



Mila Niqi Itami, Banundari Rachmawati,  
Edward Kurnia Setiawan, Dwi Retnoningrum

## HUBUNGAN NEUTROPHYL LYMPHOCYTE RATIO DENGAN C-REACTIVE PROTEIN PADA PASIEN STROKE NON HEMORAGIK

Mila Niqi Itami<sup>1</sup>, Banundari Rachmawati<sup>2</sup>,

Edward Kurnia Setiawan Limijadi<sup>2</sup>, Dwi Retnoningrum<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Staf Pengajar Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

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

Email: [milaniqita@yahoo.com](mailto:milaniqita@yahoo.com)

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Stroke merupakan suatu penyakit kegawatan, dapat menyebabkan kematian, dan juga dapat menyebabkan kecacatan. Oleh sebab itu, diperlukan indikator inflamasi berupa *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* (NLR) dari pemeriksaan hitung jenis leukosit dan *C-Reactive Protein* (CRP) yang merupakan reaktan tahap akut yang sensitivitasnya tinggi, dapat mendeteksi rendahnya tingkat inflamasi pada pasien stroke non hemoragik. **Tujuan :** Menganalisis hubungan antara NLR dan CRP pada pasien penderita stroke non hemoragik **Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional*. Subjek penelitian adalah 34 pasien stroke non hemoragik di Rumah Sakit Nasional Diponegoro dan RSUD Dr. Adhyatma Semarang. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Uji statistik menggunakan uji *Spearman*. **Hasil :** Dari 34 sampel, didapatkan laki-laki 18 orang (52,94%) dan perempuan 16 orang (47,05%), rerata usia  $58,06 \pm 1,33$  tahun. Diperoleh hubungan positif sedang dan bermakna antara NLR dan CRP pada pasien stroke non hemoragik dengan hasil ( $r= 0,449$ ;  $p=0,008$ ). **Simpulan :** Terdapat hubungan positif sedang antara NLR dengan CRP pada pasien stroke non hemoragik

**Kata Kunci:** *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* (NLR), *C-Reactive Protein* (CRP), stroke non hemoragik.

### ABSTRACT

#### THE RELATIONSHIP OF NEUTROPHYL LYMPHOCYTE RATIO WITH C-REACTIVE PROTEIN IN NON HEMORAGIC STROKE PATIENTS

**Background:** Stroke is an emergency disease with high mortality and disability rate. An inflammatory indicator is needed to asses ongoing inflammation and tissue damage in the form of *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* (NLR) from leukocyte count calculation and leukocyte count. *C-Reactive Protein* (CRP), which is an acute stage reactant with high sensitivity can detect low levels inflammation in non-hemorrhagic stroke patients. **Objective:** To analyze the relationship between NLR and CRP in patients with non-hemorrhagic stroke. **Method:** This study was an observational analytic study with a cross-section design. Subjects were 34 non-hemorrhagic stroke patients at Diponegoro National Hospital and Dr. Adhyatma Semarang. Sampling was done by consecutive sampling that met the inclusion and exclusion criteria. The statistical test used the Pearson test. **Results:** From 34 samples, there were 18 males (52.94%) and 16 females (47.05%), with an average age of  $58.06 \pm 1.33$  years. NLR and CRP was moderate and significantly related in non-hemorrhagic stroke patients ( $r = 0.449$ ;  $p = 0.008$ ). **Conclusion:** There is a moderate positive relationship between NLR and CRP in non-hemorrhagic stroke patients.

**Keywords:** *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* (NLR), *C-Reactive Protein* (CRP), non-hemorrhagic stroke.

### PENDAHULUAN

Stroke bukan lagi penyakit yang asing bagi masyarakat luas belakangan ini.<sup>1</sup>

Stroke juga merupakan suatu penyakit kegawatan yang membutuhkan penatalaksanaan segera karena dapat



mengancam jiwa. Selain dapat menyebabkan kematian, stroke juga dapat menyebabkan kecacatan sehingga penderita tidak dapat bekerja seperti sedia kala yang berdampak besar pada permasalahan sosial dan ekonomi penderitanya.<sup>2</sup>

Menurut WHO (2015) pada tahun 2012 terdapat 6,5 juta kematian di dunia akibat stroke.<sup>3</sup> Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan tahun 2018 di Indonesia. Prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 7 % pada tahun 2013 menjadi 10,9 % pada tahun 2018.<sup>4</sup> Prevalensi stroke meningkat seiring bertambahnya usia, dengan puncaknya pada usia  $\geq 65$  tahun. Kasus stroke di Indonesia cenderung meningkatkan kematian, insiden, atau kecacatannya. Stroke juga bisa menyerang orang di usia produktif dan usia tua, yang berpotensi menyebabkan masalah baru dalam pengembangan kesehatan nasional di masa depan.<sup>5,6</sup>

Presentasi stroke non hemoragik lebih tinggi dibandingkan dengan stroke hemoragik. Data *Stroke Registry* tahun 2012-2014 terdapat 5.411 pasien stroke di Indonesia, mayoritas adalah stroke non hemoragik (67%).<sup>7</sup> Di Rumah Sakit Pusat Dr. Kariadi, pada tahun 2010 tercatat ada 1009 pasien stroke yang menjalani rawat inap. Dari jumlah total 1009, 663 adalah pasien stroke non hemoragik dan 346 sisanya menderita stroke hemoragik.<sup>8</sup>

Stroke terbagi menjadi dua tipe yaitu stroke hemoragik dan stroke non hemoragik (WHO, 2014). Stroke non hemoragik atau biasa disebut dengan stroke iskemik terjadi karena tersumbatnya pembuluh darah otak akibat adanya plak yaitu materi yang terdiri atas protein, kalsium dan lemak yang menyebabkan aliran oksigen yang melalui pembuluh darah arteri tersumbat.<sup>9</sup> Tatalaksana reperfusi

segera pada stroke non hemoragik dapat mengurangi kerusakan jaringan, terdapat risiko kerusakan jaringan sekunder akibat inflamasi yang akan menghambat efektivitas dan mempersempit terapi, sehingga diperlukan suatu indikator inflamasi pada triase kegawatan sebagai strategi terapeutik untuk penanganan stroke non hemoragik.<sup>10</sup>

Proses inflamasi pada stroke merupakan perjalanan penyakit dari stroke non hemoragik akut, yang melibatkan penumpukan mediator inflamasi dan infiltrasi leukosit. Nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* (NLR) di beberapa penelitian dapat digunakan untuk meramalkan stroke akibat stroke non hemoragik akut yang caranya mudah dilakukan. Begitu juga dengan *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan reaktan tahap akut yang kadarnya meningkat pada stroke non hemoragik.<sup>5</sup> Kadar CRP dalam darah sendiri sudah digunakan dalam berbagai penelitian untuk mendeteksi adanya inflamasi yang dapat mendasari terjadinya komplikasi kardiovaskuler.<sup>11</sup> Selain itu, menurut Tissi *et al* tahun 2017, menunjukkan bahwa pada pasien stroke non hemoragik akut didapatkan hubungan yang bermakna pada hasil yang dinilai menggunakan *modified Rankin Scale* (mRS) dan *Barthel Index* (BI) pada stroke iskemik akut dengan masing-masing kadar NLR dan CRP.<sup>5</sup> Namun masih belum ada penelitian yang dilakukan mengenai analisis CRP yang dikaitkan dengan NLR pada penderita stroke non hemoragik.

Penelitian ini diperlukan untuk membuktikan peran NLR dan CRP pada saat serangan stroke non hemoragik sebagai peradangan yang sedang terjadi pada pasien stroke.

## METODE

Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan menggunakan



pendekatan *cross-sectional*. Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Nasional Diponegoro dan RSUD Dr. Adhyatma Semarang. Kriteria inklusi penelitian ini adalah Pasien stroke non hemoragik yang dirawat (awitan < 72 jam) yang diagnosis nya ditegakkan berdasarkan CT-Scan, pasien sadar dan kooperatif, bersedia mengikuti penelitian dan telah menandatangani *Informed consent* sebelumnya, dan usia 40 - 70 tahun. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien yang mengalami peradangan dan infeksi dibuktikan dengan jumlah leukosit >15.000/mm<sup>3</sup> (leukositosis), pasien menderita stroke non hemoragik transformasi dari hemoragik, riwayat sindrom koroner akut, riwayat neoplasma dan immunosupresan riwayat gangguan hematologis.

Subjek penelitian diambil dengan cara *consecutive sampling* dengan total 34 subjek. Data diperoleh dari kadar CRP dengan menggunakan serum, untuk nilai NLR didapatkan dari hasil pemeriksaan darah rutin pasien yaitu dengan melihat jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut pada pemeriksaan hitung jenis leukosit pasien. Variabel bebas penelitian ini adalah NLR sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah CRP.

Dilakukan uji normalitas data dengan Saphiro-Wilk, didapatkan nilai NLR ( $p = 0,009$ ) dan nilai CRP ( $p = 0,000$ ), nilai

kedua data menunjukkan bahwa data kedua variabel berdistribusi tidak normal ( $p < 0,05$ ), sehingga hubungan antara NLR dengan CRP dinilai dengan menggunakan uji *Spearman*.

#### **Persetujuan Etika**

Penelitian ini telah memperoleh izin etis dari KEPK (Komisi Etika Penelitian Kesehatan) dengan No.269/EC/KEPK/FK-UNDIP/VI/2019. Subjek juga telah menandatangani *Informed consent* sebagai bukti persetujuan untuk bersedia mengikuti penelitian. Peneliti menjamin kerahasiaan semua informasi yang didapat pada penelitian dan data tidak akan dipublikasikan kecuali untuk kepentingan ilmiah. Biaya ditanggung sepenuhnya oleh peneliti.

#### **HASIL**

##### **Karakteristik Subjek**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni hingga September 2019 dengan total 34 subjek, yang terdiri dari 18 subjek (52,94%) laki-laki dan 16 subjek (47,05%) perempuan dengan rata-rata usia adalah 58,06 tahun. Data karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

##### **Uji Hubungan**

Data hasil uji *Spearman* menunjukkan adanya hubungan positif antara NLR dan CRP, dengan diperoleh  $r = 0,449$  yang menunjukkan bahwa koefisien korelasi NLR dengan CRP (korelasi derajat sedang), dan  $p = 0,008$ , menunjukkan  $p < 0,05$ .

**Tabel. 1** Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Jumlah (%)	Mean ± SB	Median	(Min-Maks)
<b>Jenis Kelamin</b>				
Laki-laki	18 ( 52,94 %)			
Perempuan	16 ( 47,05 %)			
Usia		58,06 ± 1,33	60,50	(40 – 69)
Sistolik (mmHg)		140,50 ± 2,23	140	(120 – 180)
Diastolik (mmHg)		85,94 ± 1,64	90	(70 – 105)
Kolesterol (mg/dL)		173,29 ± 9,86	183	(78 – 374)



Mila Niqi Itami, Banundari Rachmawati,  
Edward Kurnia Setiawan, Dwi Retnoningrum

GDS (mg/dL)	166,73 ± 25,40	114	(73 – 764)
Leukosit (10 <sup>3</sup> /μl)	10,91 ± 0,50	11.500	(4,89 – 14,98)
Neutrofil Absolut (10 <sup>3</sup> /μl)	7,89 ± 0,598	7,48	(2,28 – 15,81)
Limfosit Absolut(10 <sup>3</sup> /μl)	2,04 ± 0,118	1,96	(0,91 – 3,48)
NLR	4,18 ± 0,373	3,93	(1,44 – 9,30)
CRP (mg/L)	46,86 ± 7,01	32,06	(1,21 – 172,7)

**Keterangan:** GDS: Gula darah sewaktu, NLR: *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio*, CRP : *C-Reactive Protein*, SB: Simpangan Baku, Min: Minimal, Maks : Maksimal.

## DISKUSI

Hasil dari penelitian ini, didapatkan data bahwa ada hubungan yang signifikan ( $r=0,449$  dan  $p=0,008$ ) antara NLR dengan CRP pada pasien stroke non hemoragik. Nilai koefisien korelasi memiliki kekuatan yang sedang dan bertanda positif. Rerata NLR pada penelitian ini yaitu 4,18. Forget *et al* (2017) melakukan pengukuran dan analisis hitung jenis leukosit darah tepi pada 413 responden, didapatkan rerata NLR pada responden sehat adalah 0,78-3,53.<sup>12</sup> Rerata NLR penderita stroke non hemoragik pada penelitian ini lebih besar dibandingkan dengan data literatur pada responden sehat, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat kenaikan NLR pada pasien stroke non hemoragik.

Duffy *et al* (2013) menunjukkan bahwa kenaikan NLR berhubungan dengan peningkatan konsentrasi berbagai sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan DNA.<sup>13</sup> Kulsherstha *et al* (2015) menyatakan bahwa pada saat terjadinya stroke, proses inflamasi akan menyebabkan terjadinya migrasi leukosit ke daerah infark meningkat. Neutrofil akan bermigrasi ke daerah yang rusak yang dianggap sebagai respon dini terhadap iskemia otak. Migrasi terjadi dalam 6 hingga 24 jam dari iskemi serangan.

Limfosit juga berperan dalam respon inflamasi. Limfosit mulai meningkat pada hari pertama setelah timbulnya stroke dan

puncaknya setelah hari ke 7. Peningkatan yang disebabkan oleh limfosit dikaitkan dengan pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan yang mengaktifkan mikroglial, maka NLR bisa menjadi penanda inflamasi sistemik sebagai faktor risiko pada stroke non hemoragik.<sup>14</sup> Rerata CRP pada penelitian ini adalah 46,86 yang artinya memiliki nilai yang cukup tinggi bagi penderita stroke. Penelitian ini diukur dengan metode hs-CRP menggunakan prinsip ELFA. Orang dengan peningkatan kadar CRP merupakan suatu penanda peradangan dalam darah, memiliki risiko lebih besar mengalami penyakit arteri koronaria.

Patgiri *et al* (2014) menyatakan orang dengan kadar CRP yang tinggi memiliki kemungkinan tiga kali lebih besar untuk kematian pada stroke iskemik akut, selain itu dapat dikaitkan juga dengan infark yang luas dan perdarahan, defisit neurologi yang parah dan hasil yang buruk.<sup>15</sup> Kamath *et al* (2015) menyatakan bahwa CRP dikenal sebagai penanda inflamasi yang diregulasi oleh sitokin. Ketika tubuh mengalami stress seperti infeksi, inflamasi, trauma fisik atau kimia maka tubuh akan mengalami respon fase akut yang diinisiasi oleh mediator inflamasi.<sup>16</sup>



Mila Niqi Itami, Banundari Rachmawati,  
Edward Kurnia Setiawan, Dwi Retnoningrum

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Terdapat hubungan positif sedang antara nilai *Neutrophyl-Lymphocyte Ratio* dengan kadar *C-Reactive Protein* pada pasien stroke non hemoragik, yang berarti semakin tinggi nilai variabel NLR maka semakin tinggi juga nilai variabel CRP.

### Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai analisis NLR dan CRP pada pasien stroke non hemoragik dengan pengaruh faktor risiko.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing. Penelitian ini merupakan penelitian bersama dengan penelitian hibah yang berjudul Hubungan *C-Reactive Protein*, *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* dan *S100B* dengan *Alberta Stroke Program Early CT Score* pada Stroke Non Hemoragik yang diketuai oleh dr. Dwi Retnoningrum, Sp.PK yang menggunakan dana selain APBN 2019.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cerebrovascular Accident. Stroke. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.181636>. Accessed September 2016;94;633.
2. Misbach J. Pola Klinik stroke Indonesia Dalam Stroke Aspek Diagnosis, Patofisiologis. Manajemen Jakarta. Balai Penerbit FK UI; 2011.
3. World Health Organization. Cardiovascular Disease [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/atlas/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/). Accessed 9 September 2015.
4. Kementerian Kesehatan. Hasil Utama Riset Rendes 2018. Kesehatan, Kementerian. 2018.
5. Putri T.L, Ganie R.A, Rambe A.S. Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. 2016;23(1).
6. Misbach J, Lamsudin R, Aliah A, Basyiruddin A, Suroto, Alfa A.Y. Guideline Stroke Tahun 2016. Jakarta, Kelompok Studi Stroke Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI), 2016; 14–16.
7. Al R. Rakhmad H. Salim H. Kurniawan M. Taufik M. Stroke Iskemik. Dalam Buku Ajar Neurologi 2. Jakarta: Departemen Neurologi FK UI;2016:452-3.
8. Kemenkes Republik Indonesia. Situasi Kesehatan Jantung. 2014.
9. Soesanto G. Buku Hypno - Stroke “ Pencegahan dan Perawatan Pasca Stroke”. 2016:10-25.
10. Carpenter J, Rai A, Barr TL, Virginia W. After Endovascular Stroke Therapy. *Journal Neurointerv Surg*. 2015;6(8):578-83.
11. Ridker PM. A Test in Context. *Jornal of the American College Cardiology*. 2016;67(6):712-23.
12. Forget P, Celine Khalifa, Jean P.D., Dominique L, Marc D.K. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC Research Notes*. 2017.10:12.
13. Duffy B, Gurm H, Rajagopal V, Gupta R, Ellis S, Bhatt D. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;97.
14. Kulshreshtha A, Anderson LM, Goyal A,. Al a System Revolution Epidemiology. *Stroke in South Asia. Literature from Neuroepidemiology 1990 to 2014*. 2015;38(3)123-9.
15. Patgiri D, Pathak MS, Sharma P, Kutum T, Mattack N. Serum hsCRP: A novel marker for prediction of cerebrovascular accidents (stroke). *Journal Clinical Diagnostic Research*. 2014;8(12):8-11.



Mila Niqi Itami, Banundari Rachmawati,  
Edward Kurnia Setiawan, Dwi Retnoningrum

## DIPONEGORO MEDICAL JOURNAL

(Jurnal Kedokteran Diponegoro)

Online : <http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/medico>

E-ISSN : 2540-8844

Volume 9, Nomor 2, Maret 2020

- 
16. Kamath DY, Xavier D, Sigamani A, Pais P. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian Journal Medicine Research*.2015;142(September):261-8.