

Hubungan *Neutrophils/Lymphocytes Ratio* dan *C-Reactive Protein* pada Infeksi Neonatal

Kristiani S, Meita Hendrianingtyas

Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

ABSTRAK

Latar Belakang. Angka kejadian infeksi neonatal di Indonesia masih sangat tinggi dan menjadi salah satu penyebab utama kematian neonatal. Gejala tidak khas dan sulitnya diagnosis menjadi masalah utama. Kadar *C-reactive protein* (CRP) telah diketahui dapat memprediksi keadaan inflamasi akut atau infeksi. Pemeriksaan *neutrophils/lymphocytes ratio* (NLR) dari pemeriksaan darah rutin merupakan pemeriksaan yang murah dan mudah dilakukan, dan banyak digunakan untuk memprediksi keadaan inflamasi atau infeksi bakteri.

Tujuan. Menganalisis hubungan neutrofil, limfosit dan NLR dengan CRP pada pasien infeksi neonatal

Metode. Penelitian *cross sectional* pada catatan medik 60 pasien infeksi neonatal di RSUP Dr.Kariadi Semarang. Kadar CRP dengan metoda PETIA, hitung jumlah neutrofil, limfosit dan NLR secara manual. Analisis data dengan uji Pearson pada data normal dan uji Spearman pada data tidak normal.

Hasil. Terdapat hubungan positif sedang antara kadar CRP dan NLR ($r = 0,598$; $p = 0,00$) dan antara CRP dan neutrofil ($r = 0,545$; $p = 0,00$), sedangkan antara CRP dan limfosit menunjukkan hubungan negatif sedang ($r = -0,592$; $p = 0,00$)

Simpulan. NLR berhubungan dengan inflamasi sehingga dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk mendignosis infeksi neonatal

Kata kunci : infeksi neonatal, *CRP*, *NLR*

PENDAHULUAN

Infeksi neonatal menyebabkan kematian sekitar 5 juta neonatal di seluruh dunia (WHO). Angka kematian neonatal di Indonesia pada tahun 2005 adalah 23,7 / 1.000 kelahiran hidup dengan 10,56% meninggal karena infeksi. Angka kejadian infeksi neonatal di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2012 dan 2013 adalah sebanyak 186 dan 189 kasus (data rekam medik RSUP Dr. Kariadi Semarang). Angka tersebut bervariasi tergantung pada beberapa faktor diantaranya, prematuritas, berat bayi lahir rendah, dan proses persalinan.^{1,2}

Infeksi neonatal adalah sindrom klinik penyakit sistemik, disertai bakteremia yang terjadi pada bayi dalam satu bulan pertama kehidupan. Bayi baru lahir kurang mampu berespon terhadap infeksi, karena menderita defisiensi satu atau lebih faktor imunologis yang melibatkan sistem retikuloendotelial, komplemen, leukosit polimorfonuklear, sitokin, antibodi, atau imunitas seluler.^{3,4}

Tanda dan gejala infeksi neonatal tidak spesifik dengan diagnosis banding yang sangat luas, termasuk gangguan napas, sistem gastrointestinal, sistem ginjal, sistem kardiovaskuler, sistem saraf pusat, dan sistem hematologis. Gejala umum yang didapatkan seperti demam, letargi, ketidakmampuan mentoleransi makanan, iritabilitas, atau lesu.⁴

Diagnosis dini infeksi neonatal merupakan faktor penentu dalam keberhasilan tata laksana infeksi neonatal, karena penundaan terapi dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Kultur darah merupakan *gold standar* untuk mendiagnosis infeksi neonatal, namun membutuhkan waktu yang lama. Parameter hematologi (jumlah leukosit, *immature/total ratio* (i/t ratio), jumlah neutrofil), *c-reactive protein* (CRP), *procalcitonin*, interleukin-6 dapat digunakan untuk menunjang diagnosis infeksi neonatal.⁵

C-reactive protein merupakan protein fase akut yang diproduksi di hepar, dan meningkat kadarnya dalam 6 jam pada inflamasi akut. Pemeriksaan ini merupakan petanda inflamasi yang cukup sensitif dan spesifik, sesuai dengan penelitian Hussein *et al* yang menunjukkan sensititas sebesar 82,4% dan spesifisitas sebesar 93%. Kadar CRP normal adalah <10mg/L pada 99% individu dan dapat terjadi peningkatan jika ada rangsangan dari sitokin mulai dari kadar 50mg/l hingga lebih dari 500mg/l.^{6,7,8}

Neutrophils/ lymphocytes ratio (NLR) telah diketahui merupakan petanda pada infeksi bakteri yang berat. Penelitian oleh Zahorec *et al* menunjukkan bahwa NLR merupakan parameter yang mudah digunakan untuk menilai inflamasi yang berat dan

sepsis pada pasien onkologi. Nilai NLR didapatkan dari jumlah neutrofil dibagi jumlah limfosit. NLR pada keadaan fisiologis adalah <5 , dan akan mengalami peningkatan >6 pada keadaan patologi seperti infeksi berat atau SIRS.⁹

Saat ini dibutuhkan suatu pemeriksaan untuk menunjang diagnosis infeksi neonatal yang cepat, mudah dilakukan, murah, dan terutama dapat digunakan di daerah yang memiliki keterbatasan alat. Hal ini menjadi dasar alasan penelitian untuk mengetahui pemeriksaan NLR sebagai salah satu petanda pada infeksi neonatal.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian belah lintang (*cross sectional*) secara retrospektif, yang dilaksanakan mulai bulan April hingga Juni 2014 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data penelitian diambil dari data rekam medis pasien yang didiagnosis sebagai infeksi neonatal berdasarkan ICD 10, yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien neonatus (usia 1-28 hari), yang didiagnosis akhir sebagai infeksi neonatal. Pasien infeksi dengan kelainan bawaan, dan tidak dilakukan pemeriksaan CRP dan hitung jenis pada hari yang sama dieksklusi dari penelitian.

Pemeriksaan kadar CRP kuantitatif dengan metode nefelometri dan turbidimetri, sedangkan penghitungan NLR didapatkan dari pembagian jumlah netrofil dengan limfosit berdasarkan pada data hitung jenis darah tepi secara manual yang tercatat pada rekam medis pada hari yang sama dengan pemeriksaan CRP.

Data diolah menggunakan program komputer, dengan perhitungan deskriptif (distribusi, frekuensi, rerata). Masing-masing variabel numerik dilakukan diuji normalitas, jika distribusi data normal dilakukan uji parametrik menggunakan korelasi Pearson. Data yang tidak normal setelah dilakukan transformasi atau syarat uji korelasi Pearson tidak terpenuhi dilakukan uji alternatif korelasi Spearman. Data nominal dilakukan dengan uji korelasi gamma dan somers'd. Signifikansi dinyatakan pada $p < 0,05$

HASIL

Subyek penelitian terdiri dari 60 pasien, dengan usia 0 sampai 28 hari; dengan usia ibu saat melahirkan paling muda adalah 18 tahun dan tertua 41 tahun. Data mengenai karakteristik subjek penelitian secara keseluruhan dapat dilihat pada tabel

1.Data dengan distribusi normal ditunjukkan dengan rerata $\pm$ SD (standar deviasi/simpang baku), sedangkan data dengan distribusi tidak normal ditampilkan dengan median (nilai minimum; maksimum). Uji statistik untuk mengetahui normalitas data dengan menggunakan uji normalitas Kolmogorov-smirnov karena besar sampel > 50 .

Tabel 1. Karakteristik pasien dengan Infeksi Neonatal

Karakteristik	n	Presentase (%)	Mean $\pm$ SD	Median	Min	Max
Jenis Kelamin						
Laki- laki	30	50				
Perempuan	30	50				
Umur			34,93 $\pm$ 3,695	35	23	41
Kehamilan						
Prematur	39	65				
Cukup bulan	19	31,7				
Serotinus	2	3,3				
Cara Persalinan						
Spontan	25	41,7				
SC	30	50				
Vakum	5	8,3				
Berat badan lahir						
<2500 gram	43	71,7				
>2500 gram	17	28,3	2162,25 $\pm$ 692,216	2200	800	4000
Usia Ibu						
<20 tahun	3	5				
20 – 30 tahun	27	45				
>30 tahun	30	50				
KPD						
Tidak		51	85			
Ya		9	15			
CRP			3,16 $\pm$ 4,59	0,62	0,01	18,34
Hemoglobin			14,44 $\pm$ 2,84	14,9	4,8	20,9
Leukosit			15,36 $\pm$ 10,49	11,85	2,91	63,4
Trombosit			199,14 $\pm$ 158,56	192,55	2,9	998
Eosinofil			2,77 $\pm$ 3,02	1	0	13
Basofil			0	0	0	0
Netrofil			65,32 $\pm$ 12,95	66,5	32	88
Limfosit			24,1 $\pm$ 11,87	23	2	66
Monosit			6,35 $\pm$ 4,35	5	1	21
NLR			4,22 $\pm$ 5,13	3,04	3,04	38

Tabel 2. Hubungan CRP dengan neutrofil, limfosit, dan NLR pada pasien infeksi neonatal

Variabel	r	p
Neutrofil	0,598	0,00
Limfosit	0,545	0,00
NLR	-0,592	0,00

Distribusi data neutrofil pada seluruh subyek adalah tidak normal. Transformasi data dengan transformasi Log10 pada data neutrofil didapatkan distribusi tetap tidak normal, sehingga uji hubungan kadar CRP dan neutrofil menggunakan uji hubungan Spearman. Hasil uji statistik menunjukkan hubungan positif sedang ($r = 0,545$; $p = 0,00$).

Distribusi data limfosit pada seluruh subyek adalah normal, sehingga uji hubungan antara kadar CRP dan limfosit menggunakan uji hubungan Pearson. Hasil uji statistik menunjukkan adanya hubungan negatif sedang ($r = -0,592$; $p = 0,00$).

Hasil analisis statistik menunjukkan distribusi data kadar CRP dan NLR pada seluruh subjek adalah tidak normal, setelah dilakukan transformasi data dengan transformasi Lg10 pada kedua data didapatkan distribusi data normal untuk kadar CRP dan NLR. Uji hubungan antara CRP dan NLR dilakukan dengan uji hubungan Pearson. Hasil uji statistik menunjukkan adanya hubungan positif sedang ($r = 0,598$; $p = 0,00$).

PEMBAHASAN

Subyek penelitian dikategorikan menurut jenis kelamin, umur kehamilan, berat badan lahir, cara persalinan, ketuban pecah dini, dan usia ibu. Subyek dengan berat badan lahir < 2500 gram sebanyak 43, dan bayi prematur sebanyak 39 sampel. Keadaan ini menyebabkan sistem imun yang immatur sehingga produksi netrofil dan CRP belum maksimal. Sistem imun immatur tersebut menimbulkan risiko yang besar untuk terjadinya infeksi *early onset*. Penyebab lain, selain karena immaturitas sistem imun, adalah adanya kulit yang lebih tipis, dan seringkali bayi prematur memerlukan berbagai alat medis yang bisa merupakan *port de entre* kuman seperti *infus line*, *nasogastric tube*, maupun ventilator. Bayi prematur juga sering diberikan

kortikosteroid untuk terapi kematangan paru, yang dapat meningkatkan resiko infeksi.^{10,11}

Penelitian ini menunjukkan hubungan positif sedang ($r = 0,598$; $p = 0,00$) antara kadar CRP dan NLR. Hasil ini sesuai dengan penelitian Yoon *et al* menunjukkan adanya hubungan positif sedang ($r = 0,562$; $p = 0,01$) antara NLR dan CRP pada pasien pneumonia. Namun, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu tidak dilakukan secara multisenter. Penelitian juga perlu membandingkan NLR dengan parameter *procalcitonin*.^{12,13} Mikhael *et al* dalam penelitiannya pada pasien *reumathoid arthritis*, menunjukkan hubungan positif lemah tidak bermakna antara CRP dan NLR ($r = 0,368$; $p = 0,07$). Hasil tersebut tidak signifikan mungkin karena pada pasien diberi terapi MTX yang dapat menyebabkan neutropeni.¹⁴

Hal lain menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif sedang antara CRP dan neutrofil ($r = 0,545$; $p = 0,00$), dan hubungan negatif sedang antara CRP dan limfosit ($r = -0,592$; $p = 0,00$). Ini menunjukkan bahwa pada infeksi akut, terjadi peningkatan jumlah neutrofil, dan penurunan jumlah limfosit. Hubungan antara CRP dan NLR sedikit lebih kuat daripada bila CRP dihubungkan dengan neutrofil dan limfosit.

Data CRP dan pemeriksaan hitung jenis pada penelitian ini merupakan pemeriksaan yang dilakukan pada hari yang sama. Menurut Zahorec *et al*, terjadi perubahan pada hitung jenis, dalam 4 hingga 8 jam setelah onset inflamasi. CRP merupakan protein fase akut yang diproduksi dalam 6 jam setelah paparan infeksi, sedangkan neutrofil muncul pada awal inflamasi, dan dapat bertahan 1 hingga 2 hari.¹⁵

Terjadi peningkatan jumlah neutrofil (neutrofilia), disertai penurunan limfosit (limfositopenia) pada infeksi bakteri. Keadaan neutrofilia terjadi akibat demarginasi, apoptosis yang terlambat, dan terdapat peningkatan stimulasi *stem cell G-CSF*, sehingga jumlah neutrofil meningkat. Sebaliknya keadaan limfositopenia terjadi marginasi dan redistribusi limfosit ke sistem limfatik, disertai akselerasi apoptosis.⁹

Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa NL merupakan parameter yang baik dalam memprediksi bakteremia. Yoon *et al* menyatakan bahwa NLR merupakan petanda yang berguna untuk membedakan tuberkulosis dan pneumonia. Peneliti lain, Holub *et al* juga menyatakan bahwa NLR merupakan parameter yang baik untuk memprediksi infeksi bakteri, lebih baik dibandingkan WBC, CRP, dan jumlah neutrofil. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan mudah,

murah, dan tidak memerlukan peralatan khusus.¹⁶ Penelitian ini memiliki keterbatasan karena hasil hitung jenis diperoleh dari data CM, sehingga tidak diketahui nilai kappa dari pemeriksaan mikroskopik manual.

SIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini didapatkan hubungan positif sedang antara NLR dan CRP, sehingga NLR dapat dipertimbangkan sebagai salah satu parameter dalam pengelolaan diagnosis infeksi neonatal karena lebih efektif dari segi waktu dan biaya. Penelitian lanjutan multisenter perlu dilakukan sehingga hasil dapat digeneralisasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Arati. G. A study of septicaemia: Dissertation submitted to the Rajiv Gandhi University of health sciences. Bungalow 2012: 2-4
2. Yefta K, Yuniati T. Validitas eosinopenia sebagai penanda diagnosis pada sepsis neonatal bakterialis. *Majalah kedokteran Indonesia* 2009; 59 :601-605
3. Robert S. Neonatal Sepsis (Epidemiology and Management). *Pediatr Drugs* 2003; 5 : 723-740
4. Waldo E. Nelson. Infksi pada bayi baru lahir. *Ilmu Kesehatan Anak Nelson*. EGC, Edisi 15, 1999; 635-639
5. Gerdes S. Diagnosis and management of bacterial infection in the neonate. *Pediatric Clinic of North America* 2004: 939-959
6. Chiesa et al. Diagnosis of neonatal sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge. *Clinical chemistry* 2004; 2 : 279-285
7. Hussein J, Alwan F. Diagnostic value of C-reactive protein and other hematological parameters in neonatal sepsis. *The Iraqi postgraduate medical journal* 2013; 11 : 370 -374
8. Pepys M.B, Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J. Clin. Invest* 2003; 111:1805–12
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts - rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5-14
10. Purwanto A. Ratio neutrofil muda dan neutrofil total untuk deteksi dini sepsis neonates. *Fakultas kedokteran UNDIP* 2001; 1-33
11. Haque. Definitions of bloodstream Infection in Newborn. *Pediatric Crit Care Med* 2005; Vol 6; No3:45-49
12. Yoon B, Son C. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential

diagnosis between pulmonary tuberculosis and bacterial community acquired pneumonia. *Annals of laboratory medicine* 2013, 33: 105-110

13. Meita H, Dwi Retno. Nilai diagnostic prokalsitonin, protein C-reaktif, dan rasio neutrofil limfosit untuk diagnosis sepsis pada systemic inflammatory respon syndrome(SIRS). *Panduan dan abstrak Joglosemar, Surakarta*, 2013: 158.
14. Mikhael M, Ibrahim T. Neutrophil/lymphocyte ratio is ot correlated with disease activity in reumathoid arthritis patient. *Iraqi J Pharm Sci* 2013,22 : 9 - 14
15. Pova P. C-Reactive Protein : a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*; 2002 : 235-243
16. Holub M, Beran O, Kaspříková N, Chalupa P. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. *Cent. Eur. J. Med* 2012; 7(2):258-61.