

## **RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DARAH TEPI SEBAGAI INDIKATOR OUTCOME PADA STROKE ISKEMIK AKUT**

Fauziah Chaira Ummah<sup>1</sup>, Maria Belladonna<sup>2</sup>, Retnaningsih<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Staf Pengajar Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Keterkaitan proses inflamasi pada stroke iskemik yaitu melalui kondisi inflamasi akut yang mengancam penumbra di area sekitar sel nekrotik serta kerusakan jaringan akibat inflamasi yang meningkatkan kejadian mortalitas dan disabilitas. Peran penanda inflamasi cukup besar dalam menilai perjalanan stroke iskemik, salah satunya rasio neutrofil limfosit/*neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) yang menggabungkan neutrofil sebagai komponen inflamasi aktif serta limfosit sebagai regulator dan komponen protektif dalam satu kesatuan parameter. Penilaian NLR diharapkan dapat mengindikasikan keluaran stroke dengan lebih cermat.

**Tujuan:** Membuktikan bahwa NLR darah tepi dapat digunakan sebagai indikator *outcome* stroke iskemik akut.

**Metode:** Rancangan penelitian kohort pada pasien stroke iskemik akut yang dirawat di RSUP Dr.Kariadi Semarang yang diambil dengan *consecutive* sampling. Tiga puluh satu pasien yang mengalami stroke iskemik akut dengan onset <72 jam dilakukan penghitungan NLR dan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), pada hari ke 7 perawatan dilakukan penilaian skor NIHSS ulang. Hubungan antar variabel dianalisis dengan uji *Chi Square*, uji t berpasangan, uji *Pearson*, kurva ROC, dan uji sensitivitas serta sensibilitas.

**Hasil:** Didapatkan 31 subjek penelitian. Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai NLR dengan perubahan skor NIHSS ( $p = 0,001$ ) dengan koefisien korelasi adalah  $-0,581$ . Dengan analisis kurva ROC didapatkan *cut-off-point* NLR saat masuk sebagai indikator perubahan keluaran stroke adalah 5,35 (95% CI=0,6 s/d 0,9). Hasil uji spesifisitas dan sensitivitas dengan data responden yang ada didapatkan sensitifitas 80,00% spesifitas 72,72 %.

**Kesimpulan:** Pemeriksaan NLR darah tepi saat penderita masuk merupakan indikator keluaran stroke iskemik akut yang cukup baik.

**Kata Kunci:** NLR, Stroke Iskemik Akut, NIHSS

### **ABSTRACT**

#### **NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AS AN OUTCOME INDICATOR OF ACUTE ISCHEMIC STROKE**

**Background:** Inflammation in ischemic stroke is the leading cause of acute inflammatory conditions that threaten the penumbra in the surrounding area of necrotic cell and tissue damage from inflammation that increases the incidence of mortality and disability. The role of inflammatory markers is large enough in assessing the ischemic stroke development. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is one of inflammatory markers which combines neutrophils as a component of active inflammation and lymphocyte as a regulatory and protective components in a single parameter. Rate NLR is expected to indicate the outcome stroke more carefully.

**Objective:** To prove that NLR peripheral blood can be used as an indicator of acute ischemic stroke outcome.

**Method:** The design of cohort study in patients with acute ischemic stroke who were treated at the Dr.Kariadi Hospital Semarang taken with consecutive sampling. NLR and evaluation of National Institutes Health Stroke Scale (NIHSS) score at <72 hours of the onset were performed to 31 patients having ischemic stroke attack for the first time. At day 7 evaluation of NIHSS score was repeated thoroughly. Correlation between variables were analyzed using Chi Square test, paired t test, Pearson test, ROC curve, sensitivity and sensibility test.

**Result:** There were 31 research subjects. There is a significant correlation between the value of NLR with delta NIHSS  $p = 0.001$  correlation coefficient is  $-0.581$ . ROC curve analysis obtained by the cut-off-point NLR currently signed in as indicators of change in the output stroke was 5.35 (95% CI = 0.6 - 0.9). Specificity and sensitivity test results with existing respondent data obtained sensitivity 80.00 % and 72.72% of specificity.

**Conclusion:** Examination of peripheral blood NLR on admission could be used as an indicator of stroke outcome.

**Keywords:** NLR, Acute Ischemic Stroke, NIHSS

## PENDAHULUAN

Menurut WHO pada tahun 2012 terdapat 6,5 juta kematian di dunia akibat stroke.<sup>1</sup> Di Indonesia menurut data Depkes pada Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, dari setiap 1000 orang, 8 orang diantaranya menderita stroke. Stroke juga merupakan penyebab utama kematian pada semua umur dengan proporsi 15,4% dari seluruh kematian.<sup>2</sup> Selain menjadi penyebab mortalitas yang cukup tinggi, stroke juga merupakan penyebab penting terjadinya disabilitas. Salah satu studi yang saat ini tengah dikembangkan adalah penanganan disabilitas dan mortalitas dengan tatalaksana yang berorientasi pada inflamasi pasca stroke.<sup>3</sup>

Tatalaksana reperfusi segera pada stroke iskemik dapat mengurangi kerusakan jaringan dan memperbaiki *outcome*, namun terdapat risiko kerusakan jaringan sekunder akibat inflamasi yang akan menghambat efektivitas tatalaksana stroke. Diperlukan suatu indikator inflamasi pada triase kegawatan sebagai strategi terapeutik untuk penanganan stroke iskemik akut.<sup>4</sup>

Keterkaitan proses inflamasi pada stroke iskemik yaitu melalui kondisi inflamasi akut yang mengancam penumbra di area sekitar sel nekrotik serta kerusakan jaringan akibat inflamasi yang meningkatkan kejadian mortalitas dan disabilitas.<sup>3,5</sup> Dilaporkan pula bahwa inflamasi lokal berpengaruh terhadap perluasan volume infark.<sup>6</sup> Stroke iskemik akut sebagai proses inflamasi melibatkan aktivasi endotelial, perusakan sawar darah-otak, akumulasi oksidan, mediator inflamasi, neurotoksin dan infiltrasi sel leukosit serta platelet yang masif.<sup>7</sup>

Dari penelitian Hotchkiss *et al*, didapatkan penurunan apoptosis neutrofil mengakibatkan pemanjangan fungsi neutrofil dalam proses inflamasi yang akan memperlama proses elaborasi metabolik toksik. Meningkatnya apoptosis limfosit mengakibatkan immunosupresi sistem imunitas adaptif sehingga akan mencetuskan reaksi inflamasi sistemik lebih lanjut, juga risiko terserang infeksi nosokomial dan bakteri oportunistik.<sup>8</sup> Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit, yang tampak sebagai peningkatan rasio neutrofil dan limfosit, dicurigai akan memperburuk *outcome* pada pasien stroke iskemik akut.<sup>4</sup>

Zahorec *et al* telah mendokumentasikan rasio neutrofil limfosit/*neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) sebagai parameter keparahan inflamasi sistemik dan sepsis pada pasien onkologi.<sup>9</sup> Dilaporkan pula NLR sebagai prediktor mortalitas 60 hari pada pasien stroke akut pada penelitian Tokgoz *et al*. Hingga saat ini peran prognostik untuk *outcome* dari subtype leukosit ini selama fase akut iskemik serebral belum diketahui dengan jelas.<sup>7</sup>

Peran penanda inflamasi cukup besar dalam menilai perjalanan stroke iskemik, salah satunya NLR yang menggabungkan neutrofil sebagai komponen inflamasi aktif serta limfosit sebagai regulator dan komponen protektif dalam satu kesatuan parameter. Penelitian ini diperlukan sebagai suatu evaluasi peran NLR sebagai biomarker untuk mengindikasikan *outcome* stroke. Mengingat kemudahan interpretasi, kebutuhan biaya yang murah, serta kemungkinan memperoleh data hitung jenis leukosit secara rutin selama triase kegawatan, mendukung dilakukannya penelitian mengenai NLR sebagai indikator stroke iskemik akut sehingga dapat menentukan kegawatdaruratan pasien dan tatalaksana yang tepat.

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian kohort prospektif tentang kegunaan penilaian NLR darah tepi sebagai indikator *outcome* stroke iskemik akut. Penelitian ini telah dilakukan di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Maret– Juni 2016.

Subjek penelitian adalah semua pasien stroke iskemik akut yang dirawat di instalasi rawat inap RSUP Dr. Kariadi. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien stroke iskemik fase akut (awitan <72 jam) yang diagnosis telah ditegakkan melalui CT-Scan, dan dirawat di instalasi rawat inap RSUP Dr. Kariadi. Subjek dieksklusikan jika pasien menderita stroke iskemik transformasi hemoragik, atau pasien mengalami infeksi dibuktikan dengan jumlah

leukosit  $>15.000/mm^3$  (leukositosis). Subjek yang meninggal atau pulang sebelum hari ke 7 perawatan akan dikeluarkan dari sampel penelitian. Sampel dipilih dengan cara *consecutive sampling* hingga jumlah minimal sampel terpenuhi yaitu 28 subjek.

Variabel bebas dari penelitian ini adalah NLR darah tepi yang diukur pada hari pertama perawatan pada pasien stroke iskemik akut. Variabel terikatnya adalah perubahan *outcome* klinis yang diukur pada hari pertama dan hari ketujuh perawatan dengan skor NIHSS. Variabel perancu yang dianalisis meliputi usia, tekanan darah, kadar glukosa darah, dan kadar kolesterol darah. Data dikumpulkan melalui pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan langsung pada subjek, dan data rekam medis. Uji Saphiro Wilk dilakukan untuk mengetahui normalitas sebaran tiap data yang bersifat numerik.

Perbedaan distribusi kategori defisit neurologis NIHSS saat masuk untuk rumah sakit (T1) dengan saat hari ke-7 (T2) diuji dengan uji t berpasangan. Data NLR dan delta skor NIHSS normal dengan dilakukan uji korelasi Pearson jika sebaran normal, atau uji korelasi Spearman jika sebaran tidak normal.

Analisis selanjutnya adalah *Receiver Operating Curve* (ROC) untuk menentukan *cut off point* NLR terhadap *outcome* stroke iskemik akut yang dinilai berdasarkan kategori skor NIHSS setelah hari ke-7 perawatan yaitu perbaikan signifikan (delta  $>4$  skor) dan perbaikan tidak signifikan (delta  $<4$  skor). Pada analisis ROC akan didapatkan luas area di bawah kurva (*Area Under The Curve/AUC*) dan *cut off point* NLR untuk prognosis *outcome* stroke iskemik akut. Nilai AUC yang dianggap baik apabila  $\geq 70\%$ . Kemudian dilakukan uji akurasi jumlah untuk menentukan prognosis dengan tabel 2x2 untuk mendapatkan nilai sensitivitas, spesifitas, dan nilai duga positif dan negative, yang dianggap baik apabila  $\geq 80\%$ . Nilai p dianggap bermakna apabila  $p < 0,05$

## HASIL PENELITIAN

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian (n = 31)

Variabel	Rerata	SD
Usia	61, 4 tahun	8,49
Variabel	Frekuensi	Presentase
<b>Jenis Kelamin</b>		
Pria	19	61,2 %
Wanita	12	38,7 %

<b>Tingkat Pendidikan</b>		
Tidak sekolah	1	3,2 %
SD	6	19,4 %
SLTP	3	9,7 %
SLTA	9	29,0 %
Sarjana	3	9,7 %
Tidak diketahui	9	29,0 %
<b>Pekerjaan</b>		
Ibu rumah tangga	4	12,9 %
Pegawai	10	32,2 %
Petani	1	3,2 %
TNI/Polri	1	3,2 %
Wiraswasta	4	12,9 %
Tidak bekerja/Pensiun	5	16,1 %
Tidak diketahui	6	19,4 %

**Tabel 2.** Hasil pemeriksaan gula darah, tekanan darah, dan kolesterol penderita stroke iskemik akut saat masuk (n=31)

<b>Variabel</b>	<b>Rerata (SD)</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
GDS (mg/dl)	127,8 (52,31)	19	234
GDP (mg/dl)	108,8 (38,43)	37	217
GDPP (mg/dl)	147,3 (65,18)	49	287
Sistolik (mmHg)	140,4 (19,92)	100	172
Diastolik (mmHg)	81,9 (11,90)	60	121
Kolesterol total (mg/dl)	189,5 (55,24)	89	304

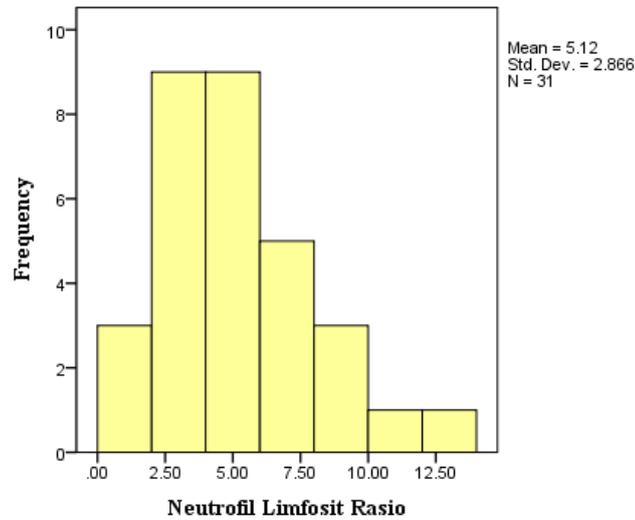
**Tabel 3.** Tabel kategori status diabetes mellitus, status hipertensi, dan status dislipidemi pada subjek (n=31)

Variabel	Frekuensi	Presentase
<b>Status Hipertensi</b>		
Hipertensi	19	61,3%
Non Hipertensi	12	38,7%
<b>Status Diabetes Mellitus</b>		
Diabetes Mellitus	9	29,0%
Non Diabetes Mellitus	22	71,0%
<b>Status dislipidemia</b>		
Dislipidemi	11	35,5%
Non Dislipidemi	20	64,5%

**Tabel 4.** Tabel kategori NLR fase akut penderita stroke iskemik akut (n=31)

Kategori NLR	Frekuensi	Presentase
< 2,5	5	16,1 %
2,5 – 5,0	11	35,5 %
5,0 – 7,5	9	29,0 %
7,5 – 10,0	4	12,9 %
10,0 – 12,5	1	3,2 %
> 12,5	1	3,2 %

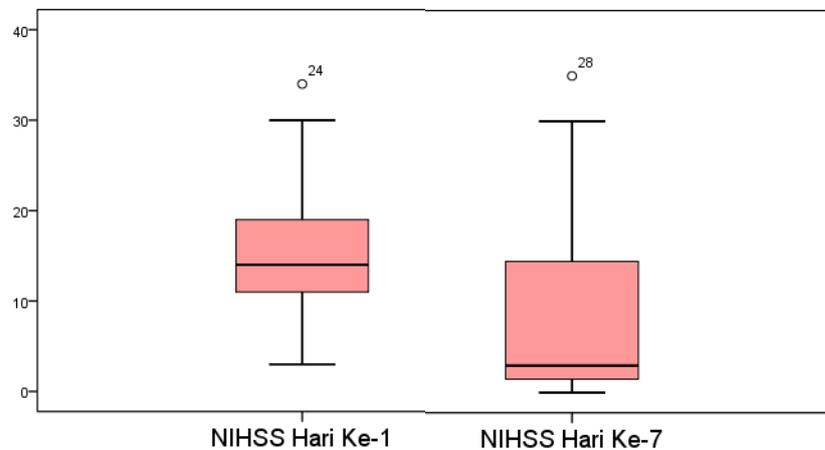
NLR fase akut pasien stroke iskemik terbanyak berada pada kisaran 2,5 – 5,0 yaitu 11 (35,5%) subjek. Rerata (SD) NLR darah tepi pada saat penderita masuk RSUP Dr. Kariadi Semarang untuk dirawat (awitan <72 jam) adalah 5,12 (2,86) dengan jumlah minimal adalah 0,91 dan maksimal adalah 13,45.



**Gambar 1.** Histogram NLR penderita stroke iskemik akut pada saat masuk (<72 jam awitan) di RSUP. Dr. Kariadi Semarang (n=31).

Rerata (SD) skor NIHSS penderita pada saat masuk adalah 15,6 (7,83) skor, dengan skor minimum adalah 3 dan skor maksimum adalah 34. Rerata skor NIHSS pada hari ke-7 adalah 8,6 (10,19) skor, dengan skor minimum adalah 0 dan skor maksimum adalah 35. Rerata (SD) delta skor NIHSS adalah 7,19 (7,21), dengan nilai minimum adalah -6 dan nilai maksimum adalah 23.

Rerata skor NIHSS pada hari ke-7 adalah lebih rendah dibanding pada saat masuk untuk dirawat (<72 jam pasca awitan). Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna antara skor NIHSS pada saat masuk dengan pada hari ke-7 ( $p=0,000$ ; uji t berpasangan). Ditampilkan pada diagram box-plot Gambar.2



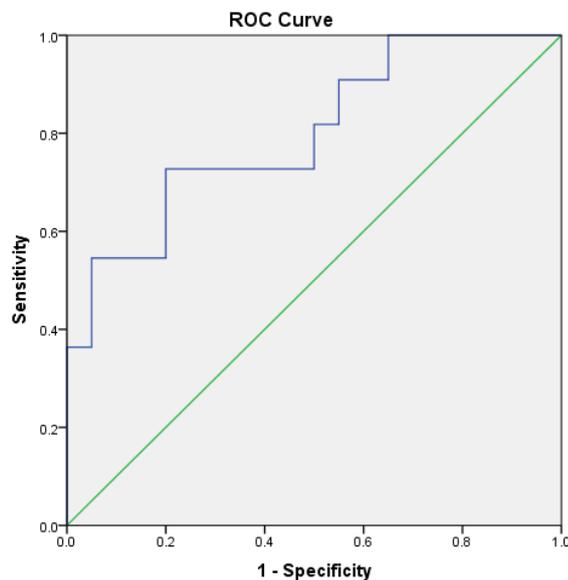
**Gambar 2.** Diagram box-plot skor NIHSS penderita stroke iskemik akut pada saat masuk dan hari ke-7 perawatan (n=31).

**Tabel 5.** Hasil korelasi Pearson antara NLR dan delta skor NIHSS

	<b>Delta skor NIHSS</b>
<b>NLR</b>	$r = -0,581$ $p = 0,001$ $n = 31$

Didapatkan sebaran data NLR dan delta skor NIHSS normal dengan analisis Saphiro-Wilk. Dilanjutkan dengan uji korelasi Pearson, menunjukkan adanya korelasi bermakna ( $p = 0,001$ ) antara NLR dengan delta skor NIHSS pada saat masuk dibandingkan pada hari ke-7 onset. Koefisien korelasi NLR dengan delta skor NIHSS adalah  $-0,581$  (korelasi negatif derajat sedang).

Hasil analisis ROC menunjukkan luas AUC (*area under curve*) NLR darah tepi saat masuk untuk dirawat adalah  $0,80$  (95% CI=  $0,63$  s/d  $0,96$ ) dengan nilai  $p=0,006$  (bermakna). Nilai AUC yang dianggap baik apabila  $\geq 70\%$ . Hal ini menunjukkan bahwa NLR fase akut (awitan  $<72$  jam) dapat digunakan sebagai indikator *outcome* pada hari ke-7 onset. *Cut-off-point* NLR saat masuk sebagai indikator perubahan *outcome* stroke adalah  $5,35$  (95% CI= $0,6$  s/d  $0,9$ ).

**Gambar 3.** Kurva ROC

**Tabel 6.** Distribusi delta skor NIHSS berdasarkan kategori NLR penderita stroke iskemik akut di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Kategori NLR darah tepi saat pasien masuk RS	Perbaikan (delta) skor NIHSS	
	Perbaikan signifikan	Perbaikan tidak signifikan
	>4 skor n (%)	<4 skor n (%)
< 5,35	16 (51,6%)	3 (9,6%)
> 5,35	4 (12,9 %)	8 (25,8%)

Sensitifitas = 80,00 % (95% CI = 0,62 s/d 0,97)

Spesifisitas = 72,72 % (95% CI = 0,46 s/d 0,99)

Nilai duga positif = 84,21 % (95% CI = 0,67 s/d 1,00)

Nilai duga negatif = 66,67 % (95% CI = 0,39 s/d 0,93)

Penelitian menunjukkan bahwa NLR fase akut cukup sensitif (sensitifitas 80,00%) sebagai indikator perbaikan *outcome* stroke pada hari ke-7 onset, dengan spesifitas 72,72% (kurang spesifik). Nilai yang diharapkan adalah  $\geq 80\%$  untuk uji sensitivitas dan spesifisitas. Nilai duga positif menunjukkan bahwa NLR fase akut dapat menentukan 84,21 % dari penderita yang akan membaik secara signifikan pada hari ke-7, sedangkan nilai duga negatif menunjukkan bahwa pemeriksaan ini hanya dapat menentukan 66,67% pasien yang tidak akan membaik secara signifikan pada hari ke-7.

**Tabel 7.** Analisis faktor-faktor perancu dengan perubahan skor NIHSS saat masuk dan hari ke 7 dengan uji *Chi Square*

Variabel	$\Delta$ Skor NIHSS		p
	Delta tidak signifikan	Delta Signifikan	
Usia < 65 tahun	10	8	0,275
> 65 tahun	4	9	
Status diabetes mellitus			1,000
DM	4	5	
Non DM	10	12	
Status Hipertensi			0,288
Hipertensi	7	12	
Non Hipertensi	7	5	

Status Dislipidemia			
Dislipidemia	7	13	0,153
Non dyslipidemia	7	4	

Ket: \*:  $p < 0,05$  (bermakna)

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara keempat faktor perancu (usia, status diabetes mellitus, status hipertensi, dan status dyslipidemia) subjek pada kelompok delta skor NIHSS kurang signifikan dibandingkan kelompok subjek dengan delta skor NIHSS signifikan.

## PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 31 subjek penderita stroke iskemik akut yang dirawat di RSUP Dr.Kariadi selama periode bulan Maret sampai Mei 2016 dan memenuhi kriteria penelitian. *Outcome* klinis stroke iskemik akut dinilai dengan skor NIHSS dengan berbagai faktor yang mempengaruhinya dan NLR fase akut yang merupakan variabel utama penelitian. NIHSS merupakan skala objektif dalam mengukur *outcome* klinis yang disebabkan oleh stroke, skor ini dapat melihat kemajuan hasil perawatan fase akut pada pasien stroke dan mempunyai tingkat kepercayaan antara pemeriksa yang cukup tinggi.

Karakteristik umum subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, pekerjaan, dan pendidikan subjek. Usia subjek rerata  $61,4 \pm 8,49$  tahun, dengan rerata usia penderita pria 62 tahun dan wanita 60 tahun. Rerata usia penderita tidak jauh berbeda dengan literatur penelitian epidemiologi oleh Nedeltchev mengenai prediktor stroke yang mengatakan rerata usia penderita stroke adalah  $63 \pm 14$  tahun.<sup>10</sup> Jenis kelamin penderita adalah 19 orang pria dan 12 orang wanita. Data karakteristik jenis kelamin juga kurang lebih dapat mengacu pada literatur, dimana jenis kelamin, terutama pria dan usia diatas 50 tahun merupakan salah satu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi pada stroke. Dikatakan pula pada penelitian Turner, pria memiliki kecenderungan 30% lebih berisiko untuk terkena stroke dibanding wanita.<sup>10</sup> Kelompok terbesar pada pendidikan adalah tamat SLTA (29,0%), dan kelompok terbesar pada pekerjaan adalah pegawai (32,2 %).

Pada penelitian ini didapatkan status hipertensi terdapat pada 19 subjek (61,2%). Hipertensi dari berbagai literatur dikatakan memang merupakan faktor risiko vaskular yang paling banyak didapatkan pada penderita stroke baik yang berdiri sendiri maupun bergabung

dengan faktor risiko lain. Studi oleh Turner mengatakan hipertensi terjadi pada sekitar 75 persen pasien stroke dan berkembang pesat setelah onset stroke. Hal ini terkait dengan *outcome* yang buruk karena keadaan hipertensi dapat memicu terjadinya re-infarct awal, transformasi hemoragik dan edema serebral.<sup>11</sup>

Faktor risiko DM didapatkan pada 9 subjek (29,0%). Data status DM pada subjek pada penelitian ini juga mendukung penelitian Turner yang menyatakan bahwa hiperglikemia biasanya ditemukan di semua jenis stroke dan diamati terdapat pada sekitar 20-50% dari semua pasien stroke akut.<sup>11</sup> Faktor risiko hiperglikemia dikaitkan dengan peningkatan keparahan klinis dan pertumbuhan infarct yang lebih besar, sehingga memperburuk kerusakan iskemik di daerah strategis yang berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan perburukan *outcome* fungsional.<sup>12</sup> Hiperglikemia memperburuk *outcome* melalui mekanisme yaitu peningkatan ukuran infarct, transformasi hemoragik, kerusakan sawar darah otak, peningkatan edema serebral, penurunan CBF regional dan penurunan metabolisme oksidatif yang meningkatkan glikolisis anaerobik yang kemudian menyebabkan asidosis laktat.<sup>11</sup> Dikatakan pula keadaan hiperglikemia mengurangi waktu kritis untuk penyelamatan jaringan.<sup>12</sup>

Berdasarkan kadar kolesterol total, dijumpai 11 subjek (35,5%) mengalami dislipidemia. Terdapat bukti bahwa kadar kolesterol yang sangat rendah menyebabkan lemahnya endotel vaskuler intraserebral dan dapat memicu pada terjadinya stroke hemoragik pada individu dengan hipertensi. Tingginya kolesterol HDL diketahui memiliki efek protektif terhadap perkembangan atherosclerosis, dimana total LDL merupakan molekul pembentuknya (aterogenik). Tingginya kadar kolesterol darah juga merupakan faktor risiko independen untuk stroke iskemik, dan penurunan kadar kolesterol darah yang diakibatkan oleh konsumsi statin dapat mengurangi risiko tersebut. Obesitas juga berperan sebagai faktor risiko stroke terkait dengan keadaan hipertensi, hiperglikemi, dan tingginya kadar serum lipid aterogenik<sup>11</sup>

Rerata (SD) NLR darah tepi fase akut responden adalah 5,12 (2,86). Pada literatur penelitian epidemiologi oleh Azab, dilakukan pengukuran dan analisis hitung jenis leukosit darah tepi pada 9427 responden, rerata NLR pada responden sehat adalah 2,15.<sup>13</sup> Rerata NLR penderita stroke iskemik akut pada penelitian ini lebih besar dibandingkan dengan data literatur pada responden sehat. Peningkatan NLR pada penderita stroke iskemik akut kemungkinan berkaitan dengan reaksi inflamasi vaskuler. Penelitian Gokhan *et al* menemukan

NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien mortal baik stroke iskemik maupun stroke hemoragik.<sup>14</sup> Inflamasi akut yang terjadi mempengaruhi ukuran infark sehingga dapat menjadi parameter inflamasi perifer. Studi oleh Tokgoz *et al* menunjukkan korelasi positif antara volume infark dengan NLR dan peningkatan NLR dalam volume infark yang besar telah terdeteksi.<sup>15</sup>

Penelitian ini menemukan adanya perbedaan yang bermakna antara skor NIHSS pada saat masuk dengan pada hari ketujuh perawatan. Studi oleh Turner mengatakan terdapat beberapa faktor yang berkaitan dengan prognosis stroke antara lain dipengaruhi oleh jenis dan keparahan stroke, usia, faktor risiko, komplikasi, serta keparahan dan menetapnya defisit neurologis.<sup>11</sup>

Uji korelasi Pearson dilakukan antara NLR dengan perubahan (delta) skor NIHSS pada saat masuk dibandingkan pada hari ketujuh perawatan, diperoleh korelasi negatif derajat sedang dengan koefisien korelasi -0,581. Nilai koefisien korelasi memiliki kekuatan sedang dan bertanda negatif, yang berarti semakin tinggi nilai variabel NLR maka semakin kecil nilai delta skor NIHSS (kearah perburukan *outcome*).

Potensi NLR darah tepi saat masuk untuk dirawat sebagai indikator *outcome* stroke iskemik akut yang dinilai dengan adanya perubahan skor NIHSS antara skor saat masuk dengan skor pada hari ketujuh perawatan dianalisis dengan *Reciprocal Operating Curve* (ROC), didapatkan hasil bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa NLR fase akut (awitan <72 jam) dapat digunakan sebagai indikator *outcome* klinis pada hari ketujuh perawatan.

Pada penelitian ini didapatkan *cut-off-point* NLR saat masuk sebagai indikator perubahan *outcome* stroke adalah 5,35. Hasil uji diagnostik penelitian ini dapat mendukung penelitian pada literature sebelumnya yang menyatakan bahwa  $NLR \geq 5.9$  mempredikasikan *outcome* yang buruk dan mortalitas pada hari ke 90.<sup>4</sup>

Uji sensitivitas dan spesifisitas menunjukkan bahwa NLR fase akut sebagai indikator *outcome* stroke pada hari ke 7 perawatan memiliki sensitivitas 80,00%, dan spesifisitas 72,72%. Nilai duga positif menunjukkan bahwa NLR fase akut dapat menentukan 84,21 % dari penderita yang akan membaik secara signifikan pada hari ketujuh (>4 skor), sedangkan nilai duga negatif menunjukkan bahwa pemeriksaan ini hanya dapat menentukan 66,67% pasien yang akan tidak membaik secara signifikan pada hari ke-7. Hasil analisis menunjukkan bahwa pemeriksaan NLR darah tepi saat penderita masuk merupakan indikator *outcome* yang cukup sensitif, namun kurang spesifik, dimana hasil yang diharapkan adalah  $\geq 80\%$ .

Faktor-faktor lain yang dianalisis pada penelitian ini sebagai variabel perancu yang dicurigai mempengaruhi skor NIHSS adalah usia, tekanan darah, kadar gula darah, dan kadar kolesterol darah. Penelitian ini tidak menemukan adanya korelasi bermakna antara keempat variabel perancu dengan variabel terikat yaitu perbaikan *outcome* klinis (delta skor NIHSS). Hal ini dapat terjadi karena variabel gula darah yang diambil pada saat fase akut masih berfluktuasi sehingga belum dapat menggambarkan keadaan gula darah yang sebenarnya. Sejalan pula dengan hasil penelitian ini, pada penelitian oleh Nedeltchev *et al* dikatakan bahwa riwayat hipertensi berkaitan dengan risiko perburukan *outcome* dan mortalitas 30 hari, namun tidak dengan tekanan darah yang diukur saat masuk rumah sakit.<sup>10</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan antara lain, diperlukan jenis dan rancangan penelitian yang memiliki kekuatan yang lebih tinggi, dan didukung dengan jumlah sampel yang banyak sehingga dapat merepresentasikan populasi target dengan lebih baik. Perlu pertimbangan terjadinya inflamasi dengan hasil pemeriksaan mikrobiologi, disamping berdasarkan keadaan leukositosis. *Outcome* stroke sangat erat hubungannya dengan luas dan perkembangan infark, diperlukan analisis lebih lanjut mengenai hasil CT-Scan pasien dikaitkan dengan NLR fase akut.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

NLR darah tepi dapat digunakan sebagai indikator *outcome* hari ke 7 pada pasien stroke iskemik akut. Pasien dengan NLR  $>5,35$  memiliki kecenderungan *outcome* hari ke 7 yang buruk. Rerata NLR darah tepi pasien stroke iskemik akut meningkat dibandingkan nilai normal yaitu  $5,12 \pm 2,86$ . Terdapat hubungan bermakna antara NLR darah tepi dengan perubahan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut, dengan koefisien korelasi  $-0,581$  (korelasi negatif derajat sedang). Tidak terdapat hubungan bermakna antara variabel perancu (usia, kadar gula darah, tekanan darah, dan kadar kolesterol) dengan perubahan skor NIHSS saat masuk dengan NIHSS hari ke-7 .

### **Saran**

Tenaga kesehatan perlu memahami bahwa stroke iskemik akut dapat menyebabkan disabilitas sehingga perlu meningkatkan pengetahuan mengenai stroke iskemik. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai aplikasi NLR pada pasien stroke iskemik akut dengan metode yang memiliki tingkat kekuatan lebih tinggi. Penelitian selanjutnya juga diharapkan

dapat menyertakan analisis pemeriksaan mikrobiologi, dan hasil CT-Scan pasien. Perlunya penilaian NLR fase akut stroke iskemik, dimana pada skor NLR >5,35 harus waspada terhadap kecenderungan *outcome* yang buruk.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena atas kehendak-Nya, limpahan rahmat serta pertolongan-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Maria Belladonna, Sp.S, MSi.Med, dan Dr. dr. Retnaningsih, Sp.S (K) KIC selaku pembimbing karya tulis ilmiah, dr. Hexanto Muhartomo, Sp. S (K) selaku ketua penguji, dan dr. Arinta Puspita Wati, Sp. S selaku penguji, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cardiovascular Disease [Internet]. c2015. [updated 2015 Jan; cited 2015 Des 10] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 8 dari 1000 orang di Indonesia terkena stroke. [Internet]. c2011 [updated 2011 Oct 31; cited 2015 Des 10]. Available from: <http://www.depkes.go.id/article/view/1703/8-dari-1000-orang-di-indonesia-terkena-stroke.html>
3. Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte Recruitment and Ischemic Brain Injury. *Neuromol Med* 2010;193-204.
4. Brooks SD, Spears C, Cummings C, VanGilder RL, Stinehart KR, Gutmann L, et al. Admission neutrophil – lymphocyte ratio predicts 90 day outcome after endovascular stroke therapy. *J NeuroIntervent Surg*. 2014;578-583.
5. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surgical Neurology* 2006;66:232-245.
6. Vogelgesang A, Kj B, Immunological DA. Immunological consequences of ischemic stroke. *Acta Nerologica Scandinavica*. 2013:1-12.
7. Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Figen G. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2013;22(7):1169-1174.

8. Chen X, Yin Y, Zhang J. Sepsis and immune response. *World J Emerg Med* 2011;2(2):88-92.
9. Zahorec R. Ratio Neutrophil Lymphocyte counts - rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Med J*. 2001;5-14.
10. Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A, Haefeli T, Brekenfeld C, Meier N, et al. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss Med Wkly*. 2010;140(17-18):254-259.
11. Turner RJ, Hons BS. Characterising The Role of Substance P in Acute Ischaemic Stroke. [Thesis]. *The University of Adelaide*. 2007;(November).
12. Rosso C, Pires C, Corvol JC, Baronnet F, Crozier S, Leger A, et al. Hyperglycaemia, Insulin Therapy and Critical Penumbra Regions for Prognosis in Acute Stroke: Further Insights from the INSULINFARCT Trial. *PLoS One*. 2015;10(3).
13. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS One*. 2014;9(11):e112361.
14. Gokhan S, Durgun HM, Akil E, Orak M. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;653-657.
15. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegul A. Is Neutrophil / Lymphocyte Ratio Predict to Short-term Mortality in Acute Cerebral Infarct Independently from Infarct Volume ? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(8):2163-2168.