

Pengaruh Nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Ulkus Diabetikum

Iswandi Darwis¹, Hidayat², Gusti Ngurah P Pradnya Wisnu³, Sekar Mentari³

¹Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Lampung/RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

²KSM Patologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

³Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Ulkus kaki diabetik adalah komplikasi kronik paling sering pada pasien DM. Kaki diabetik dapat menyebabkan kehilangan jaringan dan organ dikarenakan infeksi. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan marker potensial untuk menilai peradangan pada DM. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain retrospective cohort untuk mengetahui pengaruh nilai NLR sebagai prediktor mortalitas pasien ulkus diabetikum. Data diperoleh dari catatan rekam medik pasien dengan ulkus diabetikum di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tahun 2017–2020. Untuk menentukan titik potong nilai NLR digunakan kurva *receiver-operating characteristics* (ROC). Subyek penelitian ini berjumlah 131 data rekam medis. Usia responden pada penelitian ini memiliki nilai median 53 (31-87) tahun. Responden laki-laki sebanyak 56 orang (42,8%) dan perempuan sebanyak 75 orang (57,2%). Responden menjalani perawatan di rumah sakit dengan median 10 (1-35) hari. *Outcome* responden adalah 113 (86,2%) hidup dan 18 meninggal (13,8%). Median pada hasil pemeriksaan hemoglobin adalah 9,3 (4,6-14,8) g/dl, leukosit adalah 17,7 (3,8-42,1) 10^3 /ml, trombosit adalah 402,5 (20-109,1) 10^3 /ml, dan NLR adalah 9,44 (1-47,5). Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC sebesar 59,8% dengan nilai $p=0,196$. Kemudian didapatkan titik potong menunjukkan nilai NLR 11,92. Hasil uji chi-square menunjukkan $p=0,118$ dan nilai prediksi *outcome* meninggal adalah 2,017. Hasil ini dapat disimpulkan pasien dengan nilai NLR $>11,92$ memiliki kemungkinan meninggal akibat perburukan ulkus diabetikum sebesar 2,017 kali lebih besar dibandingkan pasien ulkus diabetikum dengan nilai NLR $<11,92$ namun secara statistik tidak bermakna.

Kata kunci: Mortalitas, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Ulkus Diabetikum,

Influencing of Neutrophil Lymphocyte Ratio as predictor of mortality in Patients with Diabetic Ulcer

Abstract

Diabetic foot ulcer is the most frequent complication in chronic DM patients. Diabetic foot can cause tissue death and because of infection. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) is a potential marker for assessing inflammation in DM. This study was an analytic observational study with a retrospective cohort design to determine the influencing of NLR value as predictor of mortality in patient with diabetic ulcer. Data were obtained from medical records of patients with diabetic ulcers at Dr. H. Abdul Moeloek in 2017–2020. To analyze the NLR value using a receiver-operating characteristics (ROC) curve. The subjects of this study were 131 medical record data. The age of the respondents in this study had a median value of 53 (31-87) years old. Male respondent were 56 people (42.8%) and female were 75 people (57.2%). Respondents underwent hospitalization with a median of 10 (1-35) days. Outcome respondents were 113 (86.2%) alive and 18 dead (13.8%). The median result of hemoglobin examination was 9.3 (4.6-14.8) g / dl, leukocytes were 17.7 (3.8-42.1) 10^3 / ml, platelets were 402.5 (20-109, 1) 10^3 / ml, and the NLR is 9.44 (1-47.5). The AUC value obtained from the ROC method was 59.8% with a p value = 0.196. Then the intersection point is obtained which shows the NLR value of 11.92. The results of the chi-square test showed $p = 0.118$ and the predicted value for the outcome of death was 2.017. This result means that patients with an NLR value >11.92 are potential to bad outcome from diabetic ulcers which is 2,017 times greater than that of diabetic ulcer patients with an NLR value <11.92 but statistically not significant.

Keywords: Diabetic Ulcer, Mortality, Neutrophil Lymphocyte Ratio

Korespondensi : dr. Iswandi Darwis, M.Sc., Sp.PD. , alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 081287635855

Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.¹ Diabetes mellitus dapat menyebabkan komplikasi baik komplikasi mikrovaskuler ataupun makrovaskuler, salah satunya adalah ulkus diabetikum.² Ulkus kaki diabetik adalah komplikasi kronik paling sering pada pasien DM. Lebih dari 25% pasien DM menderita ulkus kaki diabetik.³ Angka mortalitas pada pasien dengan kaki diabetik dua kali lebih besar dibandingkan dengan pasien DM tanpa ulkus kaki.⁴ Kaki diabetik dapat menyebabkan kehilangan jaringan dan organ dikarenakan infeksi.⁵

Gangguan penyembuhan ulkus kaki diabetik dapat terjadi karena empat faktor yaitu adanya hiperglikemia yang berlangsung secara terus menerus, lingkungan pro-inflamasi, penyakit arteri perifer dan neuropati perifer. Keempat keadaan diatas secara bersama-sama menyebabkan gangguan fungsi sel imun, respon inflamasi menjadi tidak efektif, disfungsi sel endotel dan gangguan neovaskularisasi.^{6,7} Kejadian infeksi pada umumnya diawali dari adanya ulkus yang merupakan tempat masuknya bakteri yang berasal dari tempat lain hingga timbul infeksi dan selanjutnya dapat terjadi selulitis, osteomyelitis hingga infeksi yang meluas pada seluruh tungkai.⁷

Studi epidemiologi menunjukkan peradangan kronis derajat rendah berhubungan dengan DM, hipertensi, sindroma metabolik, obesitas, merokok, dan gaya hidup lain. Peradangan sistemik dapat dinilai dengan menggunakan beberapa marker biokimia maupun hematologi. Rasio neutrofil limfosit (NLR) merupakan hasil pembagian antara jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit yang didapatkan dari hasil hitung jenis leukosit. Nilai ini telah diusulkan sebagai biomarker baru adanya inflamasi sistemik.⁸

NLR juga merupakan marker potensial untuk menilai peradangan pada DM.⁹ Tingginya angka NLR pada kaki diabetik menunjukkan bahwa bukan hanya terdapat peradangan lokal namun juga adanya peradangan sistemik. Pada pasien dengan kaki diabetik dan komplikasi makrovaskuler lain, penggunaan NLR dapat digunakan sebagai marker peradangan yang murah dan mudah diakses untuk menilai perkembangan komplikasi.⁵

Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cohort retrospective* untuk mengetahui hubungan antara nilai NLR terhadap kejadian mortalitas pasien ulkus kaki diabetik. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Data diperoleh dari catatan rekam medik pasien dengan ulkus kaki diabetik yang dirawat di bangsal penyakit dalam RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tahun 2017–2020.

Subyek penelitian ini adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi berupa kelengkapan data pada rekam medis pasien meliputi data demografis (jenis kelamin dan usia), data klinis (lama perawatan di rumah sakit dan mortalitas), dan pemeriksaan laboratorium (darah lengkap dan kimia darah)

Untuk menganalisis sensitivitas dan spesifitas dari nilai NLR pasien ulkus kaki diabetik digunakan analisa statistik kurva *receiver-operating characteristics* (ROC) dengan hasil bermakna apabila nilai kurva ROC lebih dari 50%. Analisis selanjutnya akan dilakukan penentuan titik potong dengan mempertimbangkan nilai sensitivitas dan spesifitas NLR. Titik potong yang dihasilkan akan dilakukan uji tabulasi silang dengan *outcome* ulkus kaki diabetik yakni meninggal atau hidup. Data diolah dengan SPSS versi 22.0. Hasil uji dikatakan bermakna bila nilai $p < 0,05$.

Hasil

Subyek penelitian ini berjumlah 131 data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik dasar subyek penelitian dijelaskan pada tabel 1. Usia responden pada penelitian ini memiliki nilai median 53 (31-87) tahun dengan rincian responden laki-laki sebanyak 56 orang (42,8%) dan perempuan sebanyak 75 orang (57,2%).

Responden penelitian menjalani perawatan di rumah sakit dengan median 10 (1-35) hari. Sedangkan untuk *outcome* pada responden adalah sebanyak 113 (86,2%) responden hidup dan 18 sisanya meninggal dunia (13,8%). Median pada hasil pemeriksaan hemoglobin adalah 9,3 (4,6-14,8) g/dl, leukosit adalah 17,7 (3,8-42,1) 10^3 /ml, trombosit adalah 402,5 (20-109,1) 10^3 /ml, dan NLR adalah 9,44 (1-47,5)

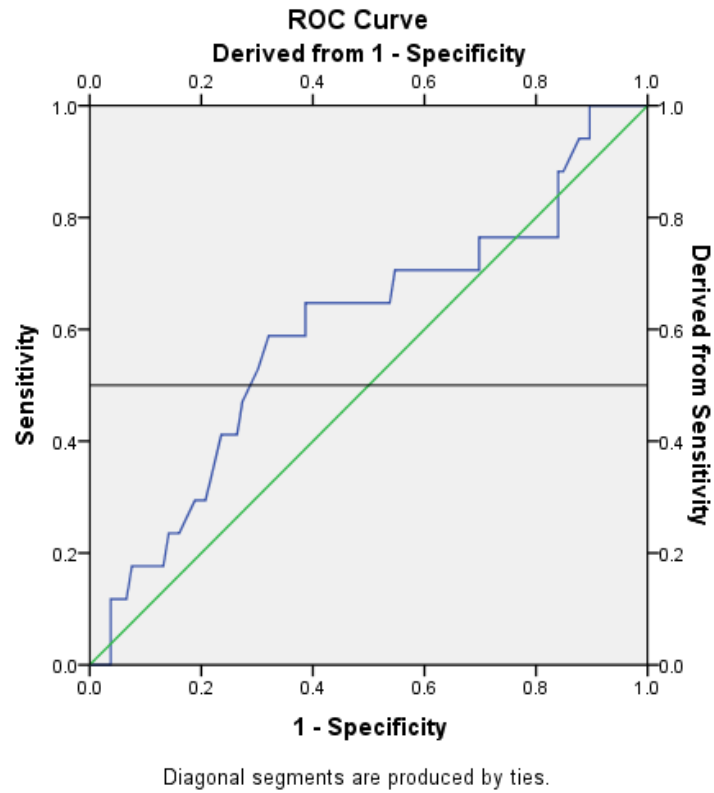
Tabel 1. Karakteristik dasar responden penelitian

Karakteristik dasar	Median (min-maks)	N	(%)
Usia (tahun)	53 (31-87)		
Jenis Kelamin			
Laki-laki		56	42,8
Perempuan		75	57,2
Length of stay (hari)	10 (1-35)		
<i>Outcome</i>			
Hidup		106	86,2
Meninggal		17	13,8
Laboratorium			
Hemoglobin (g/dl)	9,3 (4,6-14,8)		
Leukosit (10^3 /ml)	17,7 (3,8-42,1)		
Trombosit (10^3 /ml)	402,5 (20-109,1)		
Gula Darah Sewaktu (mg/dl)	256 (61-633)		
<i>Neutrophil Lymphocyte ratio</i>	9,44 (1-47,5)		

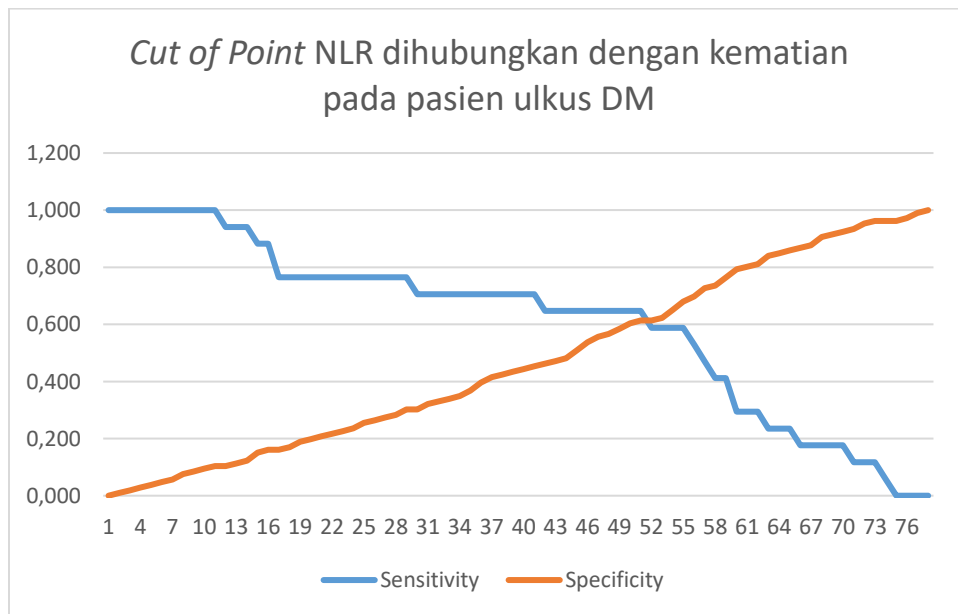
Untuk mengetahui nilai NLR yang dijadikan prediktor kematian pada ulkus kaki diabetik ditentukan titik potong (*cut of point*) melalui *Receiver of Curve* (ROC). Gambar 1 menunjukkan ROC NLR yang dijadikan prediktor kematian pada pasien ulkus kaki diabetik.

Pada kurva ROC menunjukkan bahwa NLR memiliki nilai prediktor yang baik terhadap kematian pasien ulkus diabetikum karena kurva berada diatas garis 50%. Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC sebesar 59,8% dengan nilai p 0,196. Secara statistik nilai AUC

sebesar 59,8% adalah tergolong lemah. Dari kurva diatas dapat disimpulkan bahwa NLR berhubungan lemah dengan kematian pada ulkus diabetikum dengan tingkat kepercayaan sebesar 59,8%. Untuk menentukan nilai NLR yang tepat digunakan agar mendapatkan sensitivitas dan spesifitas serta nilai duga yang baik maka dilanjutkan penentuan titik potong kurva sensitivitas dan spesifitas. Dari gambar didapatkan titik potong sensitivitas dan spesifitas pada nomor 52 dengan nilai NLR 11,92.



Gambar 1. Receiver of Curve nilai NLR sebagai prediktor kematian pada pasien ulkus DM



Gambar 2. Cut of Point NLR dihubungkan dengan kematian pada pasien ulkus DM

Berdasarkan gambar 2 didapatkan nilai titik potong NLR adalah 11,92. Untuk mengetahui hubungan nilai NLR dengan kematian pada ulkus diabetik dilakukan uji *chi-square* (tabel 2).

Berdasarkan tabel 2 pasien ulkus diabetikum saat masuk RS dengan nilai NLR

$\geq 11,92$ meninggal sebanyak 10 (58,8%) pasien. Sedangkan pasien dengan nilai NLR $> 11,92$ saat masuk rumah sakit berhubungan dengan *outcome* meninggal akibat ulkus diabetikum sebesar 2,017 kali lebih besar dibandingkan pasien ulkus diabetikum dengan nilai NLR $< 11,92$ namun secara statistik tidak bermakna.

Tabel 2. Tabulasi silang NLR dengan kejadian mortalitas pada pasien ulkus DM

Neutrophil Lymphocyte Ratio	Outcome				p-value	RR 95% (min-maks)
	Meninggal		Hidup			
	N	%	N	%		
$\geq 11,92$	10	58,8	41	38,7		
$< 11,92$	7	41,2	65	61,3	0,118	2,017 (0,82-4,94)
Total	17	100	106	100		

Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa nilai NLR berhubungan dengan *outcome* ulkus diabetikum. *Neutrophil lymphocyte ratio* merupakan hasil pembagian antara jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit yang didapatkan dari hasil hitung jenis leukosit. Nilai ini telah diusulkan sebagai biomarker baru adanya inflamasi sistemik. *Neutrophil lymphocyte ratio* merupakan parameter yang mudah didapat dan murah untuk mengevaluasi aktivitas sistem imun dibandingkan dengan penanda khusus luka lainnya, seperti matrix metalloproteinases atau berbagai faktor pertumbuhan.¹⁰

Nilai NLR yang tinggi terjadi karena adanya peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Hal ini dapat terjadi karena respon inflamasi dapat merangsang produksi neutrofil dan mempercepat apoptosis limfosit.¹¹

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa NLR memiliki kemampuan untuk memprediksi *outcome* klinis berbagai penyakit. NLR dilaporkan memiliki nilai prognostik dalam memprediksi kelangsungan hidup pasien kanker stadium akhir dan juga memprediksi mortalitas pada pasien dengan penyakit jantung iskemik stabil.^{12,13}

Lou, *et. al* dan Shiny, *et. al* dalam penelitiannya melaporkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik pada pasien diabetes.^{14,15}

Vatankhah, *et. al* melaporkan bahwa NLR yang rendah merupakan prediktor independen dari penyembuhan luka total pada pasien dengan kaki diabetik.⁸ Yapici, *et. al* melaporkan bahwa nilai NLR yang lebih tinggi didapatkan pada pasien sindroma kaki diabetik yang membutuhkan amputasi dibanding dengan pasien kaki diabetik yang hanya membutuhkan debridement maupun tanpa intervensi. Penelitian ini juga melaporkan bahwa nilai NLR lebih tinggi pada pasien kaki diabetik yang kemudian mengalami osteomyelitis.¹⁶ NLR yang tinggi menunjukkan kerusakan dan disfungsi endotel sebagai hasil dari tingginya aktivitas neutrofil. Disfungsi endotel tersebut dapat menyebabkan *outcome* yang lebih buruk pada luka diabetik.¹⁷

Cut off nilai NLR pada penelitian ini adalah 11,92 yang mengindikasikan batas apabila NLR $> 11,92$ maka kemungkinan meninggal meningkat 2,017 kali. Ambang batas yang digunakan dalam memprediksi tingkat mortalitas pada setiap penelitian berbeda-beda. Nilai yang direkomendasikan sebagai ambang batas adalah 5. Penelitian Fajardo, *et. al* (2014) pada pasien *limb ischemic* dengan NLR > 5

mempunyai nilai mortalitas lebih tinggi dalam jangka waktu 5 tahun. Sedangkan pada penelitian lain, menunjukkan nilai >5,25 merupakan nilai prediktif angka mortalitas dengan sensitivitas dan spesifitas sebesar 69% dan 71%.⁸

Selain itu, nilai NLR yang tinggi juga tampak pada pasien dengan sepsis. Sepsis merupakan salah satu penyebab mortalitas tersering pada pasien dengan sindroma kaki diabetes. Penelitian Arif, *et. al* juga menunjukkan nilai NLR >9,05 dalam peningkatan derajat sepsis pasien rawat intensif yang juga berhubungan dengan kejadian mortalitas akibat sepsis.¹⁸ Hal ini juga diperkuat dengan penelitian oleh Liu, *et. al* yang melaporkan bahwa terdapat hubungan antara nilai NLR dengan mortalitas pada pasien sepsis. Nilai NLR dilaporkan secara signifikan lebih tinggi pada pasien sepsis yang meninggal dalam 28 hari.¹⁹

Simpulan

Neutrophil lymphocyte ratio dapat digunakan sebagai nilai prediktif untuk memprediksi mortalitas pada pasien ulkus diabetikum.

Daftar Pustaka

1. PERKENI. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Melitus. Tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2015.
2. Jupiter DC, Thorud JC, Buckley CJ, Shibuya N. The impact of foot ulceration and amputation on mortality in diabetic patients. I: from ulceration to death, a systematic review. *Int Wound J*. 2016; 13(5):892-903.
3. Jeyaraman K, Berhane T, Hamilton M, Chandra AP, Falhammar H. Mortality in patients with diabetic foot ulcer: retrospective study of 513 cases from a single centre in the northern territory of Australia. 2019; 19(1):1-7.
4. Chammas NK, Hill RLR, Edmonds ME. Increased mortality in diabetic foot ulcer patients: the significance of ulcer type. *J Diabetes Res*. 2016: 1-7.
5. Kahraman C, Yumun G, Kahraman NK, Namdar DN, Cosgun S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcer. *Eur J Med Sci*. 2014; 1(1):8-13
6. Tellechea A, Leal E, Veves A, Carvalho E. Inflammatory and angiogenic abnormalities in diabetic wound healing: role of neuropeptides and therapeutic perspectives. *TOCVJ*. 2011; 3: 43-55
7. Bahri S. Rasio neutrofil terhadap limfosit sebagai prediktor amputasi pada pasien kaki diabetes yang terinfeksi di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. 2016. [tesis]. Unsyiah: Aceh.
8. Vatankhah et al. predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ration in diabetic wound healing. *J Vasc Surg*. 2016: 1-6.
9. Srinivas B, Maldar A, Belland A, Mukhi N. Relation of neutrophil lymphocyte ratio to microvascular complication of diabetes mellitus. *IJHSR*: 2015; 5(12);34-9.
10. 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*. 2018: 97(26);11138.
11. Djordjevic D et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia?. *Mediators of Inflammation*. 2018;1-15.
12. Nakamura Y et al. Neutrophil/lymphocyte ratio has a prognostic value for patients with terminal cancer. *World J Surg Oncol*. 2016; 14:148.

13. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. *Clin Chim Acta*. 2008 Sep; 395(1-2):27-31.
14. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, He L. *BMC Endocr Disord*. 2015 Mar 2; 15():9.
15. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, Jebarani S, Mohan V. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Aug; 16(8):524-30.
16. Yapici O, Berk H, Öztoprak N, Seyman D, Tahmaz A, Merdin A. Can ratio of neutrophil-to-lymphocyte count and erythrocyte sedimentation rate in diabetic foot infecti on predict osteomyelitis and/or amputation. *Hematol Rep*. 2017;9(1);6981.
17. Tam JC, Ko CH, Lau KM, To MH, Kwok HF, Siu WS, et al. Enumeration and functional investigation of endothelial progenitor cells in neovascularization of diabetic foot ulcer rats with a Chinese 2-herb formula. *J Diabetes* 2015; 7:718-28.
18. Arif SK, Rukka ABS, Wahyuni S. Comparison of Neutrophils -lymphocytes Ratio and Procalcitonin Parameters in Sepsis Patient Treated in Intensive Care Unit Dr. Wahidin Hospital, Makassar, Indonesia. *J. Med. Sci*. 2017; 17(1):17-21.
19. Liu X, Shen Y, Wang Y, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm* 2016; 2016:1–8.