



# Perbedaan Nilai Rasio Neutrofil Terhadap Limfosit Pada Pasien Tuberkulosis Dewasa Sebelum dan Setelah Terapi Fase Intensif di RS Atma Jaya

Alius Cahyadi, Mario Steffanus

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya/ Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta

## Abstrak

**Pendahuluan:** Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan yang penting di negara berkembang. Infeksi bakteri ini akan mengakibatkan neutrofilia dan limfopenia. Rasio neutrofil terhadap limfosit/ neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) merupakan pemeriksaan yang mudah, biaya terjangkau, dan cukup sensitif. Nilai NLR pengidap TB lebih tinggi dibandingkan orang normal, dengan nilai cut off  $>2,16$ . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan nilai NLR pada pasien TB dewasa sebelum dan setelah terapi fase intensif.

**Metode:** Subjek penelitian adalah pasien TB dewasa kasus baru yang datang ke poli klinik Penyakit Dalam RS Atma Jaya, tanpa adanya HIV, gagal ginjal kronik, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik, dan pneumonia bakterial. Jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit, serta perhitungan NLR sebelum dan setelah terapi fase intensif dicatat. Analisis data menggunakan SPSS.

**Hasil:** Dari 44 pasien TB, 23 (52,3%) diantaranya berjenis kelamin laki-laki, dengan usia median 37 tahun. Delapan puluh delapan persen sampel menderita TB paru. Nilai NLR sebelum terapi (2,77) lebih tinggi daripada setelah terapi (2) fase intensif ( $p < 0,001$ ).

**Kesimpulan:** Adanya penurunan nilai rasio neutrofil terhadap limfosit yang bermakna secara statistik pada pasien TB dewasa yang telah mendapatkan terapi fase intensif

**Kata Kunci:** rasio neutrofil terhadap limfosit, tuberkulosis, terapi fase intensif

Korespondensi: dr. Alius Cahyadi  
Email: alius.cahyadi@atmajaya.ac.id

## The Difference Result of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Adult Tuberculosis Patients Before and After Intensive Phase Treatment

Alius Cahyadi, Mario Steffanus

Department of Internal Medicine, School of Medicine and Health Sciences  
Atma Jaya Catholic University of Indonesia/ Atma Jaya Hospital, Jakarta

### Abstract

**Introduction:** Tuberculosis (TB) is an important health problem in developing countries. This infection results neutrophilia and lymphopenia. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is an easy, inexpensive, and sensitive examination. The NLR result in tuberculosis patients showed higher compare to normal population, with cut off  $>2.16$ . The aim of this study was to know the difference of NLR result in adult TB patients before and after the intensive phase treatment.

**Methods:** We collected all new cases adult TB patients who came to out-patient department in Atma Jaya Hospital, without any HIV infection, chronic kidney disease, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and bacterial pneumonia. Baseline characteristic, leukocyte count, neutrophil and lymphocyte count, also NLR were collected before and after intensive phase treatment, then were analyzed using SPSS.

**Results:** There were 44 participants included in this study, 23 (52.3%) of them were male, with median age were 37 years old. Eighty eight percent of the subject had pulmonary tuberculosis. The NLR result before treatment (2.77) was higher compare with the NLR result (2) after intensive phase treatment ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** There was a statistically significant decrease in NLR result after intensive phase treatment of adult TB patients.

**Key words:** neutrophil to lymphocyte count, tuberculosis, intensive phase treatment

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis menjadi penyebab kematian urutan ke-9 di dunia. Pada tahun 2016, berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) diperkirakan terdapat 10,4 juta kasus TB atau setara dengan 140 kasus per 100.000 populasi, serta terdapat sekitar 1,3 juta kematian karena TB non- *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan tambahan 374 ribu kematian pada pasien HIV. Indonesia menempati posisi kedua negara terbanyak pasien TB setelah India, dengan perkiraan insidens 1 juta kasus pada tahun 2016.<sup>1</sup>

Kuman TB yang masuk ke dalam tubuh manusia akan ditangkap oleh sel makrofag dan bersama dengan sel T membentuk granuloma, kemudian pada akhirnya dapat menjadi nekrosis. Dengan adanya sistem imun tubuh yang adekuat

maka akan terbentuk kalsifikasi dan fibrosis sehingga bakteri menjadi dorman atau pada fase laten. Namun, adanya gangguan atau penurunan sistem imun tubuh akan menyebabkan reaktivasi bakteri TB.<sup>2</sup>

Prinsip tata laksana TB berdasarkan panduan WHO maupun panduan lokal, dibagi menjadi dua fase yaitu fase intensif dan fase lanjutan. Fase intensif difokuskan untuk membunuh bakteri TB dengan cara mengganggu fungsi bakteri sehingga tidak terjadi infeksi lebih lanjut.<sup>2,3</sup> Infeksi TB menyebabkan perubahan pada sistem imun dalam tubuh yaitu meningkatnya jumlah neutrofil (neutrofilia) dan menurunnya jumlah limfosit (limfositopenia). Hasil perbandingan antara neutrofil dan limfosit lebih sensitif dalam kejadian infeksi bakteri bila dibandingkan dengan jumlah sel darah putih total. Adanya peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit/ *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) menunjukkan adanya

peningkatan sitokin pro-inflamasi.<sup>4</sup> Nilai NLR dapat meningkat pada penyakit kardiovaskular, keganasan, diabetes melitus, dan gagal ginjal kronik. Penurunan nilai NLR dapat disebabkan oleh infeksi HIV.<sup>4,5</sup> Nilai NLR pasien TB lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal.<sup>6</sup> Jika dibandingkan dengan pasien sarkoidosis, maka nilai NLR pasien TB lebih tinggi, tetapi masih lebih rendah dibandingkan dengan pasien pneumonia bakterial.<sup>6,7</sup>

Pemeriksaan NLR sangat mudah, cepat dilakukan, dan tidak membutuhkan biaya yang besar. Penelitian mengenai NLR pada pasien TB di Indonesia belum banyak dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui rasio neutrofil terhadap limfosit pada pasien TB dewasa sebelum dan setelah terapi fase intensif di RS Atma Jaya, Jakarta.

### Metode

Subjek penelitian terdiri dari pasien TB paru dan ekstra-paru kasus baru usia dewasa ( $\geq 18$  tahun) yang datang ke poli klinik Penyakit Dalam RS Atma Jaya pada periode Juli sampai Desember 2017 dan telah menandatangani lem-

bar informed consent. Kriteria eksklusi meliputi pasien TB dengan HIV, pasien gagal ginjal kronik, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik, dan pasien pneumonia bakterial.

Data dasar seperti usia, jenis kelamin, jumlah leukosit, jumlah absolut neutrofil dan limfosit sebelum dan sesudah terapi intensif dikumpulkan. Nilai NLR didapat melalui perhitungan jumlah absolut neutrofil dibagi dengan jumlah absolut limfosit.

Penelitian ini menggunakan desain studi prospektif dengan uji analitik komparasi berpasangan. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak SPSS v. 22.0.

### Hasil

Dari 44 pasien TB, mayoritas pasien (88,6%) adalah pasien TB paru. Hampir separuh dari total pasien berjenis kelamin perempuan. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Terdapat 41 pasien mengalami penurunan NLR setelah terapi intensif. Terdapat perbedaan bermakna nilai NLR sebelum dan setelah terapi fase intensif ( $p < 0,001$ ). (Tabel 2)

**Tabel 1. Karakteristik Pasien TB**

Karakteristik Pasien	Jumlah (N=44)
Jenis Kelamin	
Laki-laki (%)	23 (52,3)
Usia (min-maks)	37 (20 – 76)
20 – 49 tahun (%)	31 (70,5)
TB paru (%)	39 (88,6)
Sebelum terapi fase intensif	
Jumlah leukosit (min-maks) x 10 <sup>3</sup>	8 (4,1 – 16,4)
Hitung neutrofil (min-maks)	67,5 (48 – 84)
Hitung limfosit (min-maks)	23,5 (10 – 40)
Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR)	2,77
Setelah terapi fase intensif	
Jumlah leukosit (min-maks) x 10 <sup>3</sup>	7 (3,8 – 11,9)
Hitung neutrofil (min-maks)	62 (38 – 86)
Hitung limfosit (min-maks)	30 (12 – 55)
Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR)	2

**Tabel 2. Perbandingan NLR Sebelum dan Setelah Terapi Fase Intensif**

Variabel	NLR	p
Sebelum terapi fase intensif	2,77	<0,001
Setelah terapi fase intensif	2	

## Diskusi

Pada penelitian ini didapatkan frekuensi pasien TB dengan jenis kelamin laki-laki hampir sama dengan perempuan, tetapi berdasarkan jumlah absolut laki-laki lebih banyak ( $n=23$ ). Hal ini sesuai dengan berbagai data karakteristik pasien TB dengan hasil pasien TB berjenis kelamin laki-laki lebih besar daripada perempuan. Menurut Falagas, *et al.* penyakit infeksi saluran napas bagian bawah lebih sering didapatkan pada laki-laki, dan gejala yang ditimbulkan lebih berat.<sup>8</sup> Hal ini disebabkan perbedaan dalam beberapa aspek, salah satunya adalah perbedaan kadar hormon estrogen yang lebih tinggi pada perempuan. Kadar hormon estrogen yang lebih tinggi berperan dalam memengaruhi sistem imun dalam tubuh manusia.<sup>9</sup> Hormon estrogen memengaruhi jumlah dan fungsi dari netrofil di dalam tubuh. Selain itu, hormon ini juga memengaruhi jumlah dan fungsi dari limfosit, khususnya limfosit T.<sup>10</sup>

Pasien TB pada penelitian ini mayoritas memiliki usia antara 20 sampai 49 tahun. Hal ini seperti penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Donald, *et al* dimana pasien TB meningkat dan mencapai puncak pada usia 20–30 tahun.<sup>11</sup> Menurut Olivia, *et al* usia yang paling banyak terpengaruh oleh infeksi TB adalah usia antara 15–50 tahun. Usia produktif ini meningkatkan paparan seseorang terhadap polusi udara di lingkungan sekitar seperti lingkungan kerja. Paparan polusi udara ini akan merubah fungsi dan struktur pertahanan paru terhadap bakteri yang terinhalasi. Mekanisme kerusakan saluran napas yang disebabkan oleh polutan yang terinhalasi menyerupai proses inflamasi oleh rokok. Oleh karena itu, risiko infeksi TB menjadi meningkat.<sup>12</sup>

Menurunnya nilai NLR pada pasien TB setelah menjalani terapi fase intensif terjadi karena meningkatnya jumlah limfosit sejalan dengan menurunnya jumlah neutrofil. Pada saat awal infeksi bakteri TB menunjukkan jumlah neutrofil yang lebih tinggi karena peranan neutrofil sebagai sistem pertahanan tubuh pertama untuk memfagosit patogen infeksi.<sup>13,14</sup> Pada penelitian lain juga didapatkan neutrofil sebagai leukosit yang paling banyak direkrut pada awal sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>15</sup> Selain itu, penurunan jumlah limfosit yang beredar di perifer disebabkan oleh adanya perekrutan limfosit ke jaringan yang telah terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>14</sup> Seiring dengan penambahan usia maka akan me-

mengaruhi jumlah dan fungsi dari neutrofil dan limfosit yang berfungsi sebagai sistem pertahanan tubuh. Bertambahnya usia berhubungan dengan menurunnya produktivitas dari timus. Dengan menurunnya fungsi timus ini, maka maturasi limfosit yang diproduksi oleh sumsum tulang akan ikut menurun sehingga jumlah limfosit matur di perifer akan berkurang jumlahnya.<sup>16,17</sup> Produksi sumsum tulang tidak mengalami perubahan dengan bertambahnya usia sehingga jumlah neutrofil cenderung tetap, tetapi kemampuan kemotaksis neutrofil menurun.<sup>17,18</sup>

Nilai NLR pada penelitian kami sebelum (2,77) dan setelah (2) terapi intensif menunjukkan adanya perbedaan bermakna secara statistik. Pada penelitian sebelumnya ditentukan nilai batas/ *cut off* untuk pasien TB adalah 2,16.<sup>6</sup> Adanya penurunan nilai NLR dari 2,77 menjadi 2 setelah terapi fase intensif ini, maka dapat terlihat adanya perbaikan kondisi pasien TB bila dibandingkan dengan nilai batas 2,16. Penurunan jumlah neutrofil dan peningkatan jumlah limfosit, serta penurunan nilai NLR setelah terapi fase intensif menunjukkan adanya perbaikan respon imun tubuh pasien dengan pemberian terapi fase intensif pada pasien TB.

Penelitian mengenai NLR pada pasien TB belum banyak dilakukan. Penilaian NLR ini dapat digunakan sebagai alat ukur lain yang cukup mudah dan dengan biaya terjangkau dalam menilai kondisi pasien setelah pengobatan TB. Kekurangan dari penelitian ini adalah jumlah sampel penelitian yang kecil. Penelitian lanjutan dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan memerhatikan variabel-variabel lain yang dapat memengaruhi kondisi pasien masih perlu dilakukan.

## Kesimpulan

Terdapat penurunan nilai rasio neutrofil terhadap limfosit yang bermakna secara statistik pada pasien TB dewasa setelah terapi fase intensif.

## Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Raviglione MC. Tuberculosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Localzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. McGraw-Hill Education, USA. 2015. Ch 202; pp 1102–22.

3. Sia IG, Wieland ML. Current concept in the management of tuberculosis. *Mayo Clinic Proc.* 2011;86(4):348–61.
4. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS ONE.* 2014; 9(11): e112361.
5. Coşkun BN, Öksüz MF, Ermurat S, Tufan AN, Oruçoğlu N, Doğan A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio can be a valuable marker in defining disease activity in patients who have started Anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) drugs for ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol* 2014;1:101–5.
6. Iliaz S, Iliaz R, Ortakoylu G, Bahadır A, Bağcı BA, Caglar E. Value of neutrophil/ lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Thorac Med* 2014;9:232–5.
7. Yoon N-B, Son C, Um S-J. 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.
8. Falagas ME, Mourtzoukou EG, Vardakas KZ. Sex differences in the Incidence and severity of respiratory tract infections. *Respir Med* 2007;101(9):1845–63.
9. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstien B. How sex and age immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell* 2015;14(3):309–21.
10. Khan D, Ahmed SA. The immune system is a natural target for estrogen action: opposing effects of estrogen in two prototypical autoimmune diseases. *Front Immunol* 2016;6:635.
11. Donald PR, Marais BJ, Barry CE. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *The Lancet* 2010;375(9729):1852–4.
12. Horna-Campos OJ, Sánchez-Pérez HJ, Sánchez I, Bedoya A, Martín M. Public transportation and pulmonary tuberculosis, Lima, Peru. *Emerg Infect Dis.* 2007 Oct;13(10):1491–3.
13. Eruslanov EB, Lyadova IV, Kondratieva TK, Majorov KB, Scheglov IV, Orlova MO, et al. Neutrophil responses to mycobacterium tuberculosis infection in genetically susceptible and resistant mice. *Infect Immun.* 2005;73(3):1744–53.
14. Iqbal S, Ahmed U, Khan MA. Haematological parameters altered in tuberculosis. *Pak J Physiol.* 2015;11(1):13–6.
15. Pokkali S, Rajavelu P, Sudhakar R, Das SD. Phenotypic modulation in mycobacterium tuberculosis infected neutrophil during tuberculosis. *Indian J Med Res* 2009;130:185–92.
16. Hakim FT, Gress RE. Immunosenescence: deficits in adaptive immunity in the elderly. *Tissue Antigens.* 2007;70(3):179–89.
17. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int.* 2009;22(11):1041–50.
18. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(4):507–13.

