorbid kardiovaskular pada penelitian ini bertentangan pada kebanyakan penelitian yang telah dilaporkan (Dove et al., 2020).

Selain itu, hasil dari penelitian ini juga didapatkan bahwa profil laboratorium yang berbeda bermakna antara subjek yang mengalami gangguan kognitif dan kognitif normal adalah nilai PLR. PLR telah dilaporkan memiliki efek prediktif tentang diabetes mellitus dan komplikasi diabetes. PLR menggabungkan risiko prediktif dari jumlah platelet dan limfosit juga menjadi penanda prognostik inflamasi (Kaban, 2020). Platelet dapat berinteraksi dengan berbagai jenis sel yang berbeda, yang

memulai peradangan di dinding arteri, dan dianggap sebagai mekanisme patogenetik aterosklerosis. Penelitian lain menunjukkan peran platelet teraktivasi yang mungkin merupakan peran penting dari peningkatan aterogenesis, sedangkan limfosit menunjukkan komponen pelindung inflamasi. Tingkat PLR yang lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan ulkus kaki dan kaki diabetes risiko tinggi (Kaban, 2020). Low-grade chronic inflammatory responses berperan terhadap patogenesis diabetes mellitus. Respon inflamasi dapat dinilai dengan penanda hematologi rutin sederhana. PLR yang tinggi merupakan penanda inflamasi kronik yang terjadi pada pasien DM tipe 2 (Kaban, 2020).

Studi klinis telah menunjukkan bahwa pasien dengan DMT2 sering disertai dengan peningkatan konsentrasi berbagai faktor inflamasi dan penanda inflamasi yang dapat memprediksi terjadinya DMT2, serta menginduksi atau memperburuk diabetes. Peradangan telah dilaporkan berperan dalam patogenesis sebagai salah satu penyebab disfungsi kognitif atau demensia (Du et al., 2021). Seperti yang disebutkan sebelumnya bahwa patogenesis diabetes mellitus berhubungan dengan proses Low-grade chronic inflammatory responses, yang dapat menjadi dasar tingginya nilai sel inflamasi seperti limfosit pada pasien DMT2 dan berhubungan dengan kejadian gangguan kognitif (He et al., 2016; Kumarasamy et al., 2019).

Penelitian ini menunjukkan ada korelasi atau hubungan yang signifikan antara kadar PLR dengan gangguan kognitif secara umum serta pada domain fungsi eksekutif/visuospasial, atensi dan memori, yang kemudian setelah dikontrol berdasarkan variabel potensial kadar PLR tetap berkorelasi secara independen terhadap skor MoCA-Ina pada variabel usia dan durasi DM. Penelitian Du et al. 2021 juga melaporkan hasil yang sama bahwa setelah dua kali kontrol termasuk variabel usia, masih terdapat korelasi antara PLR dan gangguan kognitif, yang menunjukkan bahwa PLR kemungkinan merupakan faktor dampak independen pada pasien DMT2 dengan gangguan kognitif, dan pada studi ini durasi DM signifikan berkorelasi setelah dilakukan kontrol menggunakan analisis multivariat regresi logistik (Du et al., 2021).

Individu penderita DMT2 dengan lama menderita DM lebih dari 10 tahun memiliki kemungkinan 4,35 kali lebih besar untuk mengalami gangguan kognisi dibandingkan dengan penderita DM yang baru didiagnosis DM. Lama menderita DM berhubungan dengan keadaan hiperglikemia kronik dimana dapat merubah fungsi dan struktur mikrovaskular pada sistem saraf pusat sehingga dapat menginduksi penurunan fungsi kognitif. Hiperglikemia kronik juga dapat meningkatkan pembentukan AGEs yang memiliki efek toksik pada neuron. AGEs akan bersama dengan radikal bebas dan menyebabkan kerusakan oksidatif yang dapat memicu kerusakan neuron sehingga akan terjadi penurunan fungsi kognitif (Salim, 2018).

Kemudian, berdasarkan analisis ROC nilai PLR 186,1 menjadi cut-off dalam menentukan gangguan kognitif pada penelitian ini, dimana nilai PLR pasien DMT2 yang lebih tinggi dari cut-off, akan memiliki gangguan kognitif lebih besar dibandingkan pada pasien DMT2 dengan PLR yang lebih rendah, usia >52 tahun dan durasi DM >2 tahun juga menjadi cut-off dalam menentukan gangguan kognitif yang berhubungan dengan nilai PLR pada penelitian ini. Hasil ini sesuai dengan studi sebelumnya (Du et al., 2021). Neutrofil, limfosit, dan trombosit memiliki peran penting dalam mengendalikan peradangan, dan peradangan sistemik dikaitkan dengan kadar sel-sel ini dalam darah (yaitu, neutrofilia, limfopenia, dan trombositosis). Trombosit, yang mengatur permeabilitas endotel dan rekrutmen neutrofil dan makrofag, merupakan penanda inflamasi lini pertama lainnya (Dietrich-Muszalska & Wachowicz, 2017). Telah ditentukan bahwa peningkatan kadar trombosit berhubungan erat dengan molekul proinflamasi dan reaktan fase akut (Balta & Ozturk, 2015). Jumlah trombosit yang tinggi berkontribusi terhadap peningkatan efek destruktif dari proses proinflamasi (Alexandrakis et al., 2003). Oleh karena itu, PLR yang tinggi merupakan penanda inflamasi kronik.

Peradangan yang terus-menerus, membuat defisit neurokognitif yang signifikan dan luas yang mencakup memori episodik, kecepatan pemrosesan, memori kerja, dan fungsi eksekutif, dengan relatif sedikit pengetahuan verbal yang terkristalisasi dan keterampilan visuospasial (Adamowicz et al., 2022). Patofisiologi terkait hal tersebut masih kurang dipahami tetapi peradangan telah terlibat berdasarkan hubungan klinis dengan infeksi sistemik dan pembedahan serta data praklinis yang menunjukkan bahwa peradangan sistemik berdampak buruk pada memori yang bergantung pada hipokampus. Studi hewan model melaporkan bahwa peradangan sistemik secara selektif akan mengganggu fungsi atensi dan fungsi eksekutif pada model hewan yang tua dan menjelaskan bahwa defisit kognitif tidak tergantung pada perubahan kortikal frontal (Culley et al., 2014).

PLR pasien dengan gangguan kognitif secara signifikan lebih tinggi daripada pasien dengan DMT2, karena selama respon inflamasi, produksi terus menerus dari faktor proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) dapat menyebabkan berbagai lesi sistem saraf, termasuk amiloidosis, kematian neuron, penipisan kortikal, volume otak berkurang, kejadian terkait penyakit pembuluh darah otak seperti perdarahan mikro, infark dan

neurodegenerasi. Semua lesi tersebut dapat menyebabkan penurunan kognitif (Du et al., 2021). Hingga saat ini, sudah banyak studi mengenai topik ini namun belum ada yang mengkaji secara spesifik hubungan nilai PLR dan domain fungsi kognitif pada pasien DMT2.

KESIMPULAN

Kesimpulan penelitian yaitu terdapat korelasi negatif antara nilai PLR dengan fungsi kognitif pada pasien DMT2. Semakin tinggi nilai PLR maka akan fungsi kognitif semakin rendah. Kemudian, Pada tingkat domain fungsi kognitif terdapat korelasi negatif antara nilai PLR dengan domain fungsi eksekutif, visuospasial, dan memori pada pasien DMT2. Adapun nilai cut-off pada nilai PLR untuk mendiagnosis gangguan kognitif adalah 186,1 dengan sensitivity: 57,58% dan specificity: 87,50%.

Adapun saran penelitian yaitu perlu dilakukan penelitian kohort prospektif dengan koleksi sampel berkala untuk menentukan risiko gangguan kognitif pada pasien DMT2 dan besarnya cut-off nilai PLR sebagai biomarker gangguan kognitif. Untuk penelitian selanjutnya dapat diperiksa parameter gangguan kognitif lainnya berupa pencitraan otak menggunakan MRI dan PET Scan untuk melihat perubahan anatomi dan fungsi metabolisme otak. Penelitian selanjutnya dapat ditujukan untuk mengetahui dampak gangguan fungsi kognitif terhadap kualitas hidup dan evaluasi terapi pada pasien DMT2

SUMBER DANA PENELITIAN: Penelitian ini tidak menerima pendanaan eksternal.

UCAPAN TERIMA KASIH: Ucapan terima kasih kepada Pimpinan RSWS dan RS Jejaring Pendidikan, dan ke Pasien Rawat Jalan di Poli Rawat Jalan RSWS dan RS Jejaring Pendidikan.

KONFLIK KEPENTINGAN: Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbott, M.-A., Wells, D. G., & Fallon, J. R. (1999). The Insulin Receptor Tyrosine Kinase Substrate p58/53 and the Insulin Receptor Are Components of CNS Synapses. *The Journal of Neuroscience*, 19(17), 7300–7308. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-17-07300.1999>
- Adamowicz, D. H., Shilling, P. D., Palmer, B. W., Nguyen, T. T., Wang, E., Liu, C., Tu, X., Jeste, D. V., Irwin, M. R., & Lee, E. E. (2022). Associations between inflammatory marker profiles and neurocognitive functioning in people with schizophrenia and non-psychiatric comparison subjects. *Journal of Psychiatric Research*, 149, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.02.029>
- Alexandrakis, M. G., Passam, F. H., Moschandrea, I. A., Christophoridou, A. V., Pappa, C. A., Coulocheri, S. A., & Kyriakou, D. S. (2003). Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *American Journal of Clinical Oncology*, 26(2), 135–140. <https://doi.org/10.1097/0000421-200304000-00007>
- Balta, S., & Ozturk, C. (2015). The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets*, 26(7), 680–681. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.979340>
- Biessels, G. J., Strachan, M. W. J., Visseren, F. L. J., Kappelle, L. J., & Whitmer, R. A. (2014). Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: Towards targeted interventions. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(3), 246–255. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70088-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70088-3)
- Culley, D. J., Snayd, M., Baxter, M. G., Xie, Z., Lee, I. H., Rudolph, J., Inouye, S. K., Marcantonio, E. R., & Crosby, G. (2014). Systemic Inflammation Impairs Attention and Cognitive Flexibility but Not Associative Learning in Aged Rats: Possible Implications for Delirium. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(107), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00107>
- Dietrich-Muszalska, A., & Wachowicz, B. (2017). Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: Effects of antidepressants and antipsychotic drugs. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 18(8), 564–574. <https://doi.org/10.3109/15622975.2016.1155748>
- Dove, A., Shang, Y., Grande, G., Laukka, E. J., Fratiglioni, L., Xu, W., & Marseglia, A. (2020). Type 2 diabetes and cardiovascular disease increase the risk of cognitive impairment and accelerate the progression to dementia in Swedish older adults. *Alzheimer's & Dementia*, 16(S10), e041025. <https://doi.org/10.1002/alz.041025>
- Du, L., Hu, X., Zhang, B., Miao, X., Wang, J., Shen, J., Ding, K., Zeng, T., Sun, F., Yang, H., & Lin, H. (2021). The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with cognitive decline in T2DM. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00772-y>

- Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Cupples, L. A., Wilson, P. W., Silbershatz, H., & Wolf, P. A. (1997). NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care*, *20*(9), 1388–1395. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.9.1388>
- Espelt, A., Borrell, C., Roskam, A. J., Rodríguez-Sanz, M., Stirbu, I., Dalmau-Bueno, A., Regidor, E., Bopp, M., Martikainen, P., Leinsalu, M., Artnik, B., Rychtarikova, J., Kalediene, R., Dzurova, D., Mackenbach, J., & Kunst, A. E. (2008). Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia*, *51*(11), 1971–1979. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1146-1>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), Article 17. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gottesman, R. F., Rawlings, A. M., Sharrett, A. R., Albert, M., Alonso, A., Bandeen-Roche, K., Coker, L. H., Coresh, J., Couper, D. J., Griswold, M. E., Heiss, G., Knopman, D. S., Patel, M. D., Penman, A. D., Power, M. C., Selnes, O. A., Schneider, A. L. C., Wagenknecht, L. E., Windham, B. G., ... Mosley, T. H. (2014). Impact of Differential Attrition on the Association of Education With Cognitive Change Over 20 Years of Follow-up: The ARIC Neurocognitive Study. *American Journal of Epidemiology*, *179*(8), 956–966. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu020>
- He, Q., He, Q., Qin, X., Li, S., Li, T., Xie, L., Deng, Y., He, Y., Chen, Y., & Wei, Z. (2016). The Relationship between Inflammatory Marker Levels and Hepatitis C Virus Severity. *Gastroenterology Research and Practice*, *2016*, 2978479. <https://doi.org/10.1155/2016/2978479>
- Indrahadi, D., Wardana, A., & Pierewan, A. C. (2021). The prevalence of diabetes mellitus and relationship with socioeconomic status in the Indonesian population. *Jurnal Gizi Klinik Indonesia*, *17*(3), 103–112. <https://doi.org/10.22146/ijcn.55003>
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas*. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Kaban, D. Y. (2020). *Pengaruh Latihan Pasrah Diri Terhadap Platelet to Lymphocyte Ratio pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Tanpa Depresi* [Universitas Gadjah Mada]. <https://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/185775>
- Kálcza János, K., & Lukács, A. (2023). Independent and interactive effect of type 2 diabetes and hypertension on memory functions in middle aged adults. *BMC Endocrine Disorders*, *23*(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01308-3>
- Kelly, A., Calamia, M., Koval, A., Terrera, G. M., Piccinin, A. M., Clouston, S., Hassing, L. B., Bennett, D. A., Johansson, B., & Hofer, S. M. (2016). Independent and interactive impacts of hypertension and diabetes mellitus on verbal memory: A coordinated analysis of longitudinal data from England, Sweden, and the United States. *Psychology and Aging*, *31*(3), 262–273. <https://doi.org/10.1037/pag0000078>
- Kemendes RI. (2019). *Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018*. Kementerian Kesehatan RI.
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2019). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends: *Journal of Epidemiology and Global Health*, *10*(1), 107–111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
- Kim, Y. J., Jeon, J. Y., Han, S. J., Kim, H. J., Lee, K. W., & Kim, D. J. (2015). Effect of socio-economic status on the prevalence of diabetes. *Yonsei Medical Journal*, *56*(3), 641–647. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.3.641>
- Kumarasamy, C., Sabarimurugan, S., Madurantakam, R. M., Lakhotiya, K., Samiappan, S., Baxi, S., Nachimuthu, R., Gothandam, K. M., & Jayaraj, R. (2019). Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer—A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, *98*(24), e14834. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014834>
- Malik, A., Ahmed, M., Mansoor, S., Ambreen, S., Usman, B., & Shehryar, M. (2022). Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, *14*(2), e22193. <https://doi.org/10.7759/cureus.22193>
- Mok, V., & Kim, J. S. (2015). Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Stroke*, *17*(2), 111–122. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.111>
- Okaniawan, P. E. P., & Agustini, N. N. M. (2021). Penurunan Fungsi Kognitif Akibat Diabetes Melitus. *Ganesha Medicina*, *1*(1), Article 1. <https://doi.org/10.23887/gm.v1i1.31708>
- Rosenberg, G. A. (2017). Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia. *Clinical Science (London, England: 1979)*, *131*(6), 425–437. <https://doi.org/10.1042/CS20160604>
- Salim, I. O. (2018). Hubungan Kadar Glukosa Darah sewaktu dan Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Puskesmas Purnama Pontianak. *Jurnal Cerebellum*, *2*(1), 385–401.

- Sonoda, N., Morimoto, A., Ugi, S., Morino, K., Sekine, O., Nemoto, K., Maegawa, H., & Miyamatsu, N. (2016). Smoking status is associated with mild cognitive impairment assessed with the mini-mental state examination in Japanese diabetic patients. *Diabetology International*, 7(4), 361–367. <https://doi.org/10.1007/s13340-016-0256-0>
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Yerrapragada, D. B., Rao, C. R., Karunakaran, K., & Lee, H. S. E. (2019). Cognitive Dysfunction Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Karnataka, India. *Ochsner Journal*, 19(3), 227–234. <https://doi.org/10.31486/toj.18.0160>
- Zhao, X., Han, Q., Lv, Y., Sun, L., Gang, X., & Wang, G. (2017). Biomarkers for cognitive decline in patients with diabetes mellitus: Evidence from clinical studies. *Oncotarget*, 9(7), 7710–7726. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23284>
- Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>