

PENELITIAN

HUBUNGAN RASIO NETROFIL LIMFOSIT DENGAN KETEBALAN DINDING DIAFRAGMA PADA PASIEN KRITIS

Agustina Br Haloho^{1,2}, Rudyanto Sedono², Adhrie Sugiarto², Zulkifli¹

¹ Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUP Dr. Mohammad Hoesin - Palembang

² Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo - Jakarta

ABSTRAK

Latar Belakang: Gagalnya penyapihan pasien dari ventilasi mekanik terjadi karena berbagai macam faktor. Salah satu penyebabnya adalah Ventilator Induced Diaphragm Dysfunction (VIDD) yang terjadi akibat proses penipisan ketebalan dinding diafragma. Penurunan massa otot diafragma sendiri terjadi karena proses inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa hubungan rasio netrofil limfosit dengan ketebalan dinding diafragma pada pasien kritis di ruang perawatan intensif.

Metode Penelitian: Penelitian ini adalah studi analitik observasional dari bulan September 2018 hingga January 2019 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin - Palembang. Kaji Etik telah disetujui sebelum studi dilakukan dan subjek penelitian diambil setelah menandatangani lembar penjelasan yang diberikan. Hanya 30 subjek penelitian dengan kondisi kritis dan menggunakan ventilasi mekanik yang terlibat di akhir studi ini. Untuk mengukur jumlah netrofil dan limfosit, setiap subjek diambil darahnya sebanyak 6 mL dari vena cubiti. Ketebalan dinding diafragma pada pasien diukur menggunakan ultrasonografi pada hari ke-0, ke-3, dan ke-5. Data yang terkumpul kemudian dianalisa menggunakan Stata 15.

Hasil Penelitian: Uji chi-square menunjukkan bahwa hubungan rasio netrofil limfosit pada hari ke-0 dengan penurunan ketebalan dinding diafragma pada hari ke-3 tidaklah signifikan ($p = 0.254$) sedangkan dengan penurunan ketebalan dinding diafragma pada hari ke-5 signifikan ($p = 0.015$). Subjek dengan rasio netrofil limfosit awal >7 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mencapai penurunan ketebalan diafragma dibandingkan terhadap subjek dengan rasio awal ≤ 7 ($RR = 1.62$ (0.99-2.64); $p = 0.003$).

Kesimpulan: Rasio netrofil dan limfosit memengaruhi ketebalan dinding diafragma pada pasien dengan ventilasi mekanik.

Kata kunci: ketebalan diafragma, rasio netrofil limfosit, ventilasi mekanik

ABSTRACT

Background: The cause of weaning failure is multifactorial. One of the causes was Ventilator Induced Diaphragm Dysfunction (VIDD) due to thinning process of the diaphragm thickness. Decreased diaphragm muscle mass might occur due to inflammatory process. This study was aimed to find the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) with diaphragm thickness of critical patients in ICU.

Methods: This was an observational analytic study from September 2018 to January 2019 in Mohammad Hoesin Hospital, Palembang – Indonesia. Ethical approval for the study was obtained from Ethics Committee and subjects were recruited after signing the informed consents. Only 30 subjects were involved in the end of the study. About 6 mL of blood sample from cubital vein was withdrawn from each subject to measure neutrophils and lymphocytes. Patients' diaphragm thickness was measured by using ultrasonography on 0th, 3rd, 5th day. Collected data were then analyzed with Stata 15.

Results: The chi-square test showed that the relationship of NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) of the 0th

day to the decrease in diaphragm thickness on the 3rd day was not significant ($p = 0.254$), while the decrease in diaphragm thickness on the 5th day was significant ($p = 0.015$). Subjects with initial NLR values >7 had a significant higher risk of having decreased diaphragm thickness compared to subjects with initial NLR values ≤ 7 ($RR = 1.62$ (0.99-2.64); p -value = 0.003).

Conclusion: Neutrophil to lymphocyte ratio affected the decrease of diaphragm thickness in patients using mechanical ventilation.

Keywords: diaphragm thickness, neutrophil to lymphocyte ratio, mechanical ventilation

PENDAHULUAN

Ventilasi mekanik (VM) digunakan untuk menunjang proses ventilasi dan oksigenasi yang adekuat pada pasien-pasien kritis. VM dibutuhkan untuk mencapai kadar gas darah arteri dan keseimbangan asam-basa yang normal.^{1,2} Selanjutnya, pasien harus disapih dari VM saat mereka telah mencapai kondisi stabil dan siap untuk dipindahkan dari ruang perawatan intensif (*Intensive Care Unit*, ICU) menuju ruang perawatan biasa. Proses penyapihan VM dilakukan secara bertahap untuk mengurangi tunjangan dari mesin ventilasi dan untuk menyiapkan kondisi paru-paru menuju normal kembali. Namun, proses ini dapat gagal akibat kondisi-kondisi tertentu dan kegagalan tersebut bahkan dapat meningkatkan risiko kematian pasien hingga 12%.³ *Ventilator Induced Diaphragm Dysfunction* (VIDD) merupakan salah satu penyebab tersebut. Hal ini terjadi akibat penurunan ketebalan dinding diafragma yang memengaruhi tekanan saat proses inspirasi.⁴ Kim dkk. (2011) mendapatkan bahwa pasien-pasien dengan gangguan fungsi diafragma menunjukkan insidens kegagalan penyapihan yang lebih tinggi, durasi penggunaan VM yang lebih panjang, dan durasi perawatan ICU yang lebih panjang dibandingkan dengan pasien-pasien yang memiliki fungsi diafragma normal.⁵

Ketebalan diafragma dapat diukur melalui pemeriksaan ultrasonografi, terutama pada posisi garis midaksilaris di ruang interkosta ke-8 atau ke-9. Teknik tersebut dikenalkan pertama kali oleh Cohn dkk. (1997) dan teknik tersebut rutin digunakan hingga saat ini.⁶ Gottesman dkk. (1997) mendapatkan bahwa ketebalan dinding diafragma normal berkisar 2.7 ± 0.5 mm sedangkan ketebalan dinding diafragma pada pasien-pasien kritis berkisar

1.7 ± 0.2 mm.⁷ Jaber dkk. (2011) menyatakan adanya korelasi yang signifikan antara atrofi diafragma dengan durasi penggunaan VM ($r = 0.53$) pada kelompok yang menggunakan VM dalam jangka waktu pendek sedangkan korelasi tersebut lemah ($p = 0.39$) pada kelompok yang menggunakan VM dalam jangka waktu panjang (>6 hari).⁸

Pasien-pasien kritis mengalami proses inflamasi yang hebat. Proses inflamasi tersebut menyebabkan peningkatan pada proteolisis dan penurunan pada sintesis protein yang pada akhirnya berdampak pada penurunan otot diafragma. Proses peradangan yang terjadi pada pasien-pasien kritis tersebut dapat dideteksi lebih lanjut melalui rasio netrofil limfosit (RNL). Nilai limfositopenia absolut (perhitungan limfosit $<1 \times 10^9/l$) merupakan respons sistemik yang terjadi akibat adanya infeksi. De Jager dkk. (2010) mendapatkan bahwa nilai serum RNL memiliki spesifisitas sebesar 63% dan sensitivitas 77.2% untuk menyatakan adanya bakteremia. Oleh karena itu, perhitungan ini menjadi alat prediksi yang lebih baik dibandingkan perhitungan kadar *C-reactive protein* (CRP), serum leukosit, dan serum netrofil.⁹ Hal ini juga didukung oleh studi Yoon dkk. (2013) juga mendapatkan bahwa peran RNL (berdasarkan perhitungan dengan *Area Under the Curve* (AUC) = 0.95) jauh lebih bermanfaat dan jauh lebih baik dibandingkan CRP (AUC = 0.83).¹⁰ Berdasarkan alasan-alasan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mencari hubungan antara RNL dengan ketebalan diafragma pasien-pasien kritis yang menggunakan VM di ICU.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional yang dilakukan dari bulan September 2018 hingga Januari 2019 di RSUP Dr. Mohammad

Hoestin – Palembang. Kaji Etik telah diperoleh dari Komite Etik sebelum penelitian dimulai dan subjek penelitian dilibatkan setelah menandatangani lembar penjelasan yang telah diberikan. Hanya 30 pasien yang terlibat sebagai subjek pada akhir penelitian ini. Kriteria inklusi meliputi pasien-pasien kritis yang ada di ICU, menggunakan VM sejak hari ke-0, memiliki prediksi perawatan hingga lebih dari lima hari berdasarkan kriteria qSOFA dan penilaian klinis serta memiliki usia dari rentang 17 hingga 70 tahun. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang memiliki penyakit neuromuskuler atau malformasi pada diafragma, menggunakan ventilasi non-invasif sebelum menggunakan ventilasi mekanik, memiliki riwayat trakeostomi, dan memiliki riwayat perawatan di ICU dalam kurun waktu 12 bulan sebelum studi dimulai. Prosedur kerja dimulai dengan pengambilan 6 mL sampel darah dari vena *cubiti* setiap subjek menggunakan tabung vakum pengambilan darah tanpa disertai antikoagulan. Sampel darah kemudian akan diproses lebih lanjut dengan sentrifugasi (3500 rpm selama 20 menit) untuk memisahkan serum dan plasma. Untuk

mengukur netrofil dan limfosit, serum akan diproses kembali dengan *abbott*®. Massa otot diafragma pasien-pasien tersebut diukur dengan menggunakan ultrasonografi (USG) pada hari ke-0, ke-3, dan ke-5. Prosedur dilakukan dengan cara meletakkan pasien dalam posisi *semirecumbent*, lalu *linear probe* 10 MHz diletakkan pada area antara garis aksila media dan garis aksila anterior sekitar ruang interkosta ke-8 dan ke-9 untuk melihat massa otot diafragma. Data yang terkumpul dianalisa lebih lanjut dengan *Stata 15*. Sebagian besar data diuji dengan *Chi-square* karena membandingkan nilai yang bersifat kategorik antara RNL yang dikelompokkan menjadi RNL >7 dan RNL ≤7 dengan ketebalan diafragma yang dikelompokkan menjadi <2 mm dan ≥2 mm. Hasil dinyatakan signifikan jika nilai $p \leq 0.05$.

HASIL PENELITIAN

Pada akhir penelitian, hanya terdapat 30 subjek yang terlibat dalam penelitian ini. Proses seleksi subjek penelitian dapat dilihat pada Gambar 1 dan karakteristik demografis subjek dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 1. Skema seleksi subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik demografi subjek penelitian

Usia (tahun)	
17-39	11 (36.67%)
40-70	19 (63.33%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	19 (63.33%)
Perempuan	11 (36.67%)
Indeks Massa Tubuh (IMT)	
Obesitas (>25 kg/m ²)	3 (10%)
Tidak obesitas (≤25 kg/m ²)	27 (90%)

Uji *chi-square* menunjukkan bahwa hubungan antara RNL pada hari ke-0 dengan penurunan ketebalan diafragma pada hari ke-3 tidak signifikan

($p = 0.254$; Tabel 2), sedangkan penurunan ketebalan diafragma pada hari ke-5 memiliki nilai yang signifikan ($p = 0.015$; Tabel 3).

Tabel 2. Hubungan antara RNL dan ketebalan diafragma pada hari ke-3

Variabel	Ketebalan Diafragma < 2 mm	Ketebalan Diafragma ≥ 2 mm	RR (95% CI)	p ^a
NLR >7	4 (22.22%)	14 (77.78%)	0.53 (0.18-1.59)	0.254
NLR ≤7	5 (41.67%)	7 (58.33%)		

^aUji *Chi-square*; $p < 0.05$

Tabel 3. Hubungan antara RNL dan ketebalan diafragma pada hari ke-5

Variabel	Ketebalan Diafragma < 2 mm	Ketebalan Diafragma ≥ 2 mm	RR (95% CI)	p ^a
NLR >7	17 (94.44%)	1 (5.56%)	1.62 (0.99-2.64)	0.015
NLR ≤7	7 (58.33%)	5 (41.67%)		

^aUji *Chi-square*; $p < 0.05$

Berdasarkan perhitungan *General Estimation Equation*, subjek dengan nilai RNL yang lebih tinggi memiliki asosiasi dengan risiko tinggi yang signifikan untuk mengalami penurunan ketebalan diafragma (OR = 5.90; $p = 0.003$).

PEMBAHASAN

Ventilasi mekanik (VM) diperlukan untuk menjaga proses ventilasi dan oksigenasi secara reguler untuk pasien-pasien dengan gangguan pernapasan. Penyapihan dari VM dapat berakibat gagal karena beberapa aspek tertentu dan kegagalan tersebut terkait dengan peningkatan risiko mortalitas.¹ Kegagalan penyapihan dapat

terjadi karena penurunan massa otot diafragma yang dicetuskan oleh *Ventilator Induced Diaphragm Dysfunction* (VIDD). Kondisi ini dapat muncul akibat tiga hal, yaitu penurunan proses sintesis protein, peningkatan proses proteolisis, dan peningkatan stres oksidatif.⁴ Kontraksi otot memiliki peran yang besar terhadap keseimbangan sintesis protein. Peningkatan aktivitas kontraksi otot dapat memicu sintesis protein sedangkan penurunan kontraksi akan berdampak pada penurunan sintesis. Penurunan sintesis protein pada pasien yang sepenuhnya menggunakan VM dapat terjadi akibat rantai besar miosin pada mRNA tidak mengalami perubahan.¹¹ Sekalipun diketahui bahwa salah

satu penyebab terjadinya penurunan massa otot diafragma akibat penggunaan VM, namun beberapa faktor lain yang memengaruhi juga perlu dikaji lebih lanjut. Oleh karena itu, studi ini dilakukan dengan melibatkan pasien kritis yang dirawat di ICU dengan menggunakan VM.

Penelitian ini melibatkan 48 subjek pada tahap awal, namun hanya 30 yang tersisa pada akhir penelitian. Subjek merupakan pasien-pasien kritis dengan VM yang menjalani perawatan intensif di ICU, RSUP Dr. Mohammad Hoesin – Palembang. Sebagian besar subjek yang dianalisa pada penelitian ini berjenis kelamin laki-laki (63.33%) sedangkan wanita hanya berkisar 36.67%. Sebagian besar subjek penelitian pun memiliki kisaran umur 40-70 tahun (63.33%) sedangkan yang berusia 17-39 tahun hanya 36.67%. Subjek yang tergolong obesitas sekitar 10% sedangkan sisanya memiliki indeks massa tubuh kurang dari 25 kg/m². Berdasarkan data tersebut, subjek penelitian tampak tidak proporsional. Beberapa faktor dapat memengaruhi proses penurunan massa otot diafragma, seperti halnya usia, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh. Walaupun variabel-variabel tersebut dapat memengaruhi interpretasi hasil yang ada, studi ini mengukur perubahannya berdasarkan jangkauan nilai tertentu yang dibentuk dalam kategorik dan proses perubahan yang terjadi. Oleh karena itu, seharusnya faktor-faktor tersebut tidak terlalu memengaruhi hasil yang ada.

Pasien-pasien kritis umumnya mengalami proses inflamasi yang hebat, begitu pula dengan pasien-pasien yang ditemukan pada penelitian ini. Inflamasi yang hebat tersebut dapat mengganggu sintesis protein sehingga berdampak pada ketebalan massa otot diafragma. Proses inflamasi dapat diketahui melalui beberapa *biomarker* tertentu, seperti halnya rasio netrofil limfosit (RNL). Pada studi ini, hubungan antara RNL pada hari ke-0 dengan penurunan pada ketebalan diafragma pada hari ke-3 tidak signifikan ($p = 0.254$; Tabel 2) sedangkan pada hari ke-5 memiliki hasil yang signifikan ($p = 0.015$; Tabel 3). Hasil pada tabel-tabel tersebut tidak hanya menunjukkan asosiasi antara RNL dengan ketebalan diafragma, namun kedua tabel tersebut menunjukkan bahwa RNL mengalami peningkatan

secara bertahap. Peningkatan pada RNL tersebut dapat menjelaskan bahwa terjadi proses mobilisasi dan migrasi yang cepat dari sel-sel imun (netrofil) dari sumsum tulang menuju sirkulasi akibat invasi bakteri. Netrofilia merupakan fenomena yang dapat muncul pada proses inflamasi sistemik akibat demarginasi, penundaan apoptosis dari netrofil, dan stimulasi sel punca.¹² Di sisi lain, penurunan jumlah limfosit terjadi karena respons stres yang dapat memicu proses apoptosis. Dengan demikian, hal ini menjelaskan lebih lanjut bahwa RNL memiliki pengaruh terhadap proses penurunan massa otot diafragma pada pasien kritis dengan VM.

Di samping pernyataan bahwa RNL memiliki asosiasi dengan penurunan massa otot diafragma, RNL pun dapat menjadi alat prediksi inflamasi yang baik. Beberapa penelitian menyatakan bahwa RNL jauh lebih baik dan berguna dibandingkan dengan *C-Reactive Protein* (CRP). Studi ini pun mendukung bahwa RNL dapat menjadi penanda sederhana atas terjadinya infeksi dengan prediksi bahwa terdapat bakteremia pada pasien-pasien kritis dengan infeksi. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh De Jager dkk. (2010), disimpulkan bahwa RNL memiliki spesifisitas sebesar 63% dan sensitivitas sebesar 77.2% untuk menyatakan adanya bakteremia.⁹ Hal tersebut memiliki indikasi bahwa RNL dapat menjadi alat ukur prediksi yang jauh lebih baik bila dibandingkan dengan nilai CRP (spesifisitas 37%, sensitivitas 75%), leukosit (spesifisitas 53.3%, sensitivitas 57.6%), dan netrofil (sensitivitas 57.6%, spesifisitas 59.8%). Studi lain yang dilakukan oleh Yoon dkk. (2013) juga mendapatkan bahwa peran RNL (AUC = 0.95) lebih baik dibandingkan dengan CRP (AUC = 0.83) dalam hal pengukuran inflamasi pada pasien kritis.¹⁰ Berdasarkan penjelasan-penjelasan di atas, dapat diketahui bahwa proses penurunan ketebalan diafragma dapat juga terkait dengan *biomarker* lainnya karena mereka pun juga memberikan indikasi terjadinya inflamasi pada pasien kritis. Namun, RNL memiliki keunggulan dalam hal spesifisitas dan sensitivitas sehingga dapat menjadi alat prediksi yang lebih baik tidak hanya sebagai indikator terjadinya inflamasi namun sebagai penanda terjadinya proses penurunan ketebalan diafragma.

KESIMPULAN DAN SARAN

Rasio netrofil limfosit memengaruhi penurunan ketebalan diafragma pada pasien-pasien dengan ventilasi mekanik. Secara tidak langsung, rasio tersebut mungkin dapat menjadi indikator terhadap tingkat keberhasilan proses penyapihan pasien dari ventilasi mekanik.

Pada penelitian selanjutnya, karakteristik demografis subjek mungkin dapat lebih diseragamkan atau lebih proporsional. Selain itu, studi ini juga menggunakan pemeriksaan ultrasonografi yang hasil pengukurannya dapat bersifat subjektif tergantung dari operator yang melakukan penilaian pada ketebalan diafragma tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Handayani D. Perbandingan Keberhasilan Menggunakan Integrative Weaning Index (IWI) dengan Rapid Shallow Breathing Index (RSBI) dalam proses penyapihan ventilasi mekanik [master's thesis]. FK UGM/RSUP Dr. Sardjito; 2017.
2. Marino P. Discontinuing mechanical ventilation. In: Marino's The ICU Book. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
3. Boles J-M, Bion J, Connors AF, Pearl RG, Stanchina ML. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2007;29:1033-56.
4. Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ, Smuder AJ. Ventilator-induced diaphragm dysfunction : cause and effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305:464-77.
5. Kim WY, Suh HJ, Hong S, Koh Y, Lim C. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. 2011; 39(12):2627-30.
6. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, Cool FDMC, Benditt JO, Eveloff S. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol*. 1997;83(1):291-6.
7. Gottesman E, Mccool FD. Ultrasound Evaluation of the Paralyzed Diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1570-574.
8. Jaber S, Petrof B, Jung B, Berthet J, Rabuel C. Rapidly Progressive Diaphragmatic Weakness and Injury during Mechanical Ventilation in Humans Rapidly Progressive Diaphragmatic Weakness and Injury during Mechanical Ventilation in Humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(February):364-71.
9. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):192-99. DOI: 10.1186/cc9309.
10. Yoon NB, Son C, Um SJ. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community acquired pneumonia. *Ann Lab Med*. 2013;33(2):105-10. DOI: 10.3343/alm.2013.33.2.105
11. Ochala J, Gustafson A, Diez ML, Renaud G, Li M, Aare S, et al. Preferential skeletal muscle myosin loss in response to mechanical silencing in a novel rat intensive care unit model: underlying mechanisms. *J Physiol*. 2011;589(8):2007-026.
12. Terradas R, Graus S, Blanch J, Rium M, Saballs P. Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42860