

Gambaran Darah Tepi, Rasio Neutrofil-Limfosit, dan Rasio Trombosit-Limfosit pada Pasien Tuberkulosis Paru dengan Depresi

Peripheral Blood Count Characteristics, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Platelet-Lymphocyte Ratio Pulmonary Tuberculosis Patients with Depression

Hamzah Shatri¹, Reinaldo Alexander¹, Rudi Putranto¹, Ikhwan Rinaldi², Cleopas Martin Rumende³

¹Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Hematologi Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Hamzah Shatri. Divisi Psikosomatik Paliatif, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM, Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: hshatri@yahoo.com/psikosomatik@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pasien dengan tuberkulosis (TB) paru memiliki peningkatan risiko untuk mengalami depresi sampai 1,53 kali dari sebuah studi kohort besar. Studi – studi menemukan adanya peningkatan rasio neutrofil – limfosit (RNL) pada berbagai gangguan mood termasuk depresi, juga rasio trombosit – limfosit (RTL) terkait dengan depresi berat yang disertai dengan gejala psikotik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui karakteristik gambaran darah tepi, RNL, dan RTL pada pasien TB paru yang mengalami depresi.

Metode. Studi dengan desain potong lintang dilakukan terhadap 106 pasien TB paru tidak resisten obat yang berobat jalan di poliklinik paru RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta dari bulan Agustus hingga Oktober 2018. Diagnosis depresi ditegakkan dengan wawancara menurut kriteria diagnosis dari *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-V* (DSM-V) dan derajat depresi ditentukan menggunakan kuesioner *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II). Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk mendapatkan hasil darah perifer lengkap, RNL, dan RTL. Uji statistik parametrik digunakan untuk variabel-variabel numerik dengan sebaran merata, sementara uji nonparametrik digunakan bila sebaran tidak merata.

Hasil. Dari 106 pasien TB paru tidak resisten obat yang menjadi subjek penelitian, didapatkan proporsi depresi sebesar 32%. Didapatkan nilai leukosit lebih rendah pada pasien TB paru dengan depresi ($p=0,024$), dan juga nilai limfosit absolut yang lebih rendah pada pasien TB paru dengan depresi ($p=0,004$) bila dibandingkan dengan subjek tanpa depresi. Rasio neutrofil – limfosit (RNL) dan RTL tidak berhubungan signifikan secara statistik ($p>0,05$) dengan beratnya derajat depresi.

Simpulan. Nilai hitung leukosit dan limfosit pada pasien TB paru dengan depresi lebih rendah dibandingkan pasien tanpa depresi. Nilai RNL dan RTL pada pasien depresi dengan TB paru lebih tinggi walaupun tidak signifikan secara statistik.

Kata Kunci: Depresi, Gambaran darah tepi, Rasio neutrofil – limfosit, Rasio trombosit – limfosit, Tuberkulosis paru

ABSTRACT

Introduction. Patients with pulmonary tuberculosis (TB) had an increased risk for depression up to 1.53 times from a large cohort study. Studies have found an increase in the neutrophil - lymphocyte ratio (NLR) in various mood disorders including depression, also the value of the platelet-lymphocyte ratio (PLR) associated with major depression accompanied by psychotic symptoms. This study aimed to describe the peripheral blood characteristics, NLR, and PLR in pulmonary TB patients with depression.

Methods. A cross-sectional study of 106 non-multidrug-resistant pulmonary TB patients was done at outpatient department of Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta from August to October 2018. The diagnosis of depression was made by interview according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-V* (DSM-V) criteria, and severity of depression is determined using *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II). The laboratory tests were done to obtain complete peripheral blood results, NLR, and TLR. Parametric test was used for numeric variables with even distribution, and nonparametric test for variables with uneven distribution.

Results. From 106 patients with non-multidrug-resistant pulmonary TB, the proportion of depression was 32%. White blood cell count ($p=0.024$), and absolute lymphocyte count ($p=0.004$) is lower in depressed TB patients compared to nondepressed TB patients. There were no significant relationship between NLR and TLR and the severity of depression in depressed pulmonary TB patients ($p>0.05$).

Conclusion. White blood cell count and absolute lymphocyte count are lower in depressed pulmonary TB patients. Meanwhile, RNL and PLR are higher in depressed pulmonary TB patients even though not statistically significant.

Keywords: Depression, Neutrophile – lymphocyte ratio, Peripheral blood characteristics, Platelet - lymphocyte ratio, Pulmonary tuberculosis

PENDAHULUAN

Pasien-pasien dengan tuberkulosis (TB) paru memiliki peningkatan risiko untuk mengalami depresi sampai 1,53 kali dari sebuah studi kohort besar di Taiwan.¹ Studi yang dilakukan Basuki, dkk.² di Semarang menemukan adanya hubungan linear yang kuat antara adanya depresi dengan kepatuhan minum obat pada pasien-pasien TB paru. Beberapa studi juga telah membuktikan adanya peningkatan morbiditas, mortalitas, angka rehospitalisasi, dan risiko terjadinya *multi drug resistant tuberculosis* (MDR-TB).³⁻⁷

Depresi terkait dengan adanya aktivasi sistem imun melalui banyak jalur, terutama jalur *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) yang berujung pada peningkatan sitokin-sitokin proinflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6), IL-1 β , IL-18, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α).⁸ Infeksi TB sendiri juga akan menyebabkan gangguan neuroendokrin pada aksis HPA, dan berujung pada peningkatan sitokin proinflamasi yang serupa.⁹ Adanya proses inflamasi pada tubuh terkait dengan banyak masalah, khususnya proses penuaan, dan peningkatan risiko terkena penyakit kardiovaskular.¹⁰

Saat ini, telah banyak penelitian yang dikembangkan untuk menilai status penyakit maupun prognosis pasien dengan menggunakan pemeriksaan darah tepi sederhana yang dapat menilai proses inflamasi sistemik. Rasio neutrofil-limfosit (RNL), dan rasio trombosit-limfosit (RTL) merupakan pemeriksaan sederhana yang dapat dilakukan untuk menentukan prognosis pasien terkait kondisi inflamasi sistemik dalam berbagai situasi klinik.¹¹ Studi-studi sudah menemukan adanya peningkatan nilai RNL pada berbagai gangguan *mood* termasuk depresi, dan hal ini terkait dengan beratnya derajat depresi dan peningkatan risiko kardiovaskular.^{12,13} Studi yang dilakukan oleh Kayhan, dkk.¹⁴ juga menemukan nilai RTL terkait dengan depresi berat yang disertai dengan gejala psikotik. Namun, studi-studi lain terkait dengan RTL pada pasien depresi belum menemukan hubungan yang signifikan terkait kondisi inflamasi yang terjadi pada depresi.^{12,15}

Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo adalah rumah sakit rujukan nasional di Indonesia dengan beragam pasien dengan karakteristik yang bervariasi bila dibandingkan

dengan populasi pada umumnya. Karena itu, penelitian kali ini ingin melihat karakteristik gambaran darah tepi, hubungan antara RNL, dan RTL pada pasien-pasien TB paru dengan depresi yang berobat di rumah sakit ini. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi sumber informasi dalam mendeteksi dini, mencegah, dan mengobati kejadian depresi pada pasien TB paru khususnya di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Selain itu, penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan yang berkaitan depresi pada pasien TB paru.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dengan melibatkan 106 pasien TB paru tidak resisten obat yang berobat jalan di poli paru Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta dari bulan Agustus hingga Oktober 2018. Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor 0605/UN2.FI/ETIK/2018.

Perhitungan sampel untuk mencari proporsi depresi serta hubungan antara variabel dependen dan independen menggunakan rumus estimasi proporsi, dan rumus uji hipotesis beda rerata untuk variabel RNL, dan PLR digunakan. Didapatkan besar sampel minimal sebanyak 102 pasien. Pengumpulan data dilakukan dengan teknik konsekutif dengan kriteria inklusi yaitu pasien TB paru yang berusia >18 tahun yang bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan TB ekstra paru saja, *multi-drug* resistant TB, adanya komorbiditas HIV (*human immunodeficiency virus*), memiliki riwayat gangguan jiwa, memiliki penyakit yang memengaruhi produksi sel-sel darah di sumsum tulang, kondisi sitopenia yang mana kadar hemoglobin <10 g/dL, leukosit <4000/ μ L, trombosit <100.000/ μ L, dan subjek yang baru dirawat inap >5 hari dalam 1 bulan terakhir.

Subjek penelitian diwawancara terkait gejala depresi menurut kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-V* (DSM-V) dan diminta untuk mengisi kuesioner *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) yang telah divalidasi sebelumnya.¹⁶ Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk mendapatkan hasil darah perifer lengkap, nilai RNL, dan RTL. Data diolah menggunakan program

SPSS (*Statistical Product for Social Science*) versi 20.0. Nilai rerata dan simpang baku (SB) digunakan untuk variabel-variabel numerik yang memiliki sebaran merata dan dilanjutkan dengan studi parametrik untuk menilai signifikansi statistik terkait depresi. Pada variabel-variabel numerik dengan sebaran yang tidak merata, digunakan median dan nilai rentang (minimal-maksimal). Uji statistik nonparametrik dipakai untuk menilai signifikansi statistik pada kondisi ini.

HASIL

Selama penelitian, didapatkan 106 subjek memenuhi kriteria inklusi yang sebanyak 34 subjek di antaranya (32,1%) mengalami depresi. Karakteristik dasar subjek tersaji pada Tabel 1. Pada Tabel 1 terlihat bahwa proporsi jenis kelamin pria dan wanita hampir sama, sebagian besar berusia dibawah 40 tahun, sudah menikah, dengan tingkat pendidikan >9 tahun, berpenghasilan rendah, memiliki komorbiditas penyakit kronik, sudah berada di fase lanjutan pengobatan TB, dan mengalami efek samping pengobatan dengan rerata Indeks Massa Tubuh (IMT) normal rendah.

Jenis komorbiditas penyakit kronik dapat dilihat pada Tabel 2, yang mana keganasan paling banyak ditemukan (20%). Efek samping obat yang paling banyak dilaporkan meliputi gangguan gastrointestinal yaitu rasa mual diikuti dengan reaksi alergi dalam bentuk keluhan gatal.

Dari 34 subjek pasien TB paru dengan depresi (Tabel 3) dapat dilihat bahwa mayoritas memiliki gejala depresi ringan (47,1%), sementara sisanya mengalami depresi sedang (26,5%), dan depresi berat (26,5%). Adapun faktor yang berhubungan dengan kejadian depresi pada TB paru dapat dilihat pada (Tabel 4).

Gambaran darah tepi subjek-subjek penelitian kami dapat dilihat pada Tabel 5. Leukosit memiliki nilai median pada pasien depresi sebesar 6,29 (4-13,94) $10^3/\mu\text{L}$ sedangkan pada pasien yang tidak depresi memiliki nilai median 6,95 (4,12-13,19) $10^3/\mu\text{L}$. Limfosit sebagai gambaran darah tepi juga memiliki nilai yang bermakna dengan nilai rerata 1,49 (SB 0,54) $10^3/\mu\text{L}$ pada pasien depresi sedangkan pada pasien yang tidak depresi sebesar 1,88 (SB 0,67) $10^3/\mu\text{L}$. Gambaran darah tepi yang meliputi hemoglobin, trombosit, dan neutrofil masing-masing memiliki nilai yang tidak signifikan dengan nilai p 0,507; 0,024; dan 0,273 secara berturut-turut. Baik rasio neutrofil-limfosit maupun trombosit-limfosit memiliki nilai statistik yang tidak signifikan dengan masing-masing nilai p sebesar 0,161 dan 0,320. Rasio neutrofil limfosit pada pasien depresi memiliki nilai median 2,67 (rentang 1,29 – 9,89) sedangkan pada pasien yang tidak depresi 2,35

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	N=106
Jenis kelamin laki-laki, n (%)	54 (50,9)
Usia (tahun), n (%)	
18-29	26 (24,5)
30-39	22 (20,7)
40-49	17 (16,0)
50-59	25 (23,5)
≥60	16 (1,0)
Tingkat pendidikan, n (%)	
Tidak tamat pendidikan 9 tahun	11 (10,38)
Tamat pendidikan 9 tahun	95 (89,62)
Status pernikahan, n (%)	
Belum menikah	30 (28,3)
Menikah/pernah menikah	76 (71,7)
Tingkat penghasilan, n (%)	
Rendah	72 (67,9)
Tinggi	34 (32,1)
Adanya komorbiditas penyakit kronik, n (%)	
Ada	67 (63,2)
Tidak ada	39 (36,8)
Fase pengobatan TB, n (%)	
Intensif	35 (33,0)
Lanjutan	71 (67,0)
Efek samping obat anti TB, n (%)	
Ada	62 (58,5)
Tidak ada	44 (41,5)
Indeks massa tubuh (kg/m^2), rerata (simpang baku [SB])	20,19 (3,69)

Tabel 2. Jenis komorbiditas penyakit kronik pada subjek penelitian

Jenis komorbiditas penyakit kronik	N (%)
Keganasan	22 (20)
Penyakit reumatologi dan autoimun	15 (13,6)
Hipertensi	18 (16,4)
Diabetes melitus	16 (14,5)
Kelainan kardioserebrovaskular	7 (6,4)
Hepatitis kronik	5 (4,5)
Asma	4 (3,6)
Lain-lain	4 (3,63)
Penyakit ginjal kronik	2 (1,8)

Tabel 3. Derajat depresi pada pasien TB paru subjek penelitian

Derajat depresi	n (%)
Depresi ringan	16 (47)
Depresi sedang	9 (26,5)
Depresi berat	9 (26,5)

Tabel 4. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian depresi pada TB paru

Karakteristik	Depresi	Tidak depresi	P
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	16 (29,6)	38 (70,4)	0,582*
Perempuan	18 (34,6)	34 (65,4)	
Usia (tahun), n (%)			
18-29	9 (34,6)	17 (65,4)	0,830*
30-39	9 (40,9)	13 (59,1)	
40-49	5 (29,4)	12 (70,6)	
50-59	7 (28)	18 (72)	
≥60	4 (25)	12 (75)	
Tingkat pendidikan, n (%)			
Tidak tamat pendidikan 9 tahun	6 (54,5)	5 (45,5)	0,092*
Tamat pendidikan 9 tahun	28 (29,5)	67 (70,5)	
Status pernikahan, n (%)			
Belum menikah	11 (36,7)	19 (63,3)	0,525*
Menikah/pernah menikah	23 (30,3)	53 (69,7)	
Tingkat penghasilan, n (%)			
Rendah	24 (33,3)	48 (66,7)	0,686*
Tinggi	10 (29,4)	24 (70,6)	
Adanya komorbiditas penyakit kronik, n (%)			
Ada	28 (41,8)	39 (58,2)	0,005*
Tidak ada	6 (15,4)	33 (84,6)	
Fase pengobatan TB, n (%)			
Intensif	11 (31,4)	24 (68,6)	0,920*
Lanjutan	23 (32,4)	48 (67,6)	
Efek samping obat anti TB, n (%)			
Ada	28 (45,2)	34 (54,8)	0,001*
Tidak ada	6 (13,6)	38 (86,4)	
Indeks massa tubuh (kg/m ²), rerata (simpang baku [SB])	19,80 (3,68)	20,58 (3,70)	0,317**

* Uji Chi Square; ** Uji Independent T-Test

(rentang 1,00 -7,48). Hasil uji statistik rasio trombosit-limfosit memiliki nilai median 192,53 (rentang 89,48 -739,82) pada pasien depresi dan 165,46 (rentang 80,16 -648,26) pada pasien yang tidak depresi. Adapun hasil uji hubungan antara RNL dan RTL dengan derajat depresi (depresi ringan, depresi sedang, dan depresi berat) pada subjek-subjek penelitian dapat dilihat pada (Tabel 6).

DISKUSI

Proporsi depresi pada subjek dengan TB paru yang berobat jalan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, yang merupakan rumah sakit tersier sebesar 32,1%. Angka ini serupa dengan studi yang dilakukan Lee¹⁷ yaitu sebesar 31%. Namun, prevalensi ini lebih tinggi dari studi di komunitas yang dilakukan oleh Koyanagi, dkk.⁴ yang

mendapatkan prevalensi depresi sebesar 23,7% pada pasien dengan TB paru. Sebuah studi sebelumnya yang dilakukan di Indonesia oleh Nahda, dkk.¹⁸ di Semarang menemukan prevalensi depresi yang lebih tinggi sebesar 51,9%, namun jumlah subjek yang diteliti lebih sedikit dibandingkan penelitian ini.

Dari karakteristik dasar subjek penelitian ini, ditemukan bahwa komorbiditas penyakit kronik dan adanya kejadian efek samping obat berhubungan dengan kejadian depresi pada pasien-pasien TB paru (Tabel 4). Adanya komorbiditas penyakit kronik memang berhubungan dengan munculnya depresi pada pasien-pasien dengan TB paru. Hal ini sesuai dengan studi-studi terdahulu yang menemukan temuan yang serupa.^{18,19} Komorbiditas penyakit kronik yang banyak ditemukan pada subjek penelitian kami adalah keganasan, penyakit reumatologi dan autoimun, diabetes, dan hipertensi. Menurut studi yang dilakukan oleh Boing, dkk.²⁰ terdapat peningkatan risiko depresi sebesar 1,58 kali lebih tinggi pada mereka dengan satu penyakit kronik. Risiko ini akan meningkat seiring dengan makin banyaknya jumlah penyakit kronik yang diderita.²⁰ Efek samping pengobatan TB juga berhubungan signifikan dengan depresi pada studi kami. Hal ini juga serupa dengan temuan pada studi-studi sebelumnya.^{17,21,22} Gangguan saluran cerna adalah efek samping yang paling banyak ditemukan dan dapat disebabkan karena banyaknya subjek dengan komorbiditas penyakit kronik yang mengonsumsi banyak obat.

Dari hasil pemeriksaan darah perifer lengkap pada penelitian ini, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara kadar hemoglobin dan kadar trombosit pada pasien TB yang depresi maupun tidak depresi (Tabel 5). Studi observasional analitik yang dilakukan oleh Vulser, dkk.²³ di Skandinavia ditemukan hubungan yang signifikan antara depresi dengan kejadian anemia ($p < 0,001$; OR=1,36 (IK 95%: 1,18-1,57)). Kejadian anemia juga meningkat sesuai dengan makin beratnya derajat depresi ($p < 0,001$). Dalam studi tersebut, pola makan yang tidak baik yang sering ditemukan pada pasien dengan depresi akan mengaktifasi inflamasi pada tubuh dan menyebabkan anemia normositik normokrom.²³ Namun, hasil penelitian kami serupa dengan studi kohort yang dilakukan oleh Miligen, dkk.²⁴ yang tidak mendapati hubungan antara kadar hemoglobin dengan status depresi maupun ansietas. Penelitian tersebut melibatkan 2.920 subjek penelitian di Belanda.²⁴ Terkait kadar hemoglobin, sebuah studi lain yang dilakukan oleh Chen, dkk.²⁵ menemukan bahwa anemia merupakan faktor risiko munculnya depresi pada populasi usia lanjut. Hal ini disebabkan oleh karena gejala anemia seperti rasa lelah, iritabilitas, dan konsentrasi

Tabel 5. Gambaran darah tepi, rasio neutrofil-limfosit, dan rasio trombosit-limfosit pasien TB paru dengan dan tanpa depresi

Variabel	Depresi		Nilai p
	Ya	Tidak	
Hemoglobin (g/dL), median (rentang)	12,4 (10,2-16,1)	12,5 (10-16,7)	0,507*
Leukosit (103/ μ L), median (rentang)	6,29 (4-13,94)	6,95 (4,12-13,19)	0,024*
Trombosit (103/ μ L), median (rentang)	295,5 (123-466)	317 (169-737)	0,052*
Neutrofil (103/ μ L), median (rentang)	4,12 (1,84-11,36)	4,30 (1,94-10,68)	0,273*
Limfosit (103/ μ L), rerata (simpang baku [SB])	1,49 (0,54)	1,88 (0,67)	0,004**
Rasio neutrofil-limfosit, median (rentang)	2,67 (1,29-9,89)	2,35 (1,00-7,48)	0,161*
Rasio trombosit-limfosit, median (rentang)	192,53 (89,48-739,82)	165,46 (80,16-648,26)	0,320*

* Uji Mann-Whitney ; ** Uji Independent T-Test

Tabel 6. Hubungan rasio neutrofil-limfosit, rasio trombosit-limfosit dengan derajat depresi

Variabel	Depresi ringan	Depresi sedang	Depresi berat	Nilai P*
Rasio neutrofil-limfosit, median (rentang)	2,55 (1,29-6,91)	2,95 (1,40-6,77)	2,59 (1,61-9,89)	0,809
Rasio trombosit-limfosit, median (rentang)	195,6 (89,48-540,28)	256,24 (132,34-486,79)	149,7 (105,84-739,82)	0,188

*uji kruskal wallis

yang menurun dapat menjadi komponen yang signifikan penyebab depresi. Anemia juga dapat menurunkan asupan oksigen ke otak yang dapat memengaruhi kemampuan otak dalam menghadapi stres.²⁵

Kadar trombosit pada penelitian kami tidak berhubungan dengan kejadian depresi pada pasien dengan TB paru (Tabel 5). Hal ini sesuai dengan studi-studi sebelumnya yang memang lebih menyoroti peningkatan aktivasi dari fungsi trombosit, dan bukan kadar trombosit terkait pasien dengan depresi. Peningkatan aktivitas trombosit terkait dengan serotonin yang merupakan neurotransmitter penting dalam tubuh terkait dengan depresi. Pada pasien dengan depresi, terdapat peningkatan densitas reseptor trombosit serotonin yang akhirnya akan meningkatkan agregasi dari trombosit.^{26,27} Hal ini juga dapat terlihat dari studi-studi akan penggunaan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) pada pasien depresi yang mana pasien yang mendapatkan obat-obat dari golongan ini memiliki penurunan aktivitas dari trombosit yang akan mengurangi risiko kejadian penyakit kardiovaskular.²⁶

Pada penelitian ini, ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar leukosit dengan kejadian depresi pada pasien dengan TB paru (Tabel 5). Terdapat perbedaan nilai median yang mana subjek dengan depresi memiliki nilai leukosit yang lebih kecil dibandingkan subjek tanpa depresi ($p=0,024$). Namun, dari segi klinis masih berada di rentang nilai normal leukosit. Dari studi longitudinal yang dilakukan oleh Duivis, dkk.²⁸ ditemukan bahwa kadar leukosit lebih tinggi pada pasien dengan penyakit jantung koroner stabil yang mengalami depresi dengan waktu *follow-up* 5 tahun ($p<0,001$). Hal ini juga didukung oleh

studi yang dilakukan oleh Shafiee, dkk.²⁹ yang menemukan bahwa skor depresi dan ansietas yang lebih tinggi terkait dengan kondisi inflamasi yang lebih tinggi, dan hal ini dapat terlihat dari kadar leukosit darah. Hal ini juga telah dinyatakan dalam *review* meta-analisis yang dilakukan oleh Zorrilla, dkk.³⁰ pada tahun 2001.

Temuan yang berbeda pada studi ini dapat disebabkan oleh karakteristik pasien yang berbeda pada subjek dengan penelitian-penelitian terdahulu. Banyaknya komorbiditas penyakit kronik seperti keganasan, penyakit reumatologi, dan autoimun dapat menjadi penyebab lebih rendahnya kadar leukosit pada pasien TB paru subjek penelitian kami. Selain itu, efek samping pengobatan, dan gangguan proliferasi sumsum tulang yang sering terjadi pada kedua kondisi tersebut dapat menjadi penyebab berbedanya temuan kami dengan studi-studi lain terkait kadar leukosit tersebut. Terkait kadar leukosit yang rendah pada pasien dengan depresi juga dikemukakan dalam studi yang dilakukan oleh Köhler-forsberg, dkk.³¹ yang mana individu depresi yang memiliki kadar leukosit lebih rendah ($1-4,5 \times 10^9/L$) memiliki risiko 3,56 kali untuk mengalami hospitalisasi.

Kadar limfosit (limfopenia) berhubungan signifikan dengan depresi pada pasien-pasien TB paru pada penelitian kami ($p=0,004$) (Tabel 5). Hal ini sesuai dengan hasil *review* meta-analisis yang dilakukan oleh Zorrilla, dkk.³⁰ yang menemukan bahwa pada individu dengan depresi terdapat leukositosis yang bermanifestasi sebagai neutrofilia dan limfopenia, penurunan sitotoksitas sel *natural killer*, dan penurunan respons proliferasi limfosit terhadap mitogen. Kondisi ini dapat menunjukkan peran depresi pada penurunan imunitas seluler.

Pada penelitian ini, dilakukan analisis perhitungan RNL dan RTL sebagai penanda inflamasi pada pasien dengan depresi. Dari uji statistik yang dilakukan, tidak didapatkan hubungan yang signifikan secara statistik antara RNL dengan kejadian depresi ($p=0,161$), namun nilai median RNL subjek dengan depresi memiliki nilai yang lebih tinggi (2,67) dibandingkan dengan subjek tanpa depresi yang bisa mempunyai makna klinis (2,35). Pada penelitian ini juga tidak didapatkan hubungan yang signifikan secara statistisi antara RNL pada berbagai derajat beratnya depresi ($p=0,809$), meskipun pada pasien dengan depresi sedang didapatkan hasil yang lebih tinggi dibandingkan subjek dengan depresi ringan dan depresi berat (Tabel 6). Hal ini tidak sesuai dengan studi-studi sebelumnya yang menemukan hubungan antara RNL dengan kejadian depresi. Dalam studi yang dilakukan oleh Ayhan, dkk.¹², dikatakan bahwa proses inflamasi memiliki peran dalam gangguan *mood* (gangguan bipolar). Dari studi tersebut ditemukan bahwa RNL meningkat tinggi pada kondisi manik dan depresi dibandingkan kelompok kontrol.¹² Pada penelitian Demir, dkk.³² pada pasien depresi, terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, TNF- α , dan fase reaktan akut yang menjadi etiopatogenesis depresi. Stres dan depresi dilaporkan terjadi peningkatan jumlah leukosit dan neutrofil, namun didapatkan penurunan jumlah limfosit sehingga terjadi peningkatan rasio neutrofil-limfosit. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) itu sendiri menjadi indikator yang baik untuk menentukan status inflamasi, seperti penyakit TB. Dengan demikian, rasio neutrofil-limfosit pada pasien TB mengalami peningkatan.³²

Dalam studi lain, Sunbul, dkk.¹³ menemukan bahwa RNL yang lebih tinggi terkait dengan gejala depresi yang lebih berat. Namun pada penelitian ini, derajat beratnya depresi dinilai dengan menggunakan kuesioner *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), bukan menggunakan kriteria dari DSM. Dari penelitian Sunbul, dkk.¹³ disimpulkan bahwa RNL 1,57 atau lebih tinggi terkait memiliki nilai prediksi terhadap depresi berat atau sangat berat dengan sensitivitas 61,4% dan spesifisitas 61,2%. Tidak signifikannya hasil uji statistik pada penelitian ini dapat disebabkan karena perbedaan jumlah sampel antara kedua studi di atas dengan studi kami. Di sisi lain, hasil penelitian kami sejalan dengan hasil studi dari Kayhan, dkk.¹⁴ yang mana tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara nilai RNL dengan derajat beratnya depresi.

Studi kami juga tidak menemukan adanya hubungan yang signifikan antara RTL dengan kejadian depresi pada pasien-pasien dengan TB paru ($p=0,320$). Meskipun

demikian, RTL lebih tinggi pada subjek depresi (192,5) dibandingkan dengan subjek tidak depresi (165,4) (Tabel 6). Pada pasien dengan depresi, RTL juga tidak berhubungan dengan tingkat beratnya depresi pada penelitian kami ($p=0,188$). Temuan kami sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Ayhan, dkk.¹² yang mana tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar RTL pasien depresi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian lain yang dilakukan oleh Gündüz, dkk.¹⁵ juga menemukan hal yang serupa di mana RTL tidak berhubungan dengan kejadian depresi mayor. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Kayhan, dkk.¹⁴ menemukan bahwa RTL lebih tinggi pada pasien depresi yang memiliki gejala psikotik dan menyimpulkan bahwa parameter ini lebih baik dibandingkan dengan RNL untuk menilai prognosis dari depresi mayor.

Penelitian ini adalah penelitian pertama yang melihat RNL dan RTL pada pasien TB paru yang mengalami depresi sehingga bisa menjadi acuan dasar untuk penelitian berikutnya. Meskipun demikian, penelitian ini memiliki beberapa kelemahan karena menggunakan desain potong lintang sehingga tidak mampu menjelaskan hubungan temporal antara faktor-faktor yang diteliti. Selain itu, sampel penelitian ini juga hanya diambil dari satu tempat saja, yaitu dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo saja yang memiliki perbedaan karakteristik pasien TB paru di rumah sakit rujukan nasional ini seperti banyaknya komorbiditas, tidak khasnya gejala TB sebagian subjek penelitian dibandingkan dengan populasi TB paru pada umumnya. Hal ini mengakibatkan hasil penelitian ini juga kurang tepat bila digeneralisasikan pada populasi TB paru pada umumnya.

SIMPULAN

Proporsi depresi pada pasien TB paru di RS Cipto Mangunkusumo sebesar 32% terutama pada komorbiditas penyakit kronis dan berhubungan dengan efek samping obat. Nilai hitung leukosit dan limfosit absolut pada pasien TB paru dengan depresi lebih rendah dibandingkan pasien tanpa depresi. Rasion neutrophil-limfosit (RNL) dan RTL pada pasien depresi dengan TB paru lebih tinggi walaupun tidak signifikan secara statistik. Dengan demikian perlu diperhatikan kaitan depresi dengan adanya gangguan imunitas seluler ataupun proses inflamasi pada pasien TB. Namun demikian, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terutama di pusat layanan kesehatan primer di Indonesia untuk mendapatkan gambaran yang lebih jelas mengenai peran depresi pada inflamasi dan imunitas pasien TB paru.

DAFTAR PUSTAKA

- Shen T, Wang C, Lin C, Liao W, Chen C, Tu C, et al. People with tuberculosis are associated with a subsequent risk of depression. *Eur J Intern Med.* 2014;25(10):936–40.
- Basuki R, Rihadini, Budhiarti E. Pengaruh depresi terhadap kepatuhan minum OAT pada penderita TB. *J Kedokt Muhammadiyah.* 2014;3(2):1–8.
- Aamir S, Aisha. Co-morbid anxiety and depression among pulmonary tuberculosis patients. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2010;20(10):703–4.
- Koyanagi A, Vancampfort D, Carvalho AF, Devylder JE, Haro JM, Pizzol D, et al. Depression comorbid with tuberculosis and its impact on health status: Cross-sectional analysis of community-based data from 48 low-and middle-income countries. *BMC Med.* 2017;15(1):209.
- Pachi A, Bratis D, Moussas G, Tselebis A. Psychiatric morbidity and other factors affecting treatment adherence in pulmonary tuberculosis patients. *Tuberc Res Treat.* 2013;2013:489865.
- Sulehri MA, Dogar IA, Sohail H, Mehd Z, Azam M, Niaz O, et al. Prevalence of depression among tuberculosis patients. *APMC.* 2010;4(2):133–7.
- Sweetland A, Oquendo M, Wickramaratne P, Weissman M, Wainberg M. Depression: A silent driver of the global tuberculosis epidemic. *World Psychiatry.* 2014;13(3):325–6.
- Xiang R. Depression's influence on the immune system. *J Undergrad Life Sci.* 2007;1(1):24–6.
- Attilio LD, Santucci N, Bongiovanni B, Bay ML. Tuberculosis, the disrupted immune-endocrine response and the potential thymic repercussion as a contributing factor to disease pathophysiology. *Front Endocrinol.* 2018;9:214.
- Kiecolt-glaser JK, Glaser R. Depression and immune function central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res.* 2002;53(4):873–6.
- 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 (Baltimore).* 2018;97:26(e11138).
- Ayhan MG, Cicek IE, Inanli I, Caliskan AM, Ercan SK, Eren I. Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in all mood states of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2017;27(3):284–8.
- Sunbul EA, Sunbul M, Yanartas O, Cengiz F, Bozbay M, Sari I, et al. Increased neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors. *Psychiatry Investig.* 2016;13(1):121–6.
- Kayhan F, Gündüz S, Ersoy SA, Kandeğer A, Annagür BB. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res.* 2017;247:332–5.
- Gündüz N, Timur Ö, Erzincan E, Turgut C, Turan H, Akbey ZY, et al. Evaluation of mean platelet volume, neutrophil / lymphocyte ratio, platelet / lymphocyte ratio, and red cell distribution width in patients with diagnosis of major depressive disorder. *Medeni Med J.* 2017;32(4):230–7.
- Ginting H, Näring G, van der Veld WM, Srisayekti W, Becker ES. Validating the beck depression inventory-II in Indonesia's general population and coronary heart disease patients. *Int J Clin Health Psychol.* 2013;13(3):235–42.
- Lee E. Prevalence of depression among active TB and TB/HIV patients in Kisumu county. Wellesley, Massachusetts: Independent Study Project (ISP) Collection, Wellesley College; 2015.
- Nahda ND, Kholis FN, Wardani ND, Hardian. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kejadian depresi pada pasien tuberkulosis di RSUD Dr. Kariadi Semarang. *J Kedokt Diponegoro.* 2017;6(4):1529–42.
- Kehbila J, Ekabe CJ, Aminde LN, Noubiapi JN, Fon PN. Prevalence and correlates of depressive symptoms in adult patients with pulmonary tuberculosis in the Southwest Region of Cameroon. *Infect Dis Poverty.* 2016;5(1):51.
- Boing AF, Melo GR, Boing AC, Moretti-Pires RO, Peres KG, Peres MA. Association between depression and chronic diseases: results from a population-based study. *Rev Saúde Pública.* 2012;46(4):617–23.
- Mandaknalli R, Giriraj B. Prevalence of depression in tuberculosis patients in a tertiary care hospital. *Sch J Appl Med Sci.* 2015;3(6D):2445–8.
- Basu G, Chatterjee C, Singh R, Biswas S. Prevalence of depression in tuberculosis patients: An experience from a DOTS clinic. *IJRRMS.* 2012;2(4):14–7.
- Vulser H, Wiernik E, Hoertel N, Thomas F, Pannier B, Czernichow S, et al. Association between depression and anemia in otherwise healthy adults. *Acta Psychiatr Scand.* 2016;134(2):150–60.
- Milligen BAL, Vogelzangs N, Smit JH, Penninx BWJH. Hemoglobin levels in persons with depressive and/or anxiety disorders. *J Psychosom Res.* 2014;76(4):317–21.
- Chen H, Yeh H-L, Tsai S-J. Association of lower hemoglobin levels with depression, though not with cognitive performance, in healthy elderly men. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66:367–9.
- Parakh K, Sakhuja A, Bhat U, Ziegelstein RC. Platelet function in patients with depression. *South Med J.* 2008;101(6):612–7.
- Williams MS. Platelets and depression in cardiovascular disease: a brief review of the current literature. *World J Psychiatr.* 2012;2(6):114–23.
- Duivis HE, Kupper N, Penninx BW, Na B, Jonge P De, Whooley MA. Depressive symptoms and white blood cell count in coronary heart disease patients: Prospective findings from the Heart and Soul Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(4):479–87.
- Shafiee M, Tayefi M, Hassanian SM, Ghaneifar Z, Parizadeh MR, Avan A, et al. Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: a sex-stratified analysis in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;84:101–8.
- Zorrilla EP, Luborsky L, Mckay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun.* 2001;15(3):199–226.
- Köhler-forsberg O, He W, Chang Y, Atlas SJ, Meigs JB, Nierenberg AA. White blood cell count at first depression diagnosis as predictor for risk of subsequent hospitalization with depression. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2017;26:1–6.
- Demir S, Atli A, Bulut M, Okan İbiloğlu A, Güneş M, Kaya MC, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2253–8.