

*Ratio of Monocytes/Lymphocytes in Tuberculosis Patients with Tuberculosis
Comorbid DM after Antituberculosis Therapy*

**Perbandingan Rasio Monosit/Limfosit pada Pasien Tuberkulosis Dengan
Tuberkulosis Komorbid DM Setelah Pemberian OAT**

Andy Wahyu Putra¹, dr. Fitria Nurul, Sp.PD M. Sc²

¹Student of Medical and Health Science Faculty of Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²Department of Internal Medicine of Medical and Health Science Faculty of
Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

ABSTRACT

Background: *The prevalence of tuberculosis and incidence diabetes in Indonesia is still very high. The relationship between tuberculosis and diabetes has long been identified because on condition diabetes is an emphasis on an immune response patients who will facilitate the infection by bacteria mycobacterium tuberculosis and then develop into tuberculosis. The ratio monocytes / lymphocytes used as prognosis predictor on various diseases such as tuberculosis, colon cancer, and other diseases and regarded tool marks prognosis cheap because only examining the routine blood in the laboratory the ratio of this can be counted.*

Methods: *This research uses the method observational analytic comparative to a draft cross sectional study. This research using medical record from 33 patients tuberculosis and 33 patients tuberculosis DM in a hospital PKU Muhammadiyah I Yogyakarta. The study to see the ratio monocytes lymphocytes on before of medicine giving anti tuberculosis (pre OAT) and post of medicine giving antituberculosis (post OAT). Data analysis was conducted using test paired t test and wilcoxon.*

Result: *There are differences related to the ratio of the monocyte / lymphocyte tuberculosis patients pre OAT against the ratio of the monocyte / lymphocyte Tuberculosis patients post OAT with Sig. (2-tailed) 0.002 or $p < 0.05$, which means there are significant differences. OAT post monocyte ratio lower than pre OAT. No significant difference of the ratio of the monocyte / lymphocyte pre and post OAT on Tuberculosis DM was greater ratio of monocyte / lymphocyte post rather than pre OAT OAT with Sig. (2-tailed) of 0.201 means that $p > 0.05$. The ratio of the monocyte / lymphocyte Tuberculosis patients post OAT better than the ratio of the monocyte / lymphocyte Tuberculosis DM post OAT with Sig. (2-tailed) of 0.001 means $p < 0.05$*

Conclusion: *There are significant differences between the ratio of the monocyte / lymphocyte tuberculosis patients pre OAT against the ratio of the monocyte / lymphocyte post OAT Tuberculosis patients, whereas in patients with DM Tuberculosis pre and post OAT is not a significant difference. There are significant differences between the ratio of the monocyte / lymphocyte ratio of patients Tuberculosis against the monocyte / lymphocyte DM Tuberculosis patients.*

Keywords: *The ratio of monocytes / lymphocytes, Tuberculosis, Tuberculosis with diabetic comorbid, pre OAT, post OAT*

INTISARI

Latar Belakang : Prevalensi Tuberkulosis dan angka kejadian Diabetes di Indonesia masih sangat tinggi. Hubungan antara TB dan DM telah lama diketahui karena pada kondisi diabetes terdapat penekanan pada respon imun penderita yang selanjutnya akan mempermudah terjadinya infeksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan kemudian berkembang menjadi penyakit tuberkulosis. Rasio monosit/limfosit digunakan sebagai prediktor prognosis pada berbagai penyakit seperti tuberkulosis, colon cancer, dan penyakit lainnya dan dianggap alat penanda prognosis yang murah karena hanya dengan pemeriksaan darah rutin di laboratorium rasio ini bisa dihitung.

Metode : Penelitian ini menggunakan metode *observasional analitik komparatif* dengan rancangan *cross sectional study*. Penelitian ini menggunakan rekam medis dari 33 pasien Tuberkulosis dan 33 pasien Tuberkulosis DM di RS PKU Muhammadiyah I Yogyakarta. Penelitian ini dengan melihat rasio monosit limfosit pada sebelum pemberian obat anti tuberkulosis (*pre OAT*) dan pasca pemberian obat antituberkulosis (*post OAT*). Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji *paired t test* dan *wilcoxon*.

Hasil : Terdapat perbedaan terkait rasio monosit/limfosit pasien Tuberkulosis *pre OAT* terhadap rasio monosit/limfosit pasien Tuberkulosis *post OAT* dengan *Sig. (2-tailed)* 0,002 atau nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan. Rasio monosit *post OAT* lebih rendah dari *pre OAT*. Tidak ada perbedaan signifikan dari rasio monosit/limfosit *pre* dan *post OAT* pada Tuberkulosis DM yaitu lebih besar rasio monosit/limfosit *post OAT* daripada *pre OAT* dengan *Sig. (2-tailed)* sebesar 0,201 berarti $p > 0,05$. Rasio monosit/limfosit pasien Tuberkulosis *post OAT* lebih baik dari rasio monosit/limfosit Tuberkulosis DM *post OAT* dengan *Sig. (2-tailed)* sebesar 0,001 berarti $p < 0,05$.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan yang signifikan antara rasio monosit/limfosit pasien Tuberkulosis *pre OAT* terhadap rasio monosit/limfosit pasien Tuberkulosis *post OAT*, sedangkan pada pasien Tuberkulosis DM *pre* dan *post OAT* tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Terdapat perbedaan yang signifikan antara rasio monosit/limfosit pasien Tuberkulosis terhadap rasio monosit/limfosit pasien Tuberkulosis DM.

Kata kunci : Rasio Monosit/Limfosit, Tuberkulosis, Tuberkulosis dengan komorbid DM, *pre OAT*, *post OAT*

Pendahuluan

Prevalensi Tuberkulosis dan angka kejadian Diabetes di Indonesia masih sangat tinggi. Prevalensi TB meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi DM. Frekuensi DM pada pasien TB dilaporkan sekitar 10-15% dan prevalensi penyakit infeksi ini 2-5 kali lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan kontrol yang non-diabetes.¹

Hubungan antara TB dan DM telah lama diketahui karena pada kondisi diabetes terdapat penekanan pada respon imun penderita yang selanjutnya akan mempermudah terjadinya infeksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan kemudian berkembang menjadi penyakit tuberkulosis. Pasien dengan diabetes memiliki risiko terkena tuberkulosis sebesar 2-3 kali lipat dibandingkan dengan orang tanpa diabetes. Interaksi antara penyakit kronik seperti TB dengan DM perlu mendapatkan perhatian lebih lanjut karena kedua kondisi penyakit tersebut seringkali ditemukan secara bersamaan

yaitu sekitar 42,1%, terutama pada orang dengan risiko tinggi menderita TB.²

Dalam pemantauan perjalanan penyakit, dapat digunakan rasio monosit : limfosit. Pada keadaan normal rasio tersebut antara 0,3-1 atau kurang. Pada tuberkulosis yang aktif, jumlah monosit dapat meningkat atau melebihi jumlah monosit. Rasio 0,8-1 atau lebih tinggi menunjukkan adanya proses eksudasi aktif dan menunjukkan prognosis yang kurang baik. Pada penyembuhan, jumlah monosit menurun sedangkan limfosit meningkat, menyebabkan rasio kembali menjadi normal. Meskipun demikian, ada juga peneliti lain yang menyebutkan tidak ada korelasi antara jumlah monosit maupun rasio monosit : limfosit dengan aktivitas tuberkulosis.³

Pada penelitian yang dilakukan Iqbal; *et al* 2014⁴, rasio Monosit / Limfosit meningkat dengan peradangan kronis termasuk TB yang kemudian mengendap di bawah pengaruh terapi antituberkulosis . Penurunan progresif rasio Monosit /

Limfosit diamati dalam penelitian ini adalah didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Stotz; *et al* pada pasien kanker usus besar yang menunjukkan bahwa kasus-kasus yang memiliki rasio limfosit monosit > 2.38 tidak merespon kemoterapi. Studi lain baru-baru ini oleh Naranbhai; *et al*⁵ pada 3 sampai 4 bulan anak-anak berusia mencurigai TB menunjukkan bahwa rasio Monosit / Limfosit memiliki peran prediktif dalam TB, sehingga membantu dalam deteksi dini dan pengobatan yang tepat dari penyakit.⁴

Bahan dan Cara

Penelitian ini menggunakan metode *observasional analitik komparatif* dengan rancangan *cross sectional study*. Penelitian ini menggunakan rekam medis dari 33 pasien Tuberkulosis dan 33 pasien Tuberkulosis DM di RS PKU Muhammadiyah I Yogyakarta. Penelitian ini dengan melihat rasio monosit limfosit pada sebelum pemberian obat anti tuberkulosis (*pre* OAT) dan pasca

pemberian obat antituberkulosis (*post* OAT). Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji *paired t test* dan *wilcoxon*.

Sebagai kriteria inklusi adalah dengan catatan rekam medis pasien yang terdiagnosis tuberkulosis paru dengan sputum BTA +/- dengan pemeriksaan radiologi thoraks +, dengan atau tanpa penyerta DM dan memenuhi kriteria diagnosis tuberkulosis, berusia > 18 tahun, dengan jenis kelamin pria maupun wanita.

Bahan yang digunakan adalah hitung jenis leukosit darah pasien yang tertera dalam catatan rekam medis di RS PKU Muhammadiyah I Yogyakarta. Rasio monosit/limfosit yang dibandingkan dari hasil presentase hitung jenis leukosit dengan kriteria sebelum terapi OAT dan setelah terapi OAT selama 6 bulan. Alat yang digunakan jarum suntik untuk mengambil sampel darah pasien.

Penelitian ini dilakukan di RS PKU Muhammadiyah I Yogyakarta yang dimulai dari November 2015.

Hasil

Penelitian tentang rasio monosit limfosit pada pasien tuberculosis paru (TB paru) dan pasien tuberculosis paru dengan komorbid diabetes melitus (TB DM) di Rumah Sakit PKU Muhammadiyah 1

Yogyakarta berdasarkan data rekam medis pasien didapatkan jumlah sampel yaitu 33 pasien TB paru dan 33 pasien TB DM. Penelitian ini dengan melihat rasio monosit limfosit pada sebelum pemberian obat anti tuberculosis (pre OAT) dan pasca pemberian obat antituberculosis (post OAT).

Tabel 1. Perbandingan rasio monosit/limfosit pada TB paru dan TB DM

	Rasio Monosit/Limfosit pre OAT		Rasio Monosit/Limfosit post OAT	
	Baik (≤ 1)	Buruk (>1)	Baik (≤ 1)	Buruk (>1)
TB paru	23	10	31	2
TB DM	20	13	20	13
Jumlah	43	23	51	15

Pada tabel diatas, menunjukkan bahwa rasio monosit limfosit pre OAT pada TB paru yang berkategori baik sebanyak 23 pasien dan buruk sebanyak 10 orang kemudian setelah pemberian OAT dan diukur kembali setelahnya yang berkategori baik meningkat menjadi 31 orang dan yang berkategori buruk menurun menjadi 2 orang. Rasio monosit limfosit pre OAT pada TB DM

menunjukkan bahwa kategori baik sebanyak 20 orang dan kategori buruk sebanyak 13 orang, kemudian setelah mendapat terapi OAT rasio monosit limfosit yang baik masih tetap yaitu sebanyak 20 orang dan buruk sebanyak 13 orang.

Selanjutnya dilakukan uji perbandingan antara:

a) Rasio Monosit Limfosit pre OAT dan post OAT pada pasien TB Paru

Rasio monosit limfosit pada pasien TB paru dengan skala pengukuran numeric perlu dilakukan uji normalitas persebaran data, karena sampel penelitian berjumlah

33 atau ≤ 50 maka menggunakan *Shapiro Wilk*. Dikarenakan setelah uji normalitas didapatkan distribusi data tidak normal, maka digunakan analisis data dengan *Wilcoxon*. Berikut hasil analisisnya:

Tabel 2. Uji Wilcoxon rasio monosit limfosit beserta hasil pre OAT dan post OAT pada TB paru

	Median (Minimum- Maksimum)	Nilai p
Rasio Monosit / Limfosit pre OAT TB paru	0,762 (0,1-2,7)	0,002
Rasio Monosit /Limfosit post OAT TB paru	0,450 (0,1-1,3)	

Dari hasil olah data didapatkan nilai p sebesar 0,002 dan berarti $p < 0,05$ yang secara signifikan bermakna. Yang menandakan terapi OAT berhasil dikarenakan didapat rasio monosit/limfosit yang rendah dibanding sebelum terapi dan

dapat dijadikan sebagai pediktor prognosis pada pasien tuberkulosis.

b) Rasio Monosit Limfosit pre OAT dan post OAT pada pasien TB DM

Pada rasio monosit limfosit pasien TB DM sama dengan rasio monosit limfosit pasien TB paru, kita lakukan uji normalitas data terlebih dahulu karena data rasio tersebut dengan skala pengukuran numerik. Sampel pada pasien TB DM ada

33 orang, maka saya menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilk.*, dan dilanjutkan dengan analisis *paired t test* karena distribusi data normal. Berikut adalah hasilnya:

Tabel 3. Uji t berpasangan rasio monosit limfosit beserta hasil pre OAT dan post OAT pada TB DM

	Rerata (s.b)	Selisih (s.b)	IK (95%)	Nilai p
Rasio Monosit / Limfosit pre OAT TB DM	0,840 (0,4834)	-0,1830	-0,4683 0,1022	0,201
Rasio Monosit / Limfosit post OAT TB DM	1,023 (0,7391)			

Uji t berpasangan;

Pada tabel diatas menunjukkan bahwa rasio monosit limfosit pre OAT dan post OAT TB DM tidak memiliki perbedaan yang signifikan dilihat dari Sig. 0,201 atau nilai $p > 0,05$. Hasil analisis diatas menunjukkan bahwa pemberian OAT pasien TB DM belum menunjukkan

hasil yang maksimal dengan tidak terdapat perbedaan berdasarkan rasio monosit limfosit sebelum terapi maupun sesudah terapi bahkan malah meningkat.

c) Rasio Monosit Limfosit pada pasien TB paru dan TB DM

Perbandingan rasio monosit limfosit antara TB paru dan TB DM untuk mengetahui terhadap intervensi obat anti tuberculosis sejauh mana keberhasilan terapi pada keadaan kedua kelompok

pasien tersebut. Setelah melakukan uji normalitas data yang sudah dijelaskan diatas, berikut distribusi data rasio monosit limfosit TB paru dan TB DM:

Tabel 4. Uji t berpasangan rasio monosit limfosit beserta hasil TB Paru dan TB DM

	Rerata (s.b)	Selisih (s.b)	IK (95%)	Nilai p
Rasio Monosit / Limfosit TB Paru	0,487 (0,2852)	-0,5387 (0,1379)	-0,8151 – -0,2582	0,001
Rasio Monosit /Limfosit TB DM	1,023 (0,7391)			

Uji t berpasangan;

Pada tabel diatas menunjukkan bahwa rasio monosit limfosit pasien TB paru dengan TB DM terdapat perbedaan yang signifikan dilihat dari Sig. (2 tailed) sebesar 0,001 atau nilai $p < 0,05$. Hal ini menandakan pemberian terapi OAT pada pasien TB paru memberikan hasil yang lebih baik daripada pasien TB DM.

Diskusi

a) Rasio Monosit Limfosit pre OAT dan post OAT pada pasien TB Paru
Terapi tuberculosis diberikan secara kontinyu dan jangka waktu yang lama

dengan pemantauan dan motivasi dari dokter untuk pasien. Rasio monosit limfosit dihitung pada pasien TB dari permulaan hingga akhir fase inisiasi terapi antituberculosis dan setelah 4 bulan OAT untuk identifikasi aturan pada pemantauan efektivitas terapi. monosit biasanya terlihat pada tuberculosis (Djoba, Beyers & van Helden 2009).⁸

Mikroorganisme setelah masuk ke dalam tubuh manusia melalui makrofag alveolar. Beberapa mikroorganisme mempunyai mekanisme pertahanan dan sukses dalam menginvasi, infeksiya

menghasilkan produk substansi kemoatraktan yang mana mengandung leukosit dan hasil daripada produksi monosit. Rasio monosit limfosit meningkat pada inflamasi kronis termasuk TB menetap dibawah efek terapi antituberculosis (Fenton & Vermeulen 1996).⁹

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Iqbal *et.,al* (2014)⁴ menyebutkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan yaitu dengan mengalami penurunan rasio monosit limfosit pada pasien TB paru sebelum pemberian terapi OAT ($0,24 \pm 0,14$), 2 bulan setelah terapi ($0,24 \pm 0,10$) dan 4 bulan setelah terapi ($0,19 \pm 0,10$) dengan p value = 0,006 (Iqbal, Ahmed & Zaidi 2014)⁴. Selain itu juga sesuai dengan penelitian Naranbai *et.,al* pada 3 sampai 4 bulan suspek TB anak menunjukkan bahwa rasio monosit limfosit mempunyai aturan prediksi pada TB, ini membantu deteksi dini dan terapi pada penyakit (Naranbhai et al. 2014).⁵

b) Rasio Monosit Limfosit pre OAT dan post OAT pada pasien TB DM

Hasil penelitian menunjukkan rasio monosit limfosit pre OAT dan post OAT TB DM tidak memiliki perbedaan yang signifikan dilihat dari Sig. 0,201 atau nilai $p > 0,05$. Hasil analisis diatas menunjukkan bahwa pemberian OAT pasien TB DM belum menunjukkan hasil yang maksimal dengan tidak terdapat perbedaan berdasarkan rasio monosit limfosit sebelum terapi maupun sesudah terapi bahkan malah meningkat.

Beberapa penelitian menunjukkan dampak diabetes pada tuberculosis adalah terapi TB cenderung gagal dan penderita cenderung meninggal selama terapi dibandingkan yang bukan diabetes⁶ (IDF, 2012). Hal ini dapat dikarenakan kepatuhan minum obat yang kurang dan interaksi obat yang memperburuk komplikasi. Baker dkk (2011)⁷ dalam *systematic review* menyatakan Diabetes meningkatkan risiko kegagalan dan kematian serta *relapse* tuberkulosis. TB

DM yang memiliki resiko lebih besar terjadi kegagalan dan kematian serta relaps tuberkulosis tersebut sehingga dalam pemberian OAT kurang membuahkan hasil yang maksimal, sehingga memiliki rasio monosit limfosit yang tinggi.

c) Rasio Monosit Limfosit pada pasien TB paru dan TB DM

Didapatkan hasil dari analisa rasio monosit limfosit pasien TB paru dengan TB DM terdapat perbedaan yang signifikan dilihat dari Sig. sebesar 0,001 atau nilai $p < 0,05$. Hal ini menandakan pemberian terapi OAT pada pasien TB paru memberikan hasil yang lebih baik daripada pasien TB DM.

Beberapa penelitian menyebutkan terapi OAT dapat menyembuhkan pasien TB Paru lebih besar dibandingkan pasien TB DM. Hal ini didukung penelitian Nijland, kadar plasma rifampisin pada pasien TB dengan DM hanya 50% dari kadar rifampisin pasien TB tanpa DM. Begitu pula pasien TB dengan DM, konsentrasi plasma maksimal rifampisin di

atas target (8 mg/L) hanya ditemukan pada 6% pasien, sedangkan pada yang bukan DM ditemukan pada 47% pasien. Hal ini mungkin dapat menjelaskan respon pengobatan yang lebih rendah pada pasien TB dengan DM.

Kesimpulan

Dari hasil pembahasan didapatkan perbedaan yang bermakna antara rasio monosit/limfosit TB Paru yang menandakan monosit limfosit bisa digunakan untuk menilai prognosis pada TB Paru. Sedangkan pada TB DM didapatkan hasil yang tidak signifikan yang menandakan pada TB DM rasio monosit/limfosit belum bisa untuk menegakkan prognosis pada TB DM dikarenakan berbagai faktor seperti kontrol gula darah yang buruk pada pasien diabetes melitus.

Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menilai monosit limfosit rasio pada penyakit infeksi lain.
2. Perlu penelitian lanjutan mengenai rasio monosit/limfosit pada TB DM terkontrol dan tidak terkontrol.
3. Perlu penelitian dengan metode kohort untuk mengukur monosit limfosit pasien tiap bulannya untuk memastikan kegunaan rasio monosit dalam menilai prognosis pasien.

Daftar Pustaka

1. Cahyadi, Alius dan Venty, *Tuberkulosis Paru pada Pasien Diabetes Melitus*, Jakarta: 2011
2. Prameswari, Astri Indah, *Hubungan Tuberkulosis dengan Diabetes Melitus*, Jakarta: 2013
3. Oehadian ,Amaylia, 2003, *Aspek Hematologi Tuberkulosis*, Bandung
4. Iqbal, S, Ahmed, U & Zaidi, SB 2014, *Monocyte Lymphocyte Ratio as a Possible Prognostic Marker in Antituberculosis Therapy*, Journal of Rawalpindi Medical Collage, vol 18, no. 2, p. 179.
5. Naranbhai, V, Hill, A, Abdool, KS & Naidoo, K 2014, *Ratio of Monocytes to Lymphocyte in Peripheral Blood Identifies Adults at Risk of Incident Tuberculosis among HIV-infected Adults Initiating Antiretroviral Therapy*, The Journal of Infectious Diseases, vol 209, no. 4, p. 500.
6. IDF. (2012) *Diabetes and Tuberculosis*. Diabetes Atlas. Sixth edition. <[http://www.idf.org/Diabetes Atlas](http://www.idf.org/DiabetesAtlas)>
7. Baker M.A., Harries A.D., Yeon Y.J., Hart J.E., Kapur A., et al. (2011) *The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review*. BMC Medicine, 9 (81): 321- 327.
8. Djoba, SJ, Beyers, N & van Helden, P 2009, *Differential Cytokine Secretion and Early Treatment*

*Response in Patients with
Pulmonary Tuberculosis*, Clinical
and Experimental Immunology,
vol 156, no. 1, pp. 69-77.

9. Fenton, M & Vermeulen, M 1996,
*Immunopathology of Tuberculosis:
Roles of Macrophages and
Monocyte, Infection and
Immunity*, vol 64, no. 3, pp. 683-
690.