

Peranan Rasio Neutrofil terhadap Limfosit, Rasio Monosit terhadap Limfosit, dan Jumlah Relatif Eosinofil pada Pasien Dermatitis Atopik

Stephanie Deborah Djuanda,* Stefanus Lembar,**
Inneke Jane Hidajat,*** Dani Djuanda****

*Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Atma Jaya,
**Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas
Katolik Atma Jaya, ***Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Atma Jaya, ****Departemen Kulit dan Kelamin,
Rumah Sakit Mitra Keluarga Kelapa Gading

Abstrak

Pendahuluan: Dermatitis Atopik (DA) merupakan inflamasi pada kulit yang ditandai dengan peradangan kronis residif disertai gatal. Mekanisme inflamasi dan banyak reaksi imunitas dalam tubuh terlibat dalam DA. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis DA, di antaranya rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR), rasio monosit terhadap limfosit (MLR), dan jumlah relatif eosinofil yang efektif, murah, dan mudah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan NLR, MLR, dan jumlah relatif eosinofil pada DA, serta mengetahui sensitivitas dan spesifisitasnya.

Metode: Metode penelitian potong lintang dengan menggunakan apusan darah tepi. Jumlah sampel yang diambil sebanyak 61 pasien DA yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta 61 kontrol sehat. Kemudian data dianalisis dengan uji normalitas Komolgorov-Smirnov dan Saphiro-Wilk serta uji statistik T tidak berpasangan, Mann-Whitney U dengan SPSS.

Hasil: Hasil analisis data menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara NLR pasien DA dan kontrol sehat, $p=0,858$. Hasil penelitian juga menunjukkan hubungan yang bermakna antara MLR dan jumlah relatif eosinofil pada pasien DA dan kontrol sehat dengan nilai $p=0,000$ dan $p=0,013$. Nilai cut-off MLR dan jumlah relatif eosinofil masing-masing $<0,0488$ (sensitivitas 70,5%, spesifisitas 72,1%, AUC 75,2%) dan $>2,25$ (sensitivitas 70,5%, spesifisitas 77%, AUC 78%).

Kesimpulan: MLR dan jumlah relatif eosinofil dapat diusulkan sebagai alat diagnostik untuk membantu penegakkan diagnosis DA, namun NLR tidak dapat dijadikan alat diagnostik DA.

Kata kunci: Rasio neutrofil terhadap limfosit, rasio monosit terhadap limfosit, jumlah relatif eosinofil, dermatitis atopik.

The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio and Relative Eosinophil Count in Atopic Dermatitis Patients

Stephanie Deborah Djuanda,* Stefanus Lembar,**
Inneke Jane Hidajat,*** Dani Djuanda****

*Faculty of Medicine and Health Sciences, Atma Jaya Catholic University of Indonesia

**Clinical Pathology Department, Atma Jaya Catholic University of Indonesia

***Dermatology and Venereology Department, Atma Jaya Catholic University of Indonesia

****Dermatology and Venereology Department, Mitra Keluarga Hospital, Kelapa Gading

Abstract

Introduction: Atopic Dermatitis (AD) is an inflammatory skin disorder characterized by chronically relapsing inflammation accompanied by pruritus and itching. Inflammatory mechanism and many body immune responses are involved in AD. There are several diagnostic tests to diagnose AD. NLR, MLR and relative eosinophil count are parameters that can be obtained easily and cheap from the economic side. The purpose of this study is to determine the role of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and relative eosinophil count in AD patients with analyzing the sensitivity and specificity.

Methods: This research is done by a cross-sectional method with peripheral blood smear. The number of sample taken were 61 patients with AD who had fulfilled the inclusion and exclusion criteria and 61 healthy controls. The data is then analyzed using Komolgorov-Smirnov and Saphiro-Wilk normality test, Independent T test, Mann-Whitney U.

Result: The data analysis result shows a not statistically significant relationship between NLR in AD patients and healthy controls, $p=0,858$. This study also shows a significant relationship between MLR and relative eosinophil count in AD patients and healthy controls with $p=0,000$ and $p=0,013$. The cut-off point of MLR and relative eosinophil count each are $< 0,0488$ (sensitivity 70,5%, specificity 72,1%, AUC 72,5%) and $> 2,25$ (sensitivity 70,5%, specificity 77%, AUC 78%).

Conclusion: MLR and relative eosinophil count can be proposed as diagnostic tools in assisting the diagnosis of AD, however NLR can not be used as AD diagnostic tool

Keywords: neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, relative eosinophil count, atopic dermatitis

Pendahuluan

Dermatitis Atopik (DA) merupakan penyakit kulit yang ditandai dengan peradangan kronis residif, disertai gatal dan dapat hilang timbul sepanjang hari. Pada umumnya rasa gatal lebih hebat pada malam hari sehingga penderita cenderung menggaruk dan menimbulkan gejala lain seperti kemerahan, papul, dan krusta.¹ Umumnya menyerang anak-anak pada usia enam bulan namun dapat berlangsung lama seiring bertambahnya umur. Prevalensi DA di dunia pada orang dewasa berkisar antara 10%, anak-anak berkisar 2-5%.^{1,2}

Dalam penegakkan diagnosis DA, belum terdapat penanda yang spesifik namun pada umumnya dilakukan uji alergi yaitu uji tusuk kulit dan pemeriksaan kadar IgE spesifik. Uji tusuk kulit memiliki beberapa kekurangan, seperti kurangnya standarisasi teknik uji tusuk kulit, adanya kontraindikasi dengan penggunaan antihistamin, dan belum ada bukti penelitian

bahwa uji tusuk kulit positif berperan dalam mendiagnosis DA. Selain itu, pemeriksaan IgE spesifik masih relatif mahal dan hasilnya cukup lama.³

Dalam pengembangan metode baru untuk mengidentifikasi pasien DA, dibutuhkan pemeriksaan yang lebih cepat, murah, mudah dihitung, dan efektif. Rasio neutrofil terhadap limfosit dapat digunakan sebagai marker dan parameter yang mudah untuk memberikan gambaran reaksi inflamasi.⁴ Metode ini dilakukan dengan cara menghitung rasio jumlah neutrofil dan limfosit yang merupakan 80% dari keseluruhan jumlah leukosit. Fungsi dari neutrofil dan limfosit yaitu fagositosis serta sebagai mediator inflamasi dan infeksi sehingga sebagian besar respons imun dapat digambarkan dari proporsi kedua sel tersebut.⁵

Dermatitis Atopik (DA) dapat dikaitkan dengan peningkatan kadar IgE di dalam serum penderita dan reaksi imunologik, salah satu

mediatornya yaitu jumlah relatif eosinofil yang merupakan metode pemeriksaan darah dengan menghitung jumlah eosinofil. Eosinofil pada umumnya dikenal dengan peranannya dalam pertahanan terhadap parasit, infeksi, dan sebagai mediator alergi.⁶ Selain eosinofil, terdapat marker lain yaitu rasio *monosit terhadap limfosit* (MLR) yang mungkin dapat berperan dalam mendiagnosis DA dengan menggambarkan jumlah persentase rasio monosit dan limfosit. Sebelumnya, MLR sudah digunakan sebagai marker beberapa penyakit seperti influenza, malaria, dan tuberkulosis, namun belum ada penelitian yang mengaitkan peranan MLR dalam mendiagnosis DA. Maka dari itu peran MLR terhadap DA harus diteliti lebih lanjut.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran NLR, MLR, dan jumlah relatif eosinofil pada pasien DA, serta mengetahui nilai cut-off NLR, MLR, dan jumlah relatif eosinofil dalam membantu penegakkan diagnosis DA.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain studi potong lintang dengan pendekatan deskriptif analitik. Penelitian dilakukan di klinik dr. Dani Djuanda, Sp.KK, FINSVD, FAADV dari bulan November 2019 – Mei 2020. Sampel DA pada penelitian ini berjumlah 61 pasien DA yang datang berobat ke klinik dr. Dani Djuanda, Sp.KK dan sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien berusia dewasa yang sudah didiagnosis oleh dr. Dani Djuanda, Sp.KK. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang tidak bersedia menjadi responden, pasien dengan infeksi dan inflamasi kronis, pasien dengan kelainan darah, pasien dengan gangguan imunitas tubuh, dan pasien yang mengkonsumsi anti-histamin dan kortikosteroid selama tiga hari terakhir.

Responden yang bersedia akan diambil darah periferinya pada jari dan kemudian dilakukan pembuatan apusan darah tepi. Apusan darah difiksasi dengan menggunakan alkohol 90% dan diberi pewarnaan dengan zat warna Wright. Apusan darah yang sudah diwarnai kemudian dilakukan penghitungan jenis menggunakan mikroskop. Data diambil dengan menggunakan metode *consecutive sampling*. Sampel kontrol NLR diambil dari penelitian yang dilakukan oleh Jessica Ariesta Handoyo, sedangkan sampel kontrol MLR dan jumlah relatif eosinofil diambil dari sampel darah perifer mahasiswa Fakultas Kedokteran

Unika Atma Jaya angkatan 2017 dan 2018 pada bulan Februari – Maret 2020 dan berjumlah 132 orang. Kemudian, dengan langkah yang sama akan dibuatkan apusan darah dan diwarnai menggunakan zat warna Wright lalu dilakukan penghitungan jenis menggunakan mikroskop. Sampel kontrol diambil secara *systematic random sampling*.

Penelitian ini telah melalui prosedur kaji etik dan mendapat surat keterangan lolos kaji etik oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya dengan Nomor: 14/10/KEP-FKUAJ/2019.

Hasil

Berdasarkan data, jumlah sampel laki-laki (47,5%, N=29) dan perempuan (52,5%, N=32). Pada karakteristik usia, jumlah pasien DA < 60 tahun (91,8%, N=56) dan ≥ 60 tahun (8,2%, N=5). Pada karakteristik lesi, lesi akut (36,1%, N=22) dan lesi kronik (63,9%, N=39).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	% (N)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	47,5 (29)
Perempuan	52,5 (32)
Usia	
< 60 tahun	91,8 (56)
≥60 tahun	8,2 (5)
Lesi	
Akut	36,1 (22)
Kronik	63,9 (39)
Total	100 (61)

Hasil uji normalitas pertama menunjukkan distribusi yang tidak normal pada beberapa variabel sehingga dilakukan transformasi. Uji normalitas pada NLR DA ($\alpha=0,05$ dan $p=0,009$, $p<\alpha$) dan jumlah relatif eosinofil kontrol ($\alpha=0,05$ dan $p=0,000$, $p<\alpha$) menunjukkan distribusi yang tidak normal. Uji normalitas pada NLR kontrol ($\alpha=0,05$ dan $p=0,200$, $p>\alpha$), MLR DA ($\alpha=0,05$ dan $p=0,070$, $p>\alpha$), MLR kontrol ($\alpha=0,05$ dan $p=0,175$, $p>\alpha$), dan jumlah relatif eosinofil DA ($\alpha=0,05$ dan $p=0,200$, $p>\alpha$) menunjukkan distribusi yang normal.

Hasil uji *Mann-Whitney U* NLR DA dan kontrol menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan nilai $p=0,858$.

Pada variabel NLR dan karakteristik jenis kelamin juga menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan $p=0,525$, sedangkan pada variabel NLR dan karakteristik usia dan lesi menunjukkan hubungan yang bermakna dengan $p=0,004$ dan $p=0,000$. Hasil uji T tidak berpasangan pada MLR DA dan kontrol menunjukkan hubungan yang bermakna dengan $p=0,000$. Pada variabel NLR dan karakteristik jenis kelamin, usia, dan lesi menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan $p=0,802$, $p=0,575$, dan $p=0,836$. Hasil uji Mann-Whitney U pada jumlah relatif eosinofil DA dan kontrol menunjukkan adanya hubungan yang bermakna dengan nilai $p=0,013$. Hasil uji T tidak berpasangan pada variabel jumlah relatif eosinofil dan karakteristik jenis kelamin dan usia menunjukkan adanya hubungan yang bermakna dengan $p=0,008$ dan $p=0,028$, sedangkan pada karakteristik lesi menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan $p=0,329$.

Peneliti juga mencari nilai *Area Under the Curve* (AUC), sensitivitas, spesifisitas, dan nilai *cut-off* dengan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Hasil kurva ROC pada nilai NLR, didapatkan AUC 49,1% namun nilai *cut-off*, sensitivitas, dan spesifisitas tidak dapat ditentukan. Pada nilai MLR, didapatkan AUC 75,2% dengan nilai sensitivitas 70,5%, spesifisitas 72,1% dan nilai *cut-off* $< 0,0488$. Pada jumlah relatif eosinofil, AUC sebesar 78%, sensitivitas 70,5%, spesifisitas 77% dan nilai *cut-off* $> 2,25$.

Diskusi

Sampel terdiri dari 29 laki-laki dan 32 perempuan. Proporsi sampel yang didapatkan dari penelitian ini serupa dengan penelitian sebelumnya bahwa DA memiliki prevalensi yang lebih tinggi pada perempuan dewasa yang mungkin dipengaruhi oleh faktor hormonal pada perempuan.⁸ Karakteristik usia pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu < 60 tahun dan ≥ 60 tahun. Pasien berusia < 60 tahun mendominasi dengan jumlah 56 orang. Pada penelitian ini, peneliti hanya mengambil pasien berusia dewasa (≥ 18 tahun). Secara teori, berdasarkan Buku Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FK UI), 50% pasien DA adalah bayi dan anak-anak, namun dapat menetap dan relaps pada saat remaja dan dewasa, bahkan baru mulai muncul saat dewasa.¹ DA pada usia dewasa memberikan manifestasi klinik seperti lesi dengan eritematosa, sku-

ma, papul, eksudat, atau likenifikasi dan sering terdapat pada daerah tangan. Pasien usia dewasa biasanya mengeluhkan rasa gatal pada DA dirangsang oleh faktor psikis seperti stres dan cemas.⁹ Fase akut pada DA lebih umum terjadi pada masa anak-anak dengan tempat predileksi di wajah, scalp, dan bagian ekstensor. Lesi menjadi kronik pada pasien yang berusia lebih tua dengan tempat predileksi pada bagian fleksural.¹⁰ Tanda klinis khas dari lesi akut DA adalah adanya bercak eritema difus, kulit bersisik, papulovesikel, dan terkadang terdapat eksudat serosa, sedangkan pada lesi kronik DA terdapat kulit yang bersisik disertai likenifikasi dan ekskoriaksi. Secara umum manifestasi lesi kronik lebih reda dari lesi akut. Namun, masih belum diketahui apakah lesi akut dan kronik disebabkan oleh perbedaan mekanisme molekular atau adanya respons inflamasi yang berbeda. Berdasarkan klinis, lesi akut dan kronik sering ditemukan pada satu individu yang sama, dan terkadang sulit untuk dibedakan.¹¹

Pada penelitian ini, NLR DA dan kontrol tidak memiliki hubungan bermakna secara statistik. Penelitian oleh Dogru *et al.*, Gayret *et al.*, Yoshida *et al.* juga tidak memperoleh hubungan bermakna antara NLR DA dan kontrol.^{12,13} Terdapat beberapa faktor yang diduga berperan dalam tidak meningkatnya NLR DA secara statistik. Pada penelitian ini, sampel pasien DA didominasi oleh pasien dengan lesi kronik dimana peranan sel-sel radang sudah berkurang. Dhingra *et al.* dan Dogru *et al.* menyatakan bahwa adanya penelitian yang membuktikan adanya korelasi pada peningkatan infiltrasi neutrofil dan pembentukan krusta pada lesi DA.¹² Hal ini mungkin merupakan induksi dari infeksi *Staphylococcus aureus*. *S.aureus* diduga juga menginduksi terjadinya peningkatan Th17 yang merupakan bagian dari limfosit juga.¹⁴ Walsh *et al.* menyatakan pada penelitiannya bahwa neutrofil merangsang rasa gatal yang kronik pada DA. Namun penelitian lebih lanjut menyatakan limfosit juga dapat merangsang gatal kronik pada DA.¹⁵ Pada lesi akut terjadi spongiosis yaitu edema intraselular dimana terjadinya peningkatan sel radang. Pada lesi kronik, spongiosis berkurang sehingga sel radang juga menurun.¹⁶ Selain itu, terdapat faktor lain yaitu pasien yang dijadikan sampel memiliki derajat keparahan DA yang ringan seperti yang dipaparkan oleh Dogru *et al.* sehingga nilai NLR menyerupai atau bahkan di bawah kontrol normal. Nilai NLR dituliskan meningkat secara signifikan pada derajat keparahan DA tingkat berat.¹²

Pada penelitian Jiang *et al.* juga menyatakan bahwa adanya hubungan signifikan antara NLR dan derajat keparahan DA.¹⁷

Kemungkinan lainnya adalah pada penelitian Batmaz *et al.* sampel DA yang digunakan adalah populasi anak-anak usia 1 bulan – 17 tahun.¹⁸ Predileksi usia pada DA sendiri adalah 85% terjadi pada anak-anak usia di bawah 5 tahun.¹⁹ DA yang timbul saat dewasa setelah usia 18 tahun hanya sebesar 6-14%.⁹ Hal tersebut mungkin menjadi pembeda yang mana pada penelitian ini responden anak-anak tidak diambil. Faktor lain adalah proses inflamasi pada DA sendiri. Terdapat dua tipe inflamasi yaitu inflamasi neutrofilik dan eosinofilik. Pada penelitian ini terdapat kemungkinan bahwa NLR tidak meningkat karena sampel pasien DA merupakan pasien dengan inflamasi eosinofilik sehingga jumlah neutrofil belum tentu meningkat.¹²

Peneliti kemudian menentukan perbedaan nilai NLR pada variabel jenis kelamin. Berdasarkan hasil uji statistik pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna. Pada penelitian Dogru *et al.* dan Gayret *et al.* juga menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna.^{12,13} Pada penelitian lain yaitu oleh Wu *et al.* Pada kontrol sehat menyatakan bahwa NLR lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki usia 30-49 tahun, namun pada usia 60-69 tahun, NLR lebih tinggi pada laki-laki.²⁰

Terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok usia < 60 tahun dan \geq 60 tahun. Sejalan dengan Jian *et al.* yang menyatakan bahwa semakin bertambahnya usia semakin tinggi nilai NLR.²¹ Telah diketahui bahwa DA sering terjadi pada usia bayi dan anak, namun berdasarkan penelitian Kanwar *et al.*, DA pada onset dewasa dapat dipengaruhi oleh faktor eksternal yaitu merokok secara aktif atau pasif.²² Selain itu, menurut Lee *et al.* dapat terjadi penurunan jumlah neutrofil pada perempuan menopause namun tidak mengubah jumlah limfosit sehingga menyebabkan penurunan NLR pada perempuan berusia \geq 50 tahun.²³

Terdapat pula hubungan yang bermakna antara NLR dengan variabel lesi akut dan lesi kronik. Pada lesi akut terdapat dominasi oleh limfosit, sedangkan neutrofil jarang ditemukan. Sel mast mulai berdegranulasi sehingga menimbulkan manifestasi gatal pada lesi dan dapat memicu munculnya lesi kronik akibat garukan terus-menerus.¹⁶ Pada lesi kronik

terdapat jumlah IgE yang tinggi dan eosinofilia.^{11,16,24} Limfosit tetap ada pada lesi kronik namun jumlahnya lebih rendah dibandingkan pada lesi akut.²⁵

Setelah itu, peneliti juga mencari hubungan antara MLR DA dan MLR kontrol. Di jaringan, monosit akan matur dan menjadi makrofag dengan fungsi untuk memakan benda asing dalam jumlah terbatas sebelum akhirnya mati. Peningkatan jumlah monosit atau monositosis dalam darah menandakan adanya suatu penyakit seperti inflamasi kronis dan adanya respons stress.²⁶ Terdapat hubungan yang bermakna antara MLR DA dan kontrol. Pada penelitian Kiekens *et al.* makrofag diketahui meningkat jumlahnya pada inflamasi kulit akut maupun kronis. Pada lesi kulit DA terdapat derivat monosit dan menunjukkan adanya peningkatan jumlah makrofag pada peradangan DA akut dan kronik. Dalam keadaan inflamasi, terdapat peningkatan ekspresi CD36 oleh makrofag yang dihubungkan dengan fungsi fagositosis terhadap berbagai sel imun yang telah mengalami apoptosis.²⁷

Peneliti mencari hubungan karakteristik jenis kelamin dengan nilai MLR dan hasilnya tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik. Penelitian ini merupakan penelitian perdana sehingga tidak dapat dibandingkan hasilnya dengan penelitian sebelumnya. Berdasarkan penelitian Bouman *et al.*, jumlah monosit pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan pada perempuan karena hormon estrogen dan progesterone memiliki peran dalam penurunan jumlah monosit dengan melakukan apoptosis pada monosit.²⁸

Karakteristik usia dan nilai MLR menunjukkan tidak adanya hubungan yang bermakna secara statistik. Penelitian Bouman *et al.* memaparkan bahwa adanya peningkatan jumlah monosit pada perempuan yang sudah mengalami menopause.²⁸ Penelitian oleh Seidler *et al.* menyatakan bahwa monosit meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia.²⁹

Penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna pada karakteristik lesi dengan nilai MLR. Berdasarkan penelitian oleh Kasrie *et al.*, makrofag meningkat pada peradangan lesi DA akut dan kronik. Sebelumnya Kiekens *et al.* menemukan bahwa adanya peningkatan ekspresi CD36 oleh makrofag pada lesi DA akut dan kronik. Pada keadaan inflamasi, CD36 dihubungkan dengan fungsi fagositosis terhadap berbagai sel imun yang

telah mengalami apoptosis.²⁷

Eosinofil bekerja sama dengan sel mast dalam mekanisme reaksi alergi.²⁶ Hasil pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang bermakna secara statistik antara jumlah relatif eosinofil DA dan kontrol. Penelitian lain sesuai dengan Jenerowicz *et al.*, Celakovska *et al.*, Jiang *et al.* menunjukkan hasil serupa, yaitu nilai eosinofil lebih tinggi pada DA daripada non-DA.^{6,17,30}

Peneliti juga menemukan hubungan yang bermakna secara statistik pada jumlah relatif eosinofil dengan variabel jenis kelamin. Pada penelitian Chang *et al.* Dituliskan reaksi hipersensitivitas tipe 1 lebih sering terjadi pada laki-laki.³¹ Pada penelitian Davis *et al.* mengatakan terdapat penurunan angka eosinofil saat fase ovulasi. Eosinofil pada fase luteal lebih rendah daripada fase folikular.³²

Selanjutnya peneliti menentukan perbedaan jumlah relatif eosinofil pada variabel usia. Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik. Penelitian pada sampel lansia sehat mengatakan bahwa serum IgE spesifik menurun pada lansia sehingga jumlah eosinofil pun juga akan terjadi penurunan.³³ Pada patogenesis DA, IgE berikatan dengan alergen akan memicu sel mast berdegranulasi dan mengeluarkan IL-4 dan IL-5 yang mampu merekrut eosinofil.¹ Selain itu, eosinofil sendiri pada lansia terjadi penurunan fungsi. Hal ini disebabkan oleh IL-5 yang tidak responsif pada usia lanjut.³³ Namun demikian, pada lansia DA kadar IgE tetap meningkat dibanding lansia sehat.³⁴

Hasil pada penelitian ini juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna pada jumlah relatif eosinofil dengan karakteristik lesi. Menurut Liu *et al.*, eosinofilia terjadi pada lesi akut dan lesi kronik.³⁵ Berdasarkan Fitzpatrick dan penelitian Donald *et al.*, eosinofil meningkat pada lesi kronik.^{10,16} Eosinofilia sering terjadi pada lesi kronik disertai dengan dominansi dari IL-5 dan menurunnya IL-4 dan IL-13.²⁵

Keterbatasan pada penelitian ini antara lain adalah distribusi dari proporsi karakteristik jenis kelamin, lesi, usia memiliki jumlah yang berbeda, peneliti tidak dapat intervensi dalam pengambilan data karena penelitian ini merupakan penelitian sekunder dimana pengambilan sampel dilakukan oleh dokter spesialis, terdapat perbedaan rentang usia pasien

DA dan kontrol, derajat keparahan pasien DA tidak diketahui sehingga tidak dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan seorang pasien, literatur dan penelitian sebelumnya yang membahas tentang MLR dengan DA masih sangat sedikit, terutama untuk karakteristik lesi akut dan kronik.

Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa NLR tidak dapat berperan dalam membedakan kelompok DA dan non-DA, sehingga tidak dapat ditentukan nilai *cut-off* yang menjadikan NLR sebagai alat diagnostik penyakit DA. Peranan MLR dan jumlah relatif eosinofil pada pasien DA mendapatkan nilai *cut-off* masing-masing $<0,0488$ (sensitivitas 70,5%, spesifisitas 72,1%, AUC 75,2%) dan $>2,25$ (sensitivitas 70,5%, spesifisitas 77%, AUC 78%) sehingga MLR dan jumlah relatif eosinofil dapat digunakan sebagai alat diagnostik dalam membantu penegakkan diagnosis DA.

Daftar Pustaka

1. Djuanda A, Suriadiredja AS, Sudharmono A, Wiryadi BE, Kurniati DD, Daili ES, et al. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Edisi ke-7. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2016.
2. Eczema and Atopic Dermatitis | World Allergy Organization; 2019. Available from: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/eczema-e-atopic-eczema-ae-and-atopic-dermatitis-ad>.
3. Brand P. Allergy diagnosis: pros and cons of different tests, indications and limitations. *Breathe*. 2007;3(4):345-349. doi:10.1183/18106838.0304.345.
4. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012;5(1):2. doi:10.1186/1755-7682-5-2.
5. Gürol G, Çiftci İH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis?. *J Microbiol Biotechnol*. 2015;25(4):521-525. doi:10.4014/jmb.1408.08060.
6. Celakovská J, Bukač J. Eosinophils in patients suffering from atopic dermatitis and the relation to the occurrence of food allergy and other atopic diseases. *Food and Agricultural Immunology*. 2016;27(5):700-710. doi:10.1080/09540105.2016.1148669.
7. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjurs-

- en H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*. 2017;45(3):299-307. doi:10.1007/s15010-016-0972-1.
8. Mosbeh A and Abdelrahman RM. The Impact of Pregnancy and Phases of the Menstrual Cycle on Atopic Dermatitis. *Austin J Dermatolog*. 2017; 4(3): 1081.
 9. William J, Elston D, Treat J, Rosenbach M, Neuhaus I. *Andrews' Disease of the Skin Clinical Dermatology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
 10. Donald L. Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *J Allergy Clinical Immunology*. 2000. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70051-5.
 11. Tsoi LC, Rodriguez E, Stölzl D, Wehkamp U, Sun J, Gerdes S, et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(5):1406-1415. doi:10.1016/j.jaci.2019.11.047.
 12. Dogru M, Citli R. The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis: a case-control study. *Clin Ter*. 2017;168(4):e262-e265. doi:10.7417/T.2017.2017.
 13. Gayret O, Nacaroglu H, Erol M, Şener A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and the Platelet Parameters as Biomarkers of Atopic Dermatitis Severity in Children. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2019;21(7). doi: 10.5812/ircmj.91594.
 14. Dhingra N, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J. Attenuated neutrophil axis in atopic dermatitis compared to psoriasis reflects TH17 pathway differences between these diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):498-501. e3. doi:10.1016/j.jaci.2013.04.043.
 15. Walsh CM, Hill RZ, Schwendinger-Schreck J, Deguine J, Brock EC, Kucirek N, et al. Neutrophils promote CXCR3-dependent itch in the development of atopic dermatitis. *Elife*. 2019;8:e48448. doi:10.7554/eLife.48448.
 16. Fitzpatrick T, Goldsmith L, Wolff K. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 2019.
 17. Jiang Y, Ma W. Assessment of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Atopic Dermatitis Patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:1340-1346. doi:10.12659/msm.900212.
 18. Batmaz SB. Simple Markers for Systemic Inflammation in Pediatric Atopic Dermatitis Patients. *Indian J Dermatol*. 2018;63(4):305-310. doi:10.4103/ijd.IJD_427_17.
 19. Hurwitz S, Paller A, Mancini A. *Hurwitz clinical pediatric dermatology*. 5th ed. Canada: Elsevier; 2015.
 20. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):125. doi:10.1186/s12872-019-1110-7.
 21. 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(6):437-443. doi:10.1002/jcla.21791.
 22. Kanwar AJ. Adult-onset Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):662-663. doi:10.4103/0019-5154.193679.
 23. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11138. doi:10.1097/MD.00000000000011138.
 24. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;22(2):125-137. doi:10.5021/ad.2010.22.2.125.
 25. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(8):1878-1891. doi:10.1038/jid.2009.71.
 26. Lembar S, Dony Y, Aprilia A, Tjahyadi CA. *Buku Saku Hematologi Eritrosit dan Kelainannya*. Jakarta: Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya; 2015.
 27. Kasraie S, Werfel T. Role of macrophages in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:942375. doi:10.1155/2013/942375.
 28. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):411-423. doi:10.1093/humupd/dmi008.
 29. Seidler S, Zimmermann HW, Bartneck M, Trautwein C, Tacke F. Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults. *BMC Immunol*. 2010;11:30. doi:10.1186/1471-2172-11-30.
 30. Jenerowicz D, Czarnecka-Operacz M, Silny W. Peripheral blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2007;16(2):47-52. PMID: 17992457.
 31. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2008;63(11):1418-1427. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x.
 32. Rosemary D, Devi P, Soniya D. Menstrual cycle and its relation with Leukocyte count. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2014;13(1):65-67. doi: 10.9790/0853-131106567.
 33. Mathur SK, Schwantes EA, Jarjour NN, Busse WW. Age-related changes in eosinophil function in human subjects. *Chest*. 2008;133(2):412-419. doi:10.1378/chest.07-2114.

34. De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Allergy and Aging: An Old/New Emerging Health Issue. *Aging Dis.* 2017;8(2):162-175. doi:10.14336/AD.2016.0831.
35. Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, mast cells, and eosinophils in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41(3):298-310. doi:10.1007/s12016-011-8252-4.

