

**SKRIPSI**

**PERBANDINGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) PADA PASIEN  
TUBERKULOSIS PARU RESISTEN OBAT PENGOBATAN FASE AWAL  
DAN FASE AKHIR DENGAN TES CEPAT MOLEKULER  
DI RSUD WAMENA TAHUN 2024**



**Oleh:  
DEBORA YOGI  
NIM: 2310263404**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIK  
FAKULTAS ILMU KESEHATAN UNIVERSITAS PERINTIS INDONESIA  
PADANG  
2024**



a).Tempat/Tgl Lahir: Wamena,15-11-1978; b). Nama Orang Tua: (Ayah)Leonard Yogi(Alm) (Ibu) Oktopina Pigay c). Program Studi : D.IV Analis Kesehatan/TLM; d). Fakultas: Ilmu Kesehatan; e). No NIM:2310263404; f). Tgl Lulus;12 September 2024; g). Predikat lulus: Sangat Memuaskan; h). IPK: 3.56; i). Lama Studi: 1 Tahun; j). Alamat: Perum Koramil Sinakma Wamena Papua Pengunungan

PERBANDINGAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL)  
PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU RESISTEN OBAT  
DENGobatan FASE AWAL DAN FASE AKHIR DENGAN TES CEPAT  
MOLEKULER DI RSUD WAMENA TAHUN 2024

SKRIPSI

Oleh: Debora Yogi

Pembimbing: 1. Sri Indrayati M.Si , 2. Rinda Lestari, M. Pd

ABSTRAK

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit infeksi yang menyumbang kematian terbesar di dunia. Indonesia adalah negara kedua di dunia dengan jumlah kasus Tuberkulosis dan Tuberkulosis Resisten Obat (TB RO) terbanyak. Rasio neutrophil limfosit (RNL), yang dihitung sebagai rasio sederhana antara jumlah neutrofil dan limfosit yang diukur dalam darah perifer, adalah biomarker yang menghubungkan system kekebalan alami dan adaptif tubuh. RNL sebagai prediktor prognosis mengindikasikan bahwa dapat digunakan untuk menentukan kecenderungan prognosis tuberkulosis sensitif obat menjadi resisten obat. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui perbandingan rasio RNL pada pasien TB paru RO pengobatan fase awal dan fase akhir. Penelitian ini dilakukan secara observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* sebanyak 30 sampel. Hasil uji Wilcoxon menunjukkan P-value (<0.001). Terdapat perbedaan yang signifikan antara RNL Awal dan RNL Akhir pada tingkat signifikansi 0.05. Didapatkan model dengan *area under curve* (AUC) sebesar 1 dan nilai *p* sebesar 0,001. Dalam hal ini dapat disimpulkan kekuatan RNL untuk digunakan sebagai pembeda kasus TB RO Awal dan Akhir adalah kuat. Disarankan untuk mengembangkan atau mengintegrasikan metode diagnostik tambahan untuk meningkatkan akurasi.

Kata Kunci; *TB RO fase awal, TB RO fase akhir, RNL*

Skripsi ini telah dipertahankan di depan sidang penguji dan dinyatakan LULUS pada tanggal 02 September 2024. The Abstrak telah disetujui oleh penguji

Tanda Tangan	1	2	3
Debora Yogi			Putra Ramadea Utami, M. Biomed



Mengetahui  
Ketua Program Studi

Dr. Apt. Dewi Yudiana Shinta, M.Si  
NIDN: 10003579115

Tanda Tangan



a).Place/Date: Wamena,15-11-1978; b). Parents Name: (Father)Leonard Yogi(Alm) (Mother) Oktopina Pigay c). Study Program : D.IV Non Regular Health Analyst/TLM; d). Faculty: Health Sciences; e). NIM NO:2310263404; f). Graduation Date:12 September 2024; g). Pass Predicate: Satisfactory; h). GPA: 3.56; i). Length Of Study: 1 Year; j). Address: Perum Koramil Sinakma Wamena Papua Pengunungan

COMPARISON OF THE NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) IN DRUG RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS IN THE EARLY AND LATE PHASE OF TREATMENT WITH MOLECULAR RAPID TESTS AT WAMENA HOSPITAL IN 2024

SKRIPSI

By: Deborah Yogi

Supervisor: 1. Sri Indrayati M.Si , 2. Rinda Lestari, M. Pd

ABSTRACT

Tuberculosis is one of the leading infectious diseases contributing to the highest mortality rates worldwide. Indonesia ranks as the second country globally with the highest number of Tuberculosis (TB) and Drug-Resistant Tuberculosis (DR-TB) cases. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), calculated as the simple ratio between the number of neutrophils and lymphocytes measured in peripheral blood, serves as a biomarker that links the innate and adaptive immune systems. NLR, as a prognostic predictor, indicates its potential use in determining the prognosis tendency of drug-sensitive tuberculosis to develop into drug resistance. This study aims to compare the NLR ratio in pulmonary DR-TB patients during the early and late treatment phases. The research was conducted through an observational analytic study with a cross-sectional design. The sampling technique was total sampling with 30 samples. The Wilcoxon test results showed a P-value ( $<0.001$ ). There was a significant difference between Early NLR and Late NLR at a significance level of 0.05. A model was obtained with an area under the curve (AUC) of 1 and a p value of 0.001. In conclusion, the NLR's strength in distinguishing early and late DR-TB cases is robust. It is recommended to develop or integrate additional diagnostic methods to improve accuracy.

Keyword :DR-TB Early-phase, DR-TB Late-phase, Venous Blood, POCT

This thesis has been defended in front of the examiner and declared **PASSED** on September 02, 2024. The Abstrac has been Approved by the examiner

Tanda Tangan	1	2	3
Deborah Yogi	Sri Indrayati M.Si	Rinda Lestari, M. Pd	Putra Ramadea Utami, M. Biomed



Mengetahui  
Ketua Program Studi

*[Handwritten signature]*

Dr. Apt. Dewi Yudiana Shinta., M.Si  
NIDN : 1010357911

Tanda Tangan

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tuberkulosis merupakan penyebab utama kematian akibat agen infeksi di seluruh dunia, menyebabkan lebih banyak kematian pada pasien HIV/AIDS. Sekitar sepertiga dari populasi dunia dikatakan telah terinfeksi bakteri penyebab tuberkulosis, *Mycobacterium tuberculosis*, dengan perkiraan sepuluh juta infeksi baru secara global setiap tahunnya. Beban penyakit tuberkulosis secara global diperkirakan mencapai sekitar 24%, dengan implikasi sosioekonomi yang signifikan. Patologi utama dalam tuberkulosis adalah inflamasi granulomatosa nekrotis, dengan paru-paru menjadi organ utama yang terlibat dalam penyakit tersebut hingga mencapai 87% kasus. Meskipun demikian, hampir setiap organ tubuh dapat menjadi lokasi penyakit tersebut. Tuberkulosis umumnya memengaruhi orang-orang yang tinggal dalam kondisi padat seperti pasien yang terinstitusionalisasi, imigran dari negara-negara dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi, individu yang sistem kekebalan tubuhnya terganggu seperti pasien HIV, dan pekerja di bidang kesehatan (Zaenab, 2023).

WHO memperkirakan bahwa pada tahun 2017, penyakit ini menyerang sekitar 10 juta individu. Di antara negara-negara di dunia, India dan Cina menduduki peringkat teratas dalam kematian TB. Negara-negara dengan tingkat kemiskinan tinggi secara utama terpengaruh, dengan perkiraan insiden sebanyak 183 kasus per 100.000, dibandingkan dengan kurang dari sepuluh per 100.000 di

negara-negara maju. Namun, insiden universal secara perlahan menurun sebesar 1,6% setiap tahunnya. Di antara pasien HIV, TB adalah penyebab utama kematian. Sel-sel CD4 memiliki peran besar dalam melawan infeksi HIV. Oleh karena itu, penyakit HIV yang sudah lanjut umumnya terkait dengan penyakit yang menyebar (Tiberi, 2014).

Pada tahun 2022, jumlah kasus TB baru terbesar terjadi di Wilayah Asia Tenggara WHO (46%), diikuti oleh Wilayah Afrika (23%) dan Pasifik Barat (18%). Sekitar 87% kasus TB baru terjadi di 30 negara dengan beban TB tinggi, dengan lebih dari dua per tiga dari total global di Bangladesh, Cina, Republik Demokratik Kongo, India, Indonesia, Nigeria, Pakistan, dan Filipina. Secara global, sekitar 50% pasien TB dan keluarga mereka menghadapi biaya total (pengeluaran medis langsung, pengeluaran non-medis, dan biaya tidak langsung seperti kerugian pendapatan) yang menghancurkan (>20% dari total pendapatan rumah tangga), jauh dari target Strategi WHO End TB nol. Mereka dengan sistem kekebalan tubuh yang terganggu, seperti orang yang hidup dengan HIV, kekurangan gizi, atau diabetes, atau orang yang menggunakan tembakau, memiliki risiko yang lebih tinggi untuk sakit. Secara global pada tahun 2022, ada 2,2 juta kasus TB baru yang disebabkan oleh kekurangan gizi, 0,89 juta oleh infeksi HIV, 0,73 juta oleh gangguan penggunaan alkohol, 0,70 juta oleh merokok, dan 0,37 juta oleh diabetes (WHO, 2017).

Teknik diagnostik laboratorium meliputi pengamatan basil tahan asam (AFB) dalam smear cairan serebrospinal (CSF) atau isolasi *M. tuberculosis* dalam kultur. Mikroskopik smear memiliki batas ambang deteksi yang tinggi dan

sensitivitas yang lebih rendah berkisar dari 0 hingga 40%. Assay berbasis reaksi berantai polimerase (PCR) yang dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir dilaporkan memiliki sensitivitas 56% dan spesifisitas 90% untuk diagnosis MTB. Xpert adalah TCM real-time otomatis yang secara simultan mendeteksi MTB dan resistensi terhadap rifampisin (RIF) dalam waktu 2 jam. Batas ambang deteksi Xpert adalah 100 hingga 130 CFU/mL dan terbukti berguna dalam mendeteksi kasus TB paru (PTB) positif dan negatif smear. Assay ini direkomendasikan oleh WHO pada tahun 2010 dan sangat disarankan sebagai tes awal yang dipilih untuk diagnosis MTB. Sensitivitas Xpert untuk EPTB terbukti berkisar dari 50 hingga 80% (Rufai, 2017).

Tes cepat molekular Xpert secara simultan mendeteksi kompleks *Mycobacterium tuberculosis* dan resistensi terhadap rifampisin (RIF) dalam waktu kurang dari 2 jam. Selain itu, tes Xpert MTB/RIF dapat dengan cepat mengidentifikasi kemungkinan TB resisten terhadap banyak obat (TB RO), yaitu TB yang resisten terhadap baik isoniazid (INH) maupun RIF, dua dari obat TB yang paling efektif. Indonesia adalah negara kedua di dunia dengan jumlah kasus Tuberkulosis dan Tuberkulosis Resistan Obat (TB RO) terbanyak, setelah India. Menurut laporan WHO Global 2023, diperkirakan ada sekitar 1.060.000 kasus TBC setiap tahunnya. Sementara itu, berdasarkan Global Tuberculosis Report 2021, diperkirakan terdapat 24.000 kasus Tuberkulosis Resisten Obat (TBC RO) di Indonesia (TBC Indonesia, 2024). Diagnosis dini dan pengobatan yang tepat penting untuk menangani penyakit TB. Resistensi terhadap RIF adalah prediktor MDR TB karena resistensi terhadap RIF, dalam kebanyakan kasus, sering kali



bersamaan dengan resistensi terhadap INH. Diagnosis cepat terhadap resistensi RIF potensial memungkinkan pasien TB untuk memulai pengobatan yang efektif jauh lebih cepat daripada menunggu hasil dari jenis tes kerentanan obat lainnya (CDC, 2014).

Sistem imun manusia berperan dalam merespons patogen. Neutrofil adalah jenis leukosit yang paling banyak dalam peredaran darah, dan telah dianggap sebagai garis pertahanan pertama dalam sistem imun bawaan, berfungsi menangkap dan menghancurkan mikroorganisme yang masuk, melalui fagositosis dan degradasi intraseluler, pelepasan granula, dan pembentukan perangkap ekstraseluler setelah mendeteksi patogen. Neutrofil juga berpartisipasi sebagai mediator peradangan (Rosales C., 2018). Sistem imun adaptif terdiri dari jutaan klon limfosit, dengan sel dalam setiap klon berbagi reseptor permukaan sel yang unik yang memungkinkan mereka untuk mengikat antigen tertentu. Antigen mikroba bergerak dari titik masuk menuju organ limfoid perifer, seperti kelenjar getah bening atau limpa, di mana limfosit diaktifkan dan berperan dalam eliminasi patogen (Albert, 2002).

Rasio neutrofil terhadap limfosit (NL ratio) telah dilaporkan sebagai biomarker prediktif tuberkulosis. Rasio neutrofil-limfosit (NLR) didefinisikan sebagai jumlah neutrofil dalam darah lengkap dibagi dengan jumlah limfosit dalam darah lengkap. Ini menarik perhatian karena baru-baru ini telah ditemukan bahwa penanda laboratorium yang mudah diperoleh untuk memperkirakan peradangan sistemik telah ditemukan sebagai biomarker yang berguna untuk memprediksi mortalitas dalam berbagai pengaturan klinis termasuk kanker dan penyakit jantung

koroner (Yeji, 2018).

Penatalaksanaan TB di Indonesia telah diatur dalam pedoman penatalaksanaan TB yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) pada tahun 2021 dengan tujuan untuk memulihkan kesehatan individu dan meningkatkan tingkat produktivitas dan kualitas hidup, menghindari fatalitas dan/atau dampak kecacatan yang disebabkan oleh tuberkulosis atau konsekuensinya, mencegah timbulnya kambuhnya penyakit., mengurangi risiko penyebaran tuberkulosis, melawan perkembangan resistensi terhadap obat-obatan anti-tuberkulosis (OAT) dan penyebarannya. Memberikan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah langkah utama dalam mengatasi tuberkulosis dan merupakan metode paling efektif untuk menghentikan penularan TB. Pada fase awal atau intensif, OAT diberikan setiap hari. Tujuan pemberian OAT pada fase awal adalah untuk cepat menurunkan jumlah bakteri TB dalam tubuh pasien dan mengurangi risiko penularan. Dengan rutin mengkonsumsi OAT pada fase awal dengan dosis yang sesuai, risiko penularan biasanya berkurang setelah dua minggu pertama pengobatan. Fase awal juga dimaksudkan untuk mengurangi dampak dari sedikit bakteri TB yang mungkin sudah resisten terhadap OAT sebelum pengobatan dimulai. Durasi pengobatan pada fase awal untuk pasien TB yang responsif terhadap obat (TB-SO) adalah dua bulan. Pengobatan dilanjutkan ke fase akhir. Tujuan pengobatan pada fase akhir adalah untuk membasmi sisa bakteri TB yang tidak tereliminasi pada fase awal, sehingga mencegah kekambuhan. Durasi pengobatan pada fase akhir berkisar antara 4 hingga 6 bulan.

Dapat terjadi resistensi selama pengobatan OAT pada pasien TB. Di

Indonesia, perkiraan angka kejadian TB resisten obat (TB RO) adalah sekitar 2,4% dari total pasien TB baru dan 13% dari pasien TB yang telah menjalani pengobatan sebelumnya, dengan total jumlah kasus TB RO yang diperkirakan mencapai 24.000 atau sekitar 8,8 per 100.000 penduduk. Pada tahun 2019, sekitar 11.500 kasus TB resisten rifampisin (TB RR) terdeteksi dan dilaporkan, di mana sekitar 48% dari pasien tersebut memulai pengobatan dengan obat TB lini kedua, dengan tingkat keberhasilan pengobatan sebesar 45% (WHO, 2020).

Langkah-langkah untuk menanggulangi TB resisten obat (TB RO) telah dijelaskan dalam Strategi Nasional (Stranas) 2021-2024, yang memuat rencana pengembangan program untuk meningkatkan kualitas layanan TB RO secara terintegrasi serta mempercepat pencapaian akses universal.

Kasus tuberkulosis masih sangat tinggi. Diperlukan skrining dan diagnosis dini untuk menekan penularan tuberkulosis. Berdasarkan uraian di atas, penulis ingin melihat perbedaan kadar NRL pada pasien fase awal dan fase akhir resisten obat dengan tes TCM.

## **1.2 Perumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan Rasio Neutrofil dan Limfosit (RNL) pada pasien tuberkulosis paru fase awal dan fase akhir resisten obat?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui apakah terdapat perbedaan Rasio Neutrofil dan Limfosit (RNL) pada pasien tuberkulosis paru fase awal dan fase akhir resisten obat.

### **1.3.2 Tujuan Khusus:**

- a. Mengetahui Rasio Neutrofil dan Limfosit (RNL) pada pasien tuberkulosis paru fase awal dan fase akhir resisten obat
- b. Mengetahui sensitivitas dan spesifisitas Rasio Neutrofil dan Limfosit (RNL) sebagai screening diagnosis tuberkulosis paru resisten obat

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Mengetahui perbedaan Rasio Neutrofil dan Limfosit (RNL) pada pasien tuberkulosis paru paru fase awal dan fase akhir resisten obat di Rumah Sakit Umum Daerah Wamena

### **1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan**

Dapat menjadi bahan dan referensi penelitian terkait perbedaan Rasio Neutrofil dan Limfosit (RNL) pada pasien TB paru resisten obat fase awal dan fase akhir.

## **BAB V**

### **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara RNL Awal dan RNL Akhir pada tingkat signifikansi 0.05. Dengan kata lain, perubahan dalam RNL dari awal hingga akhir pengukuran adalah signifikan, yang menunjukkan bahwa ada efek nyata dari waktu atau intervensi pada nilai RNL.

Pada periode RO Awal, 25 pasien (83.3%) memiliki nilai RNL yang  $> 5,55$ , sementara hanya 5 pasien (16.7%) memiliki nilai RNL  $< 5,55$ . Ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien pada awal pengamatan memiliki rasio neutrofil terhadap limfosit yang tinggi. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian oleh Mirjam Kissling *et al* (2023) yang menunjukkan bahwa nilai RNL ditemukan lebih tinggi pada sampel dengan TB positif.

Pada periode RO Akhir, jumlah pasien dengan nilai RNL  $> 5,55$  menurun menjadi 17 (56.7%), sedangkan pasien dengan nilai RNL  $< 5,55$  meningkat menjadi 13 (43.3%). Penurunan persentase pasien dengan nilai RNL tinggi dan peningkatan persentase pasien dengan nilai RNL rendah menunjukkan adanya perubahan dalam rasio neutrofil terhadap limfosit seiring waktu. Hasil ini didukung penelitian sebelumnya oleh Caroline Ciptasari *et al* (2018) yang menunjukkan bahwa perubahan pada jumlah neutrofil dan limfosit yang menandakan bahwa terjadi perbaikan dari sistem imun tubuh, dengan hasil terjadi penurunan rasio neutrofil terhadap limfosit sesudah terapi intensif pada pasien tuberkulosis yang menandakan bahwa terjadi perbaikan dari kondisi tubuh pasien.

Secara keseluruhan, hasil ini mencerminkan adanya pergeseran dalam

distribusi nilai RNL pasien dari periode awal ke akhir, yang dapat mengindikasikan perubahan dalam respons imun atau kondisi klinis pasien selama periode pengamatan.

Sensitivitas tes TB RO Awal adalah 83,3%, yang menunjukkan bahwa tes ini cukup efektif dalam mendeteksi pasien yang benar-benar memiliki TB paru, dengan kemampuan untuk mengidentifikasi sebagian besar kasus positif. Hasil ini berjalan lurus dengan penelitian oleh Ketut Suryana *et al* (2022) dengan hasil nilai cut off NLR 5,6 menunjukkan bahwa sensitivitas NLR sebagai tes untuk pasien TB paru sebelum terapi adalah 83,9%.

Spesifisitas tes TB RO Akhir hanya 43,3%, mengindikasikan bahwa tes ini kurang efektif dalam mendeteksi individu yang benar-benar tidak memiliki TB paru, dengan tingkat kesalahan yang relatif tinggi dalam hasil negatifnya. Penelitian sebelumnya oleh Yongmei Yin *et al* (2017) menunjukkan hasil yang selaras, yaitu dengan nilai cut off 2,53, menunjukkan bahwa spesifitas NLR untuk penyakit TB adalah 45,4%. Pada penelitian analisis sensitivitas NLR oleh Horieh Shojaan *et al* (2023), didapatkan hasil sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi, yaitu sensitivitas gabungan dari NLR adalah 86% dan spesifisitas gabungan adalah 88%.

Berdasarkan analisis statistik dengan menggunakan kurva ROC untuk menentukan nilai *cutoff* RNL pada pasien TB RO Awal dan Akhir, didapatkan model dengan *area under curve* (AUC) sebesar 1 dan nilai *p* sebesar 0,001. Dalam hal ini dapat disimpulkan kekuatan RNL untuk digunakan sebagai pembeda kasus TB RO Awal dan Akhir adalah kuat. Nilai *cutoff* RNL dimaksudkan untuk membantu penegakkan diagnosis TB RO Awal dan Akhir sehingga dilakukan

analisis kurva ROC untuk mencari nilai yang memiliki sensitivitas yang tidak berbeda jauh dengan spesifisitasnya. Nilai *cutoff* terbaik adalah 5,3950 untuk TB RO Awal dan 5,6950 untuk TB RO Akhir. Studi oleh Ketut Suryana *et al* (2022) menunjukkan hasil yang selaras, yaitu nilai *cut off* NLR terbaik adalah 5,6 dengan spesifisitas sebesar 61,3% dan sensitivitas 83,9%. Hasil nilai *cut off* penelitian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya oleh Yongmei Yin *et al* (2017) bahwa nilai *cut off* terbaik NLR adalah 2,53 dengan spesifisitas 45,4% dan sensitivitas 70,6

