

Rasio Neutrofil dan Limfosit (NLCR) Sebagai Faktor Risiko Terjadinya Infeksi Bakteri di Ruang Rawat Anak RSUP Sanglah Denpasar

IM Yullyantara Saputra, W Gustawan, MG Dwilingga Utama, BNP Arhana
Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah

Latar belakang. Rasio neutrofil dan limfosit (NLCR) memiliki potensi sebagai prediktor bakteremia pada pasien dengan infeksi yang didapat di masyarakat. Insidensi bakteremia, atau adanya bakteri hidup dalam darah, mencapai sekitar 1% kasus pada populasi. Angka kematian mencapai 25%-30% dan meningkat hingga 50% pada sepsis berat.

Tujuan. Untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil dan limfosit (NLCR) dengan kejadian infeksi bakteri.

Metode. Sebuah studi kasus-kontrol dilakukan dengan meninjau rekam medis di RSUP Sanglah, Denpasar, pada periode Januari 2016 hingga Maret 2018. Data yang diambil adalah usia, jenis kelamin, kadar WBC, Neutrofil, limfosit, monosit, platelet, dan kultur darah. Kemudian dilakukan analisis hubungan antara rasio neutrofil dan limfosit terhadap infeksi aliran darah.

Hasil. Selama periode studi didapatkan 98 pasien dengan hasil kultur positif dan 100 pasien dengan hasil kultur negatif. Dari total subjek yang dianalisis, didapatkan 116 (58,5%) subjek laki-laki dan 82 (40,9%) subjek perempuan. Median usia pada kelompok kasus adalah 12 bulan, sedangkan median usia pada kelompok kontrol adalah 24 bulan. Analisis kurva ROC menunjukkan nilai *cut-off* optimal untuk NLCR adalah 4,67. Rasio odd untuk hubungan antara NLCR dengan kejadian infeksi bakteri adalah 3,24 (95% IK 1,74 – 5,92) dan *adjusted odds ratio* sebesar 3,49 (95% IK 1,83-6,64).

Kesimpulan. Nilai NLCR $\geq 4,67$ merupakan faktor risiko untuk infeksi aliran darah yang berkembang. Hasil ini dapat digunakan sebagai titik potong untuk antibiotik yang awalnya diberikan untuk mencegah prognosis yang buruk (sepsis, kegagalan organ multipel, dan kematian). **Sari Pediatri** 2019;20(6):354-9

Kata kunci: rasio neutrofil terhadap limfosit, infeksi bakteri, faktor risiko

Neutrophil to Lymphocyte Count Ratio (NLCR) as a Risk Factor for Blood Stream Infection in Pediatric Ward Sanglah Hospital Denpasar

IM Yullyantara Saputra, W Gustawan, MG Dwilingga Utama, BNP Arhana

Background. Neutrophil to lymphocyte count ratio (NLCR) is a potential predictor of bacteremia in patients with community-acquired infection. The incidence of bacteremia, which defined as the presence of viable bacteria in bloodstream, is approximately 1%. The mortality rate reaches 25%-30% and increases up to 50% in patients with severe sepsis.

Objective. To investigate the association between NLCR and incidence of bloodstream infection.

Methods. A case-control study was conducted by reviewing patients' medical records at Sanglah Hospital Denpasar from January 2016 to March 2018. The variables analyzed in this study include age, sex, total leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet counts, and blood culture results. Association analysis was subsequently conducted for NLCR and incidence of bacterial infection.

Result. Within the study period, a total of 98 subjects with positive blood culture and 100 subjects with negative blood culture were enrolled. Of all study participants, 116 (58.5%) subjects were males and 82 (40.9%) subjects were females. The median age of the case group was 12 months, while the control group was 24 month. ROC curve analysis showed optimal cut-off value for NLCR was 4.67. The Odds ratio for association between NLCR and incidence of bacterial infection was 3.24 (95% CI 1.74 – 5.92) and adjusted odds ratio was 3.49 (95% CI 1.83 – 6.64).

Conclusion. NLCR of ≥ 4.67 is a risk factor of developing bloodstream infection. This result can be used as the cut-off value for initiating antibiotic therapy that is previously used for preventing worse outcomes (sepsis, multiple organ failure, and mortality).

Sari Pediatri 2019;20(6):354-9

Keywords: neutrophil to lymphocyte count ratio, bacterial infection, risk factor

Alamat korespondensi: IM Yullyantara Saputra. Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah. Email: yullyantara.saputra@gmail.com

Rasio neutrofil dan limfosit (*neutrophil to lymphocyte count ratio*; NLCR) merupakan parameter laboratorium yang berpotensi menjadi prediktor infeksi aliran darah/ bakteremia pada pasien dengan dugaan infeksi yang didapat dari masyarakat. Insiden bakteremia yang didefinisikan sebagai adanya pertumbuhan bakteri hidup dalam aliran darah mencapai sekitar 1% dari total admisi ke rumah sakit. Pasien dengan infeksi aliran darah memiliki luaran yang jauh lebih buruk dibandingkan dengan kontrol dengan hasil kultur darah negatif sehingga tatalaksana segera akan memperbaiki luaran pasien. Infeksi bakteri dapat menyebabkan inflamasi sistemik yang ditandai dengan demam. Demam merupakan manifestasi yang umum ditemukan pada pasien yang dilarikan ke rumah sakit, tetapi hanya sedikit pasien yang menunjukkan hasil kultur positif.¹

Populasi sel darah putih pada pasien imunokompeten (monosit, limfosit, dan neutrofil) berperan penting dalam respons inflamasi sistemik terhadap infeksi berat. Fase hiperdinamik pada awal infeksi ditandai dengan status proinflamasi yang dimediasi oleh neutrofil, makrofag, dan monosit yang diikuti pelepasan sitokin inflamasi, seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan interleukin (IL) 1 dan IL6. Respon inflamasi sistemik ini dikaitkan dengan penekanan apoptosis neutrofil yang meningkatkan pembunuhan patogen yang dimediasi oleh neutrofil sebagai bagian dari respons imun bawaan, tetapi juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Neutrofilia selama inflamasi sistemik disebabkan oleh demarginasi neutrofil, penundaan apoptosis neutrofil, dan stimulasi sel punca oleh faktor pertumbuhan (G-CSF). Pada saat yang bersamaan, apoptosis limfosit pada kelenjar timus dan limpa meningkat. Hal ini dapat menyebabkan penekanan sistem imun, disfungsi organ multipel, dan kematian. Depresi imunitas selular bawaan ditandai dengan penurunan persisten pada kadar sel TCD4⁺ dan peningkatan sel TCD8⁺. Rasio sel TCD4⁺/TCD8⁺ yang kurang dari 1 merupakan prediktor yang baik untuk immunosupresi dan risiko tinggi SIRS dan kegagalan multiorgan.²

Rasio hitung neutrofil dan limfosit (NLCR) dapat dihitung dengan mudah dan dapat didapatkan dengan cepat dari pemeriksaan darah lengkap sebagai bagian dari laboratorium rutin. Keuntungannya adalah untuk mengidentifikasi pasien-pasien yang berisiko mengalami bakteremia dan indikasi pemberian terapi

antibiotik. De Jager dkk² mengevaluasi performa NLCR dan penanda infeksi lainnya dalam memprediksi bakteremia pada orang dewasa yang datang ke instalasi gawat darurat di Belanda. Sembilanpuluh dua kohort pasien dengan dugaan bakteremia yang didapat dari komunitas dengan hasil kultur darah positif dibandingkan dengan 92 kontrol yang sesuai dengan hasil kultur negatif. Tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dalam hitung leukosit dan neutrofil antara kedua kelompok. Namun, kelompok infeksi memiliki jumlah limfosit yang secara signifikan lebih rendah dan kadar *C-reactive protein* (CRP) dan NLCR yang lebih tinggi. *Area under curve* (AUC) pada kurva *receiver operating characteristic* (ROC) untuk NLCR sebesar 0,73 (IK 0,66-0,80) dibandingkan dengan 0,62 (IK 0,54-0,70) untuk CRP. Penulis menyimpulkan bawa limfositopenia dan NLCR merupakan prediktor bakteremia yang lebih baik dibandingkan CRP, hitung leukosit, dan neutrofil.^{2,3}

Hingga saat ini, belum ada data mengenai hubungan antara NLCR dan insidensi infeksi aliran darah yang telah dilakukan di Indonesia, khususnya di daerah kami. Studi ini bertujuan untuk melihat hubungan antara NLCR dan infeksi aliran darah.

Metode

Studi ini merupakan studi retrospektif yang dilakukan dengan menggunakan desain kasus-kontrol berbasis rumah sakit. Studi ini dilakukan di Ruang Rawat Inap Pediatrik Rumah Sakit Sanglah, Denpasar. Pengambilan sampel dilakukan mulai 1 Januari 2016 hingga 31 Maret 2018. Kriteria inklusi yang digunakan, antara lain, (1) pasien yang dirawat di ruang rawat inap pediatrik RSUP Sanglah, Denpasar; (2) pasien berusia antara 0 hingga 18 tahun; (3) tidak ada riwayat pemberian antibiotik sebelum admisi ke rumah sakit. Sementara kriteria eksklusi, antara lain, pasien dengan penyakit hematologi dan onkologi, defek jantung kongenital, riwayat penyakit imunologis, penyakit autoimun, dan pasien yang mendapatkan terapi kortikosteroid jangka panjang. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik acak konsekutif (*consecutive random sampling*) melalui tinjauan rekam medis. Data yang dicatat, meliputi data demografik, seperti usia dan jenis kelamin; rasio hitung neutrofil dan limfosit dan insiden infeksi bakteri dikonfirmasi dengan kultur darah. Berdasarkan perhitungan jumlah sampel menurut desain studi

yang digunakan, didapatkan jumlah sampel minimal 80 subjek untuk masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol.

Analisis data dilakukan dengan perangkat lunak SPSS versi 20.0. Analisis deskriptif dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik populasi studi. Selanjutnya dilakukan analisis asosiasi untuk mengetahui hubungan antara NLCR dan infeksi aliran darah. Analisis regresi logistik dilakukan dengan penyesuaian terhadap variabel lain untuk menilai hubungan antara setiap variabel independen dengan insidensi infeksi aliran darah. Nilai p <0,05 dianggap bermakna secara statistik.

Hasil

Karakteristik populasi studi

Pada periode antara 1 Januari 2016 dan 31 Maret 2018, terdapat 98 pasien dengan hasil kultur darah positif dan 100 pasien negatif yang disertakan dalam studi. Dari total subjek penelitian, 116 (58,5%) subjek merupakan laki-laki dan 82 (40,9%) subjek

merupakan perempuan. Pada kelompok kontrol, 66 (66,7%) subjek merupakan laki-laki dan 33 (33,3%) perempuan. Sementara pada kelompok kasus, 50 (51%) subjek merupakan laki-laki dan 48 (49%) perempuan. Median usia untuk kelompok kasus adalah 12 bulan, sedangkan kelompok kontrol adalah 24 bulan. Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1.

Median rasio neutrofil dan limfosit (NLCR) pada kelompok kasus adalah 5,64 (0,55-50,23). Berdasarkan kurva ROC, nilai *cut-off* optimal untuk NLCR adalah 4,67 yang menghasilkan sensitivitas 0,54 dan spesifisitas 0,81. Nilai AUC untuk NLCR adalah 0,71 untuk memprediksi infeksi bakteri pada 198 subjek penelitian. Kurva ROC tertera pada Gambar 1. *Odds ratio* (OR) yang menggambarkan hubungan antara rasio neutrofil dan limfosit (NLCR) dengan infeksi aliran darah adalah 3,24 dengan 95% IK 1,74 – 5,92 (Tabel 2).

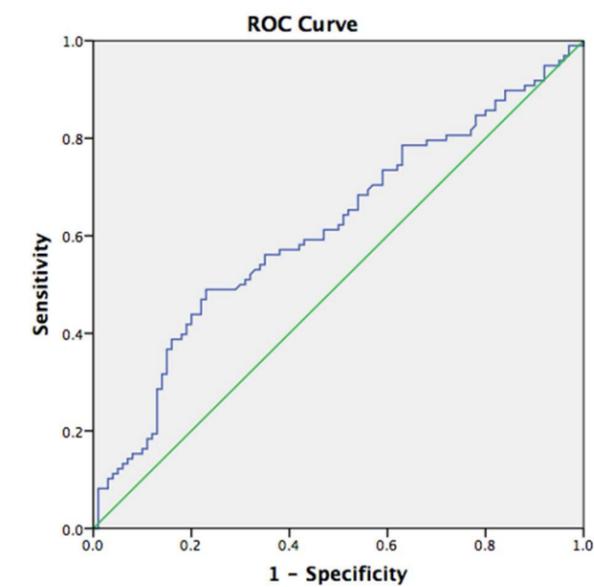
Mengingat distribusi data yang tidak normal, kami melakukan penyesuaian data untuk variabel usia dan jenis kelamin dengan menggunakan analisis regresi logistik. Kami mendapatkan *adjusted OR* 3,49 (95% IK 1,839-6,644; Tabel 3).

Tabel 1. Karakteristik dasar populasi studi (N=198)

Variabel	Kelompok (Median)		Nilai p
	Kasus	Kontrol	
Usia (median)	12 (1-204 bulan)	24 (1-168 bulan)	<0,001
Jenis kelamin N (%)			
Laki-laki	50 (51)	66 (66,7)	0,026
Perempuan	48 (49)	34 (33,3)	
Sel darah putih	12,47 (0,07-91,9)	13,21 (0,23-46,01)	0,945
Neutrofil	10 (0,1-81,4)	7,97 (0,15-45,53)	0,172
Limfosit	2,0 (0,1-15,0)	2,9 (0,01-23,8)	<0,001
Monosit	0,88 (0,6-1,26)	1,27 (0,22-1,70)	0,007
Trombosit	317,20 (295,61-389,46)	213 (105,48-294,47)	0,019
Total N	98 (100%)	100 (100%)	

Tabel 2. Rasio hitung neutrofil dan limfosit (NLCR) sebagai faktor risiko untuk infeksi aliran darah

Variabel	Kelompok		<i>Odds ratio</i> (OR)	95% IK	Nilai p
	Kasus	Kontrol			
NLCR					
≥4,67	48 (41,8%)	23 (20%)	3,24	1,74-5,92	<0,001
<4,67	50 (58,2%)	77 (80%)			
Total N	98 (100%)	100 (100%)			



Gambar 1. Kurva ROC untuk rasio neutrofil dan limfosit

Tabel 3. *Adjusted odds ratio* untuk usia dan jenis kelamin

Variabel	<i>Adjusted OR</i>	95% IK	Nilai p
NLCR ≥ 4,67	3,496	1,83-6,64	<0,001
Laki-laki	0,4	0,234-0,812	0,009
Usia	1,009	1,002-1,016	0,009

Pembahasan

Diagnosis dini dan inisiasi pemberian antibiotik spektrum luas berdampak perbaikan luaran pada pasien dengan bakteremia. Oleh sebab itu, pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kultur bakteri merupakan standar pemeriksaan yang harus dilakukan sebelum melakukan pemberian terapi antibiotik. Akan tetapi, demam dan inflamasi sistemik tidak mengindikasikan bakteremia pada seluruh kasus. Pada sisi lain, terdapat pula kemungkinan terjadi dampak buruk pasca pemberian terapi antibiotik, seperti reaksi alergi, infeksi *Clostridium difficile* dan munculnya galur bakteri yang resisten terhadap terapi antibiotik. Saat ini, masih belum ada biomarka yang ideal untuk mendiagnosis sepsis atau bakteremia, dan pemeriksaan baku emas — isolasi dan identifikasi bakteri di dalam aliran darah. Diagnosis sepsis mungkin tertunda

atau bahkan tidak dapat dilakukan pada situasi klinis tertentu.^{4,5}

Pada studi kami, berdasarkan data dasar studi, pada periode studi antara 1 Januari 2016 dan Maret 2018, terdapat 198 subjek. Sembilan puluh delapan subjek menunjukkan hasil kultur darah positif (bakteremia) yang kemudian ditetapkan sebagai kelompok kasus dan 100 subjek dengan hasil kultur darah negatif sebagai kelompok kontrol. Pada kelompok kasus, 50 (51%) subjek laki-laki dan 48 (49%) perempuan. Sementara itu, pada kelompok kontrol, 66 (66,7%) subjek laki-laki dan 34 (33,3%) perempuan. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok jenis kelamin. Akan tetapi, terdapat kecenderungan bahwa laki-laki memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengalami bakteremia. Median usia kelompok kasus dan kontrol adalah 12 dan 24 bulan. Hasil ini sesuai dengan studi

sebelumnya yang dilakukan oleh Randolph dkk⁸ yang menyatakan bahwa pada usia 2 tahun, respons imun bawaan dan didapat sudah mendekati tingkat respons imun pada orang dewasa yang sehat. Hasil akhir fungsi imun kurang kompeten, bayi cenderung lebih rentan untuk mengalami infeksi berat yang disebabkan oleh berbagai organisme, khususnya virus dan bakteri berkapsul. Kerentanan terhadap infeksi virus yang berat paling jelas didapatkan pada anak berusia kurang dari 2 tahun, yang sebagian disebabkan karena replikasi virus yang tidak dikontrol akibat rendahnya produksi IFN- γ dan kurangnya respons sel T sitotoksik.^{6,10}

Pada studi kami, median rasio neutrofil dan limfosit (NLCR) pada kelompok kasus adalah 5,64 (0,55 – 50,23). Nilai *cut-off* optimal untuk NLCR yang ditentukan melalui analisis kurva ROC adalah 4,67, menghasilkan nilai sensitivitas 0,54 dan nilai spesifisitas 0,81. Nilai AUC yang didapatkan untuk memprediksi infeksi bakteri pada 198 subjek studi adalah 0,71. Berdasarkan literatur, kami menemukan berbagai nilai *cut-off* optimal NLCR untuk memprediksi bakteremia (sepsis). Sen dkk⁹ di Turki, menemukan insiden sepsis yang secara bermakna lebih tinggi pada pasien dengan NLCR >2,50 dibandingkan dengan pasien dengan NLCR <2,50. Lowsby dkk,⁵ di Inggris, menemukan insiden bakteremia meningkat pada NLCR >10 dengan nilai prediksi positif dan negatif masing-masing 0,20 (0,18 – 0,23) dan 0,92 (0,91 – 0,94). Akan tetapi, hasil ini tidak bermakna secara statistik. Naess dkk,⁶ di Norwegia, menemukan insiden sepsis yang secara bermakna lebih tinggi pada pasien dengan NLCR \geq 12,23. Di Indonesia, hanya ada satu studi yang dilakukan di Rumah Sakit Hasan Sadikin oleh Suwarman dkk⁷ yang melaporkan insiden sepsis dan disfungsi organ multipel yang lebih tinggi pada NLCR \geq 5. Hasil tersebut sependapat dengan hasil studi kami yang menemukan nilai *cut-off* optimal untuk NLCR sebesar 4,67. Berbeda dengan biomarker lain, NLCR merupakan parameter yang murah dan mudah didapat serta tidak membutuhkan peralatan atau instrumen pemeriksaan khusus untuk pengukuran NLCR. Sama halnya dengan prokalsitonin, perubahan pada populasi leukosit berlangsung cepat, yang mencerminkan adanya peran neutrofil pada fase awal respons inflamasi dan berbagai proses yang mencetuskan stres. Respons fisiologis dari leukosit dalam aliran darah ditandai dengan adanya peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Neutrofilia disebabkan oleh demarginasi neu-

trofil, penundaan apoptosis neutrofil, dan stimulasi sel punca oleh faktor pertumbuhan. Marginasi limfosit, redistribusi limfosit dan peningkatan tajam apoptosisnya merupakan mekanisme yang diduga menyebabkan limfositopenia yang diamati pada kasus penyakit infeksi.

Pada studi kami, OR yang menentukan hubungan antara rasio hitung NLCR dengan infeksi aliran darah adalah 3,24 (IK 95% 1,74 – 5,92) dan *adjusted* OR 3,49 (IK 95% 1,839 – 6,644). Rasio lebih dari 1 (3,49) menunjukkan bahwa kelompok dengan NLCR lebih dari atau sama dengan nilai *cut-off* memiliki kemungkinan 3,5 kali lebih tinggi untuk mengalami bakteremia dibandingkan dengan kelompok kontrol. Rasio ini dapat digunakan sebagai tanda awal infeksi pada aliran darah dan dapat mengarahkan pemberian antibiotik sesegera mungkin untuk mencegah luaran yang lebih buruk. Hasil ini merupakan masukan pengetahuan yang baru karena sebelumnya belum pernah diketahui, apakah risiko bakteremia dipengaruhi oleh rasio neutrofil dan limfosit.

Kesimpulan

Rasio NLCR \geq 4,67 merupakan faktor risiko bakteremia. Nilai *cut-off* ini dapat digunakan untuk menginisiasi pemberian terapi antibiotik untuk mencegah prognosis yang lebih buruk (sepsis, kegagalan organ multipel, dan kematian). Durasi yang lebih lama dan jumlah sampel yang lebih besar diperlukan untuk mengonfirmasi hasil studi.

Daftar pustaka

1. Chalupa P, Beran O, Herwald H, Kaspříková N, Holub M. Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections. *Infection* 2011;39:411-7.
2. De Jager CP, Wever PC, Gemen EFA, Lafeber ABN, Poll TVD, Laheij RJE. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *Plos one* 2012;7:1-8.
3. Ho KM, Lipman J. An update on C-reactive protein for intensivists. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:234-41.
4. Holub M, Beran O, Kaspříková N, Chalupa P. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. *Cent Eur J Med* 2011; DOI: 10.2478/s11536-012-0002-3.
5. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, dkk. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in

6. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in diagnoses of bacterial infection in patients with fever. *Infection* 2017;45:299-307.
7. Nugroho A, Suwarman, Nawawi AM. Hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit dan Skor Sequential Organ Failure Assesment pada Pasien yang Dirawat di ruang intensive care. *Jurnal Anestesi Perioperative* 2013;3:189-96.
8. Randolph AG, McCulloh R. Pediatric sepsis. *Virulence* 2014;5:179-89.
9. Sen V, Bozkurt IH, Aydogdu O, dkk. Significance of preoperative neutrophilelymphocyte count ratio on predicting postoperative sepsis after percutaneous nephrolithotomy. *KJMS* 2016;32:507-13.
10. Wyllie DH, Bowler IC, Peto TE. Bacteraemia prediction in emergency medical admissions: role of C reactive protein. *J Clin Pathol* 2005;58:352-6.