

Neutrophyl Lymphocyte Ratio pada Pasien Tuberkulosis Paru dan Tuberkulosis Resisten Obat

Delores Elisabeth Sormin¹, Parluhutan Siagian¹, Bintang YM Sinaga¹, Putri Chairani Eyanoer²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H Adam Malik Medan

²Unit Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM) Universitas Sumatera Utara

Abstrak

Latar belakang: Keterlambatan diagnosis dan ketidakpatuhan dalam pengobatan tuberkulosis akan meningkatkan risiko terjadinya tuberkulosis resisten obat (TB RO). WHO menganjurkan penggunaan Xpert MTB/RIF sebagai alat diagnostik TB RO. Ketersediaan sarana Xpert MTB/RIF masih menjadi kendala sehingga dibutuhkan alat bantu diagnostik yang lain. Nilai neutrophyl lymphocyte ratio (NLR) diduga dapat digunakan untuk memperkirakan kemungkinan kasus TB RO. Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbandingan nilai NLR pada pasien TB Paru dan TB RO.

Metode: Penelitian ini merupakan suatu penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan case series di RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian dilakukan sejak Januari 2015 sampai Desember 2015 dengan sampel sebanyak 100 orang penderita TB RO dan 100 orang penderita TB paru bakteriologis terkonfirmasi. Dilakukan pemeriksaan hitung jenis leukosit dari darah tepi untuk mendapatkan nilai NLR.

Hasil: Mean nilai NLR pasien TB adalah $4,62 \pm 2,37$ sedangkan pada kelompok TB RO adalah $3,28 \pm 1,44$. Terdapat perbedaan NLR yang bermakna diantara dua kelompok yang dianalisis melalui uji Mann-Whitney ($P=0,0005$). Nilai potong kadar NLR dengan analisis kurva ROC adalah 2.91 dengan tingkat sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif NLR, dan akurasi dalam membedakan TB dengan TB RO berturut-turut adalah 77%, 50%, 60,6%, 68,4% dan 63,5%.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan nilai NLR yang bermakna pada penderita TB paru bakteriologis terkonfirmasi dan TB RO. Nilai NLR $<2,91$ lebih sugestif suatu TB RO. Hasil ini diharapkan dapat membantu sebagai alat uji tapis pada keadaan yang sulit mendapat diagnostik sesuai baku emas. (*J Respir Indo. 2018; 38: 177-80*)

Kata Kunci: NLR, TB, TB RO, skrining TB RO

Neutrophyl Lymphocyte Ratio in Tuberculosis Patients and Multi Drug Resistant Tuberculosis Patients

Abstract

Background: Delayed in diagnosis and treatment of tuberculosis will increase the risk of TB RO. WHO recommends Xpert MTB/RIF as diagnostic tools to identify TB RO. Availability of Xpert MTB/RIF is still limited, another diagnostic tool is needed. Neutrophyl lymphocyte ratio was presumed to be able to identify the probability of TB RO. The aim of this study is to evaluate the comparison of NLR in tuberculosis and TB RO patients.

Methods: This is an analytic descriptive study with case series approach in Adam Malik General Hospital Medan. This study held since January – December 2015 with number of sample as much as 100 bacteriological confirmed TB patients and 100 TB RO patients. We performed leukocyte differential count from peripheral blood examination to obtain NLR

Result: Mean NLR of TB patient $4,62 \pm 2,37$ and TB RO $3,28 \pm 1,44$. There was significant difference of NLR between both groups using Mann-Whitney test ($P=0,001$). The cut off value by ROC analysis was 2.91 with sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy was 77%, 50%, 60,6%, 68,4% and 63,5% respectively.

Conclusion: There was significant difference of NLR between bacteriological confirmed TB patients and TB RO patients. Value of NLR $<2,91$ sugestif for TB RO. This result may helpful as a screening tool while the gold standard diagnostic is not available. (*J Respir Indo. 2018; 38: 177-80*)

Keyword: NLR, TB, TB RO, screening TB RO

Korespondensi: Delores Sormin

Email: delores.sormin@yahoo.co.id, Hp: 081362224680

PENDAHULUAN

Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 menunjukkan Indonesia merupakan negara ke-2 dengan jumlah pasien tuberkulosis terbanyak di dunia setelah India. Keterlambatan dan ketidakpatuhan dalam pengobatan tuberkulosis (TB) paru mempunyai dampak yang besar diantaranya bertambah jumlah kasus TB dan meningkatkan risiko terjadinya tuberkulosis resisten obat (TB RO).¹ Secara global 5% dari kasus TB diperkirakan telah menjadi TB RO. Pada tahun 2013 tercatat 1800 kasus TB RO di Indonesia.² Pada tahun 2011 WHO merekomendasikan menggunakan Xpert MTB/RIF, tetapi ketersediaan alat pemeriksaan ini masih menjadi kendala.¹

Neutrophyl lymphocyte ratio (NLR) dianggap memiliki kemampuan yang lebih kuat dalam memprediksi bakteremia dibanding neutrofil atau limfosit. Respons imun fisiologis dari leukosit yang bersirkulasi terhadap berbagai kondisi stress inflamasi ditandai dengan peningkatan hitung neutrofil dan penurunan hitung limfosit. Jumlah NLR serum jauh lebih rendah pada pasien TB paru dibanding pasien pneumonia komunitas karena bakteri. Hasil NLR <7 merupakan nilai optimal untuk membedakan pasien TB paru dan pasien pneumonia komunitas karena bakteri dengan sensitifitas 91,1%, spesifisitas 81,9% dan lebih baik bila dibandingkan dengan *C reaktif protein* (CRP), hitung leukosit, hitung neutrofil dan hitung limfosit.³ Penelitian ini bertujuan untuk menilai perbandingan nilai NLR pada pasien TB paru bakteriologis terkonfirmasi dan TB RO di RSUP H. Adam Malik Medan.

METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *case series* di RSUP H. Adam Malik Medan yang dilakukan sejak Januari 2015 sampai Desember 2015 dengan sampel sebanyak 100 orang penderita TB RO dan 100 orang penderita TB paru bakteriologis terkonfirmasi. Kriteria penerimaan dalam penelitian ini adalah pasien TB paru kasus baru yg berumur > 18 th dgn BTA sputum positif dan penderita TB RO yg ditegakkan dari gen x pert Mtb pos rif res, serta pasien tanpa penyakit penyerta. Kriteria penolakan adalah pasien TB ekstra paru, pasien yang

memiliki penyakit penyerta, pasien yang tidak dapat dievaluasi dalam interval waktu yang ditentukan dan pasien yang mendapat steroid dan antibiotik diluar regimen OAT TB dan OAT TB RO. Analisis statistik dengan menggunakan SPSS. Uji non parametik dilakukan terhadap dua kelompok sample dengan menggunakan uji *Mann Whitney* dan dilanjutkan dengan analisis kurva *receiver operating characteristic* (ROC) untuk menentukan nilai titik potong NLR.

HASIL

Data demografik menunjukkan jenis kelamin terbanyak pada kedua kelompok adalah laki-laki (TB 71%, TB RO 72%). Mean usia responden penelitian adalah $40,6 \pm 14,18$ tahun. Kelompok usia terbanyak pada kedua kelompok adalah 30-39 tahun. Pendidikan terbanyak pada kedua kelompok adalah jenjang pendidikan SMA dan pekerjaan terbanyak adalah wiraswasta. Sebagian besar responden memiliki Indeks Masa Tubuh (IMT) *underweight* (TB 67%, TB RO 59%). Pada kelompok TB paru 88% responden memiliki nilai NLR di bawah 7, sedangkan pada kelompok TB RO jumlah responden yang memiliki nilai NLR di bawah 7 sebanyak 98%. Data demografik tertera pada Tabel 1. Mean NLR pada kelompok TB paru adalah $4,62 \pm 2,37$ sedangkan pada kelompok TB RO adalah $3,28 \pm 1,44$. Terdapat perbedaan NLR yang bermakna diantara dua kelompok yang dianalisis melalui uji *Mann-Whitney* ($P=0,0005$) seperti tampak pada Tabel 2.

Selanjutnya dilakukan analisis statistik dengan menggunakan kurva ROC. Hasil analisis tampak pada Gambar 1. Melalui analisis kurva ROC diperoleh besarnya luas *area under curve* (AUC) untuk nilai NLR adalah sebesar 0,683, artinya kekuatan nilai NLR untuk dapat digunakan sebagai pembeda kasus TB paru biasa dengan kasus TB RO adalah sedang (*fair*). Nilai NLR dimaksudkan sebagai suatu alat uji tapis (*screening*) dalam membedakan TB paru dengan TB RO sehingga dilakukan analisis koordinat kurva ROC dengan mencari nilai yang memiliki sensitivitas yang terbaik dibandingkan spesifisitasnya. Nilai titik potong terbaik adalah 2,91, penderita TB dengan nilai NLR di bawah 2,91 sugestif sebagai seorang penderita TB RO (Tabel 3). hasil uji diagnosis NLR 2,91 sebagai titik potong adalah: sensitivitas 77%, spesifisitas 50%, nilai prediksi positif 60,6%, nilai prediksi negatif 68,4%, dan akurasi 63,5%.

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	TB Paru N	TB RO %	Seluruh Sampel N	%
Jenis kelamin				
Perempuan	27	29	56	28
Laki-laki	73	71	144	72
Usia				
<20 tahun	4	0	4	2
20-29 tahun	23	22	45	22,5
30-39 tahun	28	27	55	27,5
40-49 tahun	11	23	34	17
50-59 tahun	24	22	46	23
≥60 tahun	10	6	16	8
Pekerjaan				
PNS	9	13	22	11
BUMN	4	2	6	3
Guru	3	2	5	2,5
Wiraswasta	52	54	106	53
Buruh	6	2	8	4
Petani	17	22	39	19,5
IRT	7	5	12	6
Pelajar	2	0	2	1
Pendidikan				
SD	27	22	49	24,5
SMP	20	25	45	22,5
SMA	40	36	76	38
Diploma	1	2	3	1,5
Sarjana	12	15	27	13,5
IMT				
<i>Underweight</i>	51	67	118	59
<i>Normoweight</i>	43	26	69	35
<i>Overweight</i>	6	7	13	6
NLR				
< 7	88	98	186	93
≥ 7	12	2	14	7
Pulasan sputum BTA				
<i>Scanty</i>	2	-	-	-
1+	58	-	-	-
2+	18	-	-	-
3+	22	-	-	-
Foto toraks				
Infiltrat	64	62	126	63
Efusi	0	0	0	0
Kavitas	5	5	10	5
Kalsifikasi	10	10	20	10
Fibrosis	19	19	38	19
Inf iltrat dan efusi	2	4	6	3

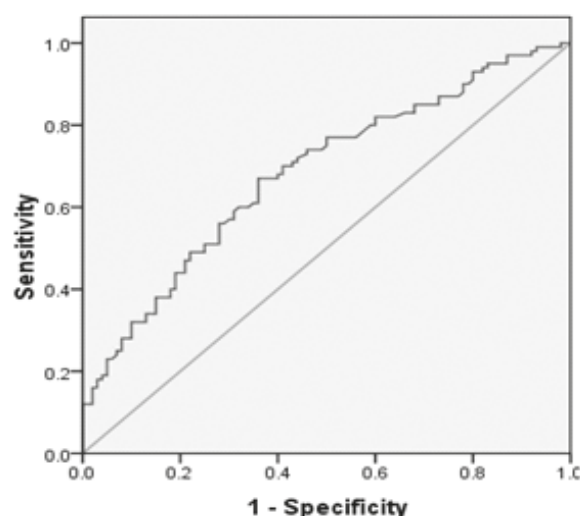
IMT= indeks masa tubuh
BTA= bakteri tahan asam
NLR= *Neutrophyl lymphocyte ratio*
TB RO= tuberkulosis resisten obat

Tabel 2 Distribusi *neutrophyl lymphocyte ratio*

Kelompok Sampel	NLR	P
TB paru	4,62±2,37	0,0005
TB RO	3,28±1,44	

NLR= *Neutrophyl lymphocyte ratio*
TB RO= tuberkulosis resisten obat

ROC Curve



Gambar 1. Kurva ROC nilai NLR

Tabel 3. Nilai NLR

NLR	TB Paru	TB RO
≥ 2,91	77	50
< 2,91	23	50
Jumlah	100	100

NLR= *Neutrophyl lymphocyte ratio*
TB RO= tuberkulosis resisten obat

PEMBAHASAN

Neutrophyl lymphocyte ratio adalah hasil pembagian jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut. Karthik⁴ mengemukakan konsep baru yang menyatakan bahwa neutrofil merupakan sel fagosit yang paling sering berpengaruh dan berkontribusi secara bermakna dalam mengendalikan infeksi TB dalam darah. Awalnya neutrofil dianggap tidak memiliki peranan dalam infeksi TB karena memiliki masa hidup yang singkat dan tidak merespon patogen intraseluler seperti TB. Penelitian beberapa tahun terakhir membuktikan peranan neutrofil sejak hari pertama infeksi TB hingga pembentukan granuloma. Respons neutrofil terhadap kehadiran kuman TB bersifat bifasik. Peningkatan pertama terjadi pada hari pertama infeksi, kemudian nilainya akan turun. Respons neutrofil akan meningkat kembali setelah 8-15 hari kemudian dan bertahan hingga akhir infeksi. Hasil ini memberikan pemahaman bahwa neutrofil memegang peranan penting di fase awal infeksi TB.⁴

Sistem imun adaptif terhadap *M.tuberculosis* terutama mengandalkan sel T CD4+. Peranan sel T CD 4 yang menghasilkan sitokin interferon gamma (IFN- γ) terhadap kejadian resistensi primer TB telah berhasil diidentifikasi. Meski demikian, sel T CD8 juga memainkan peranan penting dalam pengendalian TB RO. Pada keadaan terjadi penurunan jumlah sel T CD8+, ternyata penderita memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap tuberkulosis. Sitokin penting lainnya yang turut terlibat adalah TNF- α . Pasien yang diterapi dengan antagonis TNF- α lebih rentan mengalami infeksi TB karena TNF- α penting dalam pertahanan seluler terhadap patogen intrasel. Penelitian lain menemukan pada pasien TB RO ternyata respons terhadap TNF- α jauh berkurang bila dibandingkan dengan kasus TB bukan MDR. Hal ini terjadi karena IL-10 yang beredar menghambat aktivitas TNF- α . Pada pasien TB RO sel T mengalami polarisasi lebih cenderung kearah Th-2.⁵ *Multi drug resistant* TB berkaitan dengan kadar HNP1-3 plasma dari neutrofil yang lebih rendah.⁶

Penelitian Yongmei dkk⁷ menyimpulkan bahwa nilai NLR sebelum pengobatan dapat digunakan untuk mengetahui peluang kegagalan pengobatan sehingga pasien memerlukan pengobatan ulangan. Pada penelitian tersebut pasien TB dengan nilai NLR $\geq 2,53$ memiliki peluang lebih besar untuk menjalani pengobatan ulangan dibandingkan NLR $< 2,53$ (OR 1,99; 95%CI 1,11 – 3,56). Berbagai penyakit yang menyebabkan inflamasi kronik lainnya seperti diabetes mellitus, kanker, hipertensi dan merokok dapat menyebabkan peningkatan NLR yang diduga sebagai respon seluler akibat disfungsi endotel.⁷ Li dkk⁸ menyatakan tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan nilai normal NLR ($P>0,05$). Terdapat hubungan bermakna antara usia dengan nilai NLR ($P=0,01$), NLR meningkat secara proporsional seiring dengan pertambahan usia.⁹ Penelitian ini masih memiliki beberapa kelemahan diantaranya waktu pengambilan spesimen darah dari tiap sampel yang diperiksa tidak seragam. Idealnya penghitungan NLR dilakukan segera setelah pasien

terdiagnosis, sebelum pasien mendapatkan regimen pengobatan sehingga peluang terjadinya bias nilai NLR akibat regimen pengobatan dapat dihindari.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan nilai NLR yang bermakna pada penderita TB paru bakteriologis terkonfirmasi dan TB RO. Nilai NLR $< 2,91$ lebih sugestif suatu TB RO. Hasil ini diharapkan dapat digunakan sebagai alat skrining pada keadaan yang sulit mendapat diagnostik sesuai baku emas.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Course on MDR-TB. France: The World Medical Association; 2013.p.1-220.
2. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kemenkes RI;2013.p.17-25.
3. Yoon N, Son CH. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community-acquired pneumonia. Ann Lab Med. 2013;33:105–10.
4. Karthik K, Kesavan M, Tamilmahan P, Saravanan M, Dashprakash M. Neutrophils in tuberculosis: will code be unlocked ?. Vet World. 2013;6:118-21.
5. Kumar S. Update on pathogenesis and management of tuberculosis with drug resistance. Asian Pac J Trop Dis. 2015;5:673-86.
6. Zhu B, Dheda K, Schwander SK, Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis and TB RO: From bench to bedside. Respirology. 2011;15:433–50.
7. Yin Y, Kuai S, Liu J, Zhang Y, Shan Z, Gu L, et al. Pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in peripheral blood was associated with pulmonary tuberculosis retreatment. Arch Med Sci. 2017;13:404-11
8. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio positively correlates to age in healthy population. J Clin Lab Anal. 2015;29:437–43.