

## HUBUNGAN NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO SEBAGAI FAKTOR PREDIKTIF DEFISIT NEUROLOGIS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

### CORRELATION BETWEEN NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO AS PREDICTIVE FACTOR OF NEUROLOGICAL DEFICIT IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Adrian Djatikusumo,\* Poppy Kristina Sasmita,\*\* Bryany Titi Santi\*\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Stroke is defined as a neurological deficit with sudden onset associated with focal and global vascular causes, which leads to morbidity and mortality. In all stages of acute ischemic stroke, an inflammatory process occurs, which is mediated by neutrophils or lymphocytes.

**Aim:** To determine the correlation between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) with neurological deficits or functional outcomes in acute ischemic stroke patients.

**Methods:** This study was conducted using a systematic review method. The studies, filtered through various databases, were assessed for quality and risk of bias using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Stroke severity and neurological deficits were assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Scandinavian Stroke Scale (SSS) and modified Rankin Scale (mRS).

**Results:** Seven studies met the criteria for the literature search and were assessed as having high quality based on NOS. All included studies stated a significant relationship between NLR and poor stroke functional outcomes in acute ischemic stroke patients ( $p$ -value  $<0.05$ ). The cutoff value of the NLR on the neurological deficits of acute ischemic stroke patients ranged from 2.39 to 4.58 with varying sensitivity and specificity.

**Discussion:** The variations of cutoff, sensitivity and specificity of NLR in predicting neurological deficits could be influenced by the number and characteristics of the sample, race, comorbidity and inclusion and exclusion criteria in the included articles. The significant relationship between NLR and neurological deficits is based on an inflammatory process that occurs at all stages of acute ischemic stroke.

**Keywords:** acute ischemic stroke, functional outcomes, neurological deficits, NLR.

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis dengan onset mendadak terkait penyebab vaskuler baik bersifat fokal maupun global, yang dapat menyebabkan morbiditas maupun mortalitas. Dalam semua tahap stroke iskemik akut, terjadi proses inflamasi yang salah satunya dimediasi oleh neutrofil maupun limfosit.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) dengan defisit neurologis atau keluaran fungsional pasien stroke iskemik akut.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan metode telaah sistematis. Studi yang disaring melalui berbagai *database*, dinilai kualitas dan risiko biasanya menggunakan *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Parameter derajat keparahan stroke dan defisit neurologis dinilai dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), *Scandinavian Stroke Scale* (SSS), dan *modified Rankin Scale* (mRS).

**Hasil:** Didapatkan tujuh studi yang memenuhi kriteria pencarian literatur dan dinilai memiliki kualitas tinggi berdasarkan NOS. Seluruh studi yang diinklusi menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara NLR dengan keluaran fungsional stroke yang buruk pada pasien stroke iskemik akut (nilai  $p < 0,05$ ). Nilai *cutoff* dari NLR terhadap defisit neurologis pasien stroke iskemik akut beragam mulai dari 2,39-4,58 dengan sensitivitas dan spesifisitas yang bervariasi.

**Diskusi:** Adanya variasi *cutoff*, sensitivitas, dan spesifisitas NLR dalam memprediksi defisit neurologis dapat dipengaruhi oleh jumlah dan karakteristik sampel, ras, komorbiditas, serta kriteria inklusi dan eksklusi pada artikel yang diinklusi. Hubungan bermakna antara NLR dengan defisit neurologis didasari oleh proses inflamasi yang terjadi pada seluruh tahap stroke iskemik akut.

**Kata kunci:** defisit neurologis, keluaran fungsional, NLR, stroke iskemik akut.

\*Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta. \*\*Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta.  
Korespondensi: adriandksm@gmail.com

#### PENDAHULUAN

Stroke atau *cerebrovascular accident* dapat didefinisikan sebagai suatu defisit neurologis dengan

onset mendadak yang berkaitan dengan penyebab vaskuler yang bersifat fokal maupun global.<sup>1</sup> Menurut WHO, setiap tahun 15 juta orang menderita stroke di

seluruh dunia. Lima juta di antaranya meninggal dunia dan lima juta lainnya mengalami cacat permanen. Di negara maju, insiden stroke mulai berkurang dengan adanya promosi kesehatan yang baik dalam upaya menurunkan tekanan darah dan kebiasaan merokok. Namun, tingkat stroke secara keseluruhan masih tinggi akibat penuaan pada populasi.<sup>2</sup>

Di Indonesia, prevalensi stroke berdasarkan diagnosis dokter mengalami peningkatan dari 7% menjadi 10,9% dalam kurun waktu 2013 hingga 2018. Prevalensi stroke berdasarkan diagnosis dokter yang tertinggi terdapat di Kalimantan Timur (14,7%) dan cenderung lebih dominan di daerah perkotaan (12,6%). Prevalensi stroke pada penduduk usia di atas 15 tahun berdasarkan diagnosis dokter dan gejala juga menunjukkan peningkatan seiring bertambahnya usia, tertinggi pada kelompok usia  $\geq 75$  tahun (50,2%). Terkait dengan jenis kelamin, prevalensi stroke yang terdiagnosis dokter maupun berdasarkan gejala relatif seimbang pada laki-laki dan perempuan (11% dan 10,9%).<sup>3</sup>

Pada semua tahap stroke iskemik akut, respon inflamasi memicu ekstrasvasi leukosit yang berada di sirkulasi perifer.<sup>4</sup> Di antara leukosit, neutrofil ditemukan sebagai mediator penting dan pemicu eksaserbasi *ischemic brain injury*.<sup>5</sup> Selain neutrofil, kadar limfosit yang rendah juga berkaitan dengan keluaran fungsional yang buruk pada 3 bulan pasca stroke iskemik akut.<sup>6</sup> *Neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) sebagai penanda atau *marker* inflamasi sistemik dapat menjadi prediktor keluaran jangka pendek pada pasien dengan stroke iskemik akut.<sup>7</sup> Penelitian Jing, dkk. menyatakan bahwa pada pasien dengan stroke iskemik akut, nilai NLR yang tinggi berhubungan dengan keluaran fungsional yang lebih buruk pada 3 bulan dan mungkin berhubungan dengan risiko komplikasi perdarahan intrakranial simptomatik.<sup>8</sup>

Berdasarkan masalah dan data yang telah peneliti paparkan di atas, stroke dapat menimbulkan dampak berupa morbiditas maupun mortalitas yang berarti, dalam hal ini defisit neurologis yang dapat dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien pasca stroke iskemik akut. Peneliti tertarik untuk meneliti

hubungan NLR dengan defisit neurologis pada pasien stroke iskemik akut karena selain adanya respon inflamasi dalam perjalanan penyakit stroke yang dapat dinilai melalui kadar NLR pasien, NLR juga memiliki beberapa kelebihan yakni didapat dari pemeriksaan hematologi sederhana, biaya relatif rendah, serta dinilai memiliki hubungan bermakna terhadap keluaran stroke dalam beberapa studi.<sup>9</sup>

## TUJUAN

Artikel ini bertujuan untuk mengetahui hubungan NLR dengan defisit neurologis atau keluaran fungsional pasien stroke iskemik akut.

## METODE

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode telaah sistematis atau *systematic review* untuk menganalisis berbagai hasil studi dan mengenai hubungan antara *neutrophil to lymphocyte ratio* terhadap defisit neurologis pada pasien stroke iskemik akut. Data yang digunakan merupakan data sekunder yang akan diolah melalui sintesis kualitatif untuk mengidentifikasi hubungan NLR terhadap defisit neurologis pasien stroke iskemik akut. Pencarian literatur dilakukan dengan berbagai *database* antara lain *PubMed*, *Science Direct*, dan *ProQuest*.

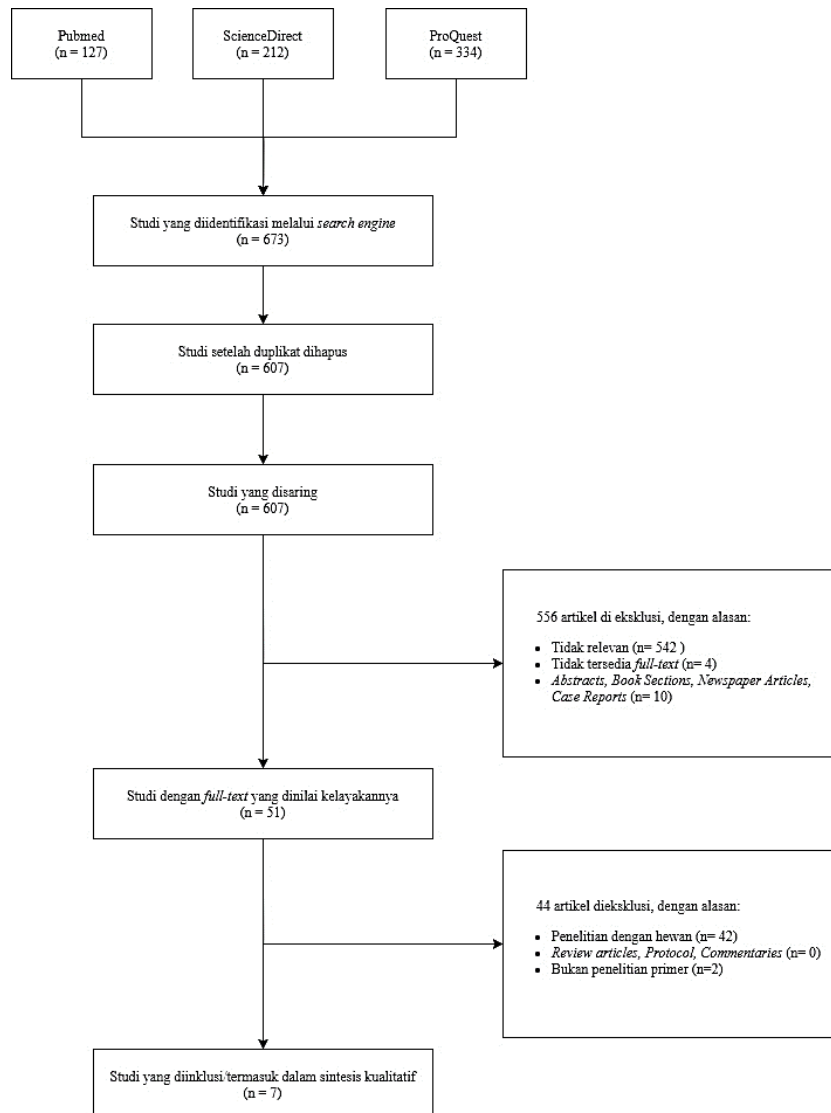
Kriteria inklusi dari literatur yang digunakan antara lain adalah literatur yang (i) menuliskan probabilitas (*p-value*) dan/atau koefisien korelasi (*r*) dan/atau *odds ratio* (OR) untuk NLR dan defisit neurologis, (ii) didapatkan melalui kata kunci yang digunakan pada *database* yang telah ditentukan, (iii) memiliki bentuk *full-text* yang dapat diakses, (iv) merupakan penelitian primer dan bukan berupa meta analisis maupun telaah sistematis (*systematic review*), dan (v) tahun publikasi literatur berkisar dengan batasan tahun 2010-2020. Kriteria eksklusi dari literatur yang digunakan antara lain adalah literatur yang merupakan (i) penelitian dengan hewan coba, abstrak, artikel surat kabar, laporan kasus, protokol, *book sections*, *review articles*, dan *commentaries*, (ii) tidak tersedia *full-text* yang dapat diakses, (iii) menggunakan bahasa selain Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris, dan (iv) bukan merupakan penelitian primer.

Dalam proses analisis data, peneliti melakukan pencarian literatur dengan kata kunci di tiga *database* yang sudah ditentukan seperti tertera pada **Tabel 1**. Peneliti selanjutnya akan meninjau artikel atau literatur yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan, untuk menentukan literatur yang akan digunakan untuk sintesis kualitatif. Setelah data dari literatur yang diinklusi terkumpul, dilakukan analisa deskriptif untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan defisit neurologis pada pasien stroke iskemik akut. Data yang akan diabstraksi dari studi atau literatur yang termasuk dalam inklusi antara lain penulis, tahun penelitian, jumlah responden, onset stroke, waktu, metode, dan klasifikasi penilaian keluaran stroke, hasil masing-masing penelitian, nilai OR, nilai p, serta kriteria inklusi dan eksklusi.

**HASIL**

**Alur dan Hasil Pencarian**

Telaah sistematis ini dilaporkan menurut protokol PRISMA, dimana alur dan hasil pencariannya dapat dilihat pada Gambar 1. Setelah menentukan topik penelitian, peneliti melakukan pencarian pada tiga *database* yakni *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *ProQuest* dengan kata kunci yang spesifik seperti tertera pada Tabel 1. Didapatkan total 673 studi dari ketiga *database* (*Pubmed* sebanyak 127 studi, *ScienceDirect* sebanyak 212 studi, dan *ProQuest* sebanyak 334 studi). Studi yang tersaring setelah dilakukan penghapusan terhadap duplikat sebanyak 607 studi. Dari 607 studi, sebanyak 556 studi dieksklusi dengan alasan tidak relevan (542 studi)



**Gambar 1. Alur dan Hasil Pencarian**

**Tabel 1. Kata Kunci Pencarian di Database**

Database	Kata Kunci	Studi
Pubmed	("NLR" OR "neutrophil to lymphocyte ratio") AND ("ischemic stroke") ("Risk factor") AND ("ischemic stroke outcome")	125
ScienceDirect	("NLR" OR "neutrophil to lymphocyte ratio" OR "neutrophil" or "lymphocyte") AND ("ischemic stroke outcome") ("Risk factor") AND ("ischemic stroke outcome")	27
ProQuest	("NLR" OR "neutrophil to lymphocyte ratio" OR "neutrophil" or "lymphocyte") AND ("ischemic stroke outcome") ("Risk factor") AND ("ischemic stroke outcome")	113
		221

**Tabel 2. Penilaian Kualitas Studi Berdasarkan The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)**

No	Penulis, Tahun	SELECTION			COMPARABILITY		OUTCOMES			Total stars
		Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of the study	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	
1	Xue dkk. 2016	*	*	*	*	**	*	*	*	9
2	Yu dkk. 2017	*	*	*	*	**	*	*	*	8
4	Kocaturk dkk. 2018	*	*	*	*	**	*	*	*	9
5	Petrone dkk. 2019	*	*	*	*	**	*	*	*	8
6	Qun dkk. 2016	*	*	*	*	**	*	*	*	9
7	Fang dkk. 2016	*	*	*	*	**	*	*	*	8
8	Giede-Jeppe dkk. 2019	*	*	*	*	*	*	*	*	8

**Tabel 3. Variasi Nilai Cutoff Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Sensitivitas, dan Spesifisitas Studi**

Penulis Tahun	Nilai Cutoff	Sensitivitas	Spesifisitas
Xue dkk. 2016	2,39 (defisit neurologis)	71,4%	62,8%
Yu dkk. 2017	-	-	-
Kocaturk dkk. 2018	4,7 (mortalitas)	63,6%	76,5%
Petrone dkk. 2019	4,58 (defisit neurologis, NLR saat admisi) 4,29 (defisit neurologis, NLR jam 48-72)	76% 55%	66% 56%
Qun dkk. 2016	2,995 (defisit neurologis)	75%	61%
Fang dkk. 2016	3,2 (mortalitas)	62,7%	60,3%
Giede-Jeppe dkk. 2019	3,3 (defisit neurologis)	68,5%	63,9%

studi), tidak tersedia *full-text* (4 studi), abstrak, *book sections*, artikel surat kabar, dan laporan kasus (10 studi). Tersisa 51 studi dengan *full-text* yang dinilai

kelayakannya, dimana 44 studi dieksklusi dengan alasan penelitian dengan hewan (42 studi) dan bukan penelitian primer (2 studi). Didapatkan tujuh studi

yang berhasil diinklusi untuk dilakukan sintesis kualitatif.

### Kualitas Studi dan Risiko Bias

Kualitas studi yang diinklusi dalam sintesis kualitatif akan dinilai menggunakan *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* atau *The Newcastle-Ottawa Scale* (NOS). Skala penilaian ini dikembangkan untuk menilai kualitas studi *non-randomised* dengan desain, konten, dan kemudahan penggunaan dalam melakukan penilaian kualitas studi. Pada penilaian dengan skala ini, digunakan 'sistem bintang' dimana sebuah studi dinilai berdasarkan tiga perspektif yang luas: pemilihan kelompok studi (*selection*); perbandingan kelompok (*comparability*); dan hasil (*outcomes*) yang diinginkan untuk studi kasus-kontrol atau kohort. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan untuk telaah sistematis ini, terdapat tujuh studi yang akan digunakan. Dalam tiap kriteria terdapat aspek-aspek yang harus dinilai untuk dapat menentukan kualitas & risiko bias suatu studi.<sup>10</sup>

Skor maksimal dari penilaian NOS adalah 9 bintang. Skor 0-3 menunjukkan risiko bias yang sangat tinggi, skor 4-6 menunjukkan risiko bias yang tinggi, sedangkan skor 7-9 menunjukkan studi memiliki kualitas yang tinggi atau baik.<sup>10</sup> Penilaian kualitas artikel dilakukan oleh peneliti dan tim secara independen dan bila terdapat *discrepancies* diselesaikan secara diskusi. Dari penilaian yang telah dilakukan berdasarkan NOS, didapati baik pada domain *selection*, *comparability*, maupun *outcomes* menunjukkan bias yang rendah pada seluruh studi. Secara keseluruhan, sebanyak tujuh studi yang diinklusi dalam *systematic review* ini memiliki kualitas yang tinggi dan risiko bias yang minimal, yakni ditunjukkan dengan skor antara 8 hingga 9 pada seluruh studi (Tabel 2).

### Karakteristik Studi

Tujuh studi atau literatur yang diinklusi merupakan penelitian primer, berupa studi longitudinal yakni kohort. Dengan data-data yang diambil dari penelitian tersebut, penulis menganalisis hubungan antara *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) terhadap defisit neurologis atau keluaran

stroke yang buruk pada pasien stroke iskemik akut. Sampel atau pasien dalam penelitian yang diinklusi dilakukan di berbagai negara di dunia, di antaranya Cina sebanyak 2 penelitian, Australia sebanyak 1 penelitian, Turki sebanyak 1 penelitian, Amerika Serikat sebanyak 1 penelitian, Taiwan sebanyak 1 penelitian, dan Jerman sebanyak 1 penelitian.

Penelitian sebagian besar dilakukan di rumah sakit, universitas, dan pusat stroke Data yang diambil untuk dianalisis diambil dari studi yang membahas hubungan NLR terhadap defisit neurologis atau keluaran stroke yang buruk pada pasien stroke iskemik akut. Data nilai p berguna dalam mengetahui apakah terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan defisit neurologis atau keluaran stroke yang buruk pada pasien stroke iskemik akut. Jumlah sampel atau pasien dalam penelitian yang diinklusi berkisar antara 96 hingga 1731 individu. Onset stroke yang diteliti dalam 7 studi berkisar antara kurang dari 24 jam hingga kurang dari 6 hari sejak timbul gejala stroke. Metode penilaian defisit neurologis atau keluaran stroke yang digunakan dalam literatur yang telah diinklusi antara lain menggunakan skala *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), *modified Rankin Scale* (mRS), dan *Scandinavian Stroke Scale* (SSS).

### Hasil

Studi yang telah diinklusi dan berkualitas baik setelah dinilai dengan NOS antara lain adalah studi Xue dkk<sup>11</sup>, Yu dkk<sup>12</sup>, Kocaturk dkk<sup>13</sup>, Petrone dkk<sup>14</sup>, Qun dkk<sup>15</sup>, Fang dkk<sup>16</sup>, dan Giede-Jeppe dkk<sup>17</sup>. Seluruh studi menunjukkan hasil yang seragam, yakni NLR yang tinggi cenderung memiliki hubungan bermakna dengan (i) keluaran fungsional stroke jangka pendek yang buruk (Xue dkk<sup>11</sup>, Yu dkk<sup>12</sup>, Petrone dkk<sup>14</sup>), (ii) keluaran stroke yang buruk, disabilitas, dan peningkatan risiko kematian pada 3 bulan pascastroke iskemik akut (Kocaturk dkk<sup>13</sup>, Qun dkk<sup>15</sup>, Giede-Jeppe dkk<sup>17</sup>), (iii) pergeseran skor NIHSS dan mRS ke arah yang lebih buruk (Yu dkk<sup>12</sup>, Kocaturk dkk<sup>13</sup>), dan (iv) peningkatan risiko kematian di rumah sakit (Yu dkk<sup>12</sup>, Fang dkk<sup>16</sup>). Nilai p pada seluruh penelitian bernilai kurang dari 0,05 yang berarti hasil penelitian bermakna.



Enam dari tujuh studi sudah melakukan kontrol yang baik terhadap faktor atau variabel yang dapat mempengaruhi keluaran stroke selain NLR, yakni dengan mengeksklusi pasien yang terdiagnosis infeksi dalam kurun waktu > 7 hari atau dalam 72 jam setelah admisi, komorbid hematologi, kanker, penyakit jantung koroner, riwayat stroke dalam 6 bulan terakhir, penggunaan steroid atau immunosupresan, pasien yang meninggal dalam perawatan di rumah sakit, serangan iskemik transien, terapi trombolisis, riwayat perdarahan intrakranial, riwayat operasi dan trauma 3 bulan terakhir, insufisiensi renal, gangguan demam atau *febrile disorder*, penyakit inflamasi akut maupun kronik saat admisi, sirosis hepatis, fibrilasi atrium, memiliki kontraindikasi MRI, penyakit mieloproliferatif, dan penyakit autoimun. Hanya penelitian Giede-Jeppe dkk<sup>17</sup> yang memiliki kontrol minimal dibandingkan dengan enam studi lainnya.

Meskipun menunjukkan hasil yang sejalan, terdapat beberapa variasi dari studi yang diinklusi dalam sintesis kualitatif, yakni dalam hal waktu dan frekuensi pengukuran NLR, nilai *cutoff* NLR terhadap defisit neurologis, serta sensitivitas dan spesifisitasnya. Variasi waktu dan frekuensi pengukuran NLR antara lain sebagai berikut (i) satu kali pengukuran pada saat admisi (studi Yu dkk<sup>12</sup>, Kocaturk dkk<sup>13</sup>, dan Qun dkk<sup>15</sup>), (ii) satu kali pengukuran antara 0-24 jam setelah admisi atau baseline (studi Xue dkk<sup>11</sup>), (iii) satu kali pengukuran antara 0-48 jam setelah admisi (studi Fang dkk<sup>16</sup>), (iv) tiga kali pengukuran yakni saat 0-24 jam atau baseline, 24-48 jam, dan 48-72 jam setelah admisi (studi Petrone dkk<sup>14</sup>), dan (v) delapan kali pengukuran yakni saat admisi dan hari ke 1-7 selama perawatan di rumah sakit setelah admisi (studi Giede-Jeppe dkk<sup>17</sup>). Nilai *cutoff* NLR dalam memprediksi defisit neurologis berkisar antara 2,39-4,58 dengan sensitivitas antara 55% - 76% dan spesifisitas antara 56% - 66% (Tabel 3).

## PEMBAHASAN

Berdasarkan tujuh studi yang termasuk dalam inklusi untuk sintesis kualitatif, semua studi menunjukkan hasil yang serupa yakni tingginya NLR memprediksi tingkat keparahan stroke yang lebih berat dan defisit neurologis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut, baik pada saat admisi maupun 3

bulan pascastroke. Proses yang mendasari terjadinya stroke iskemik antara lain adalah emboli, trombosis, atau keduanya melalui obstruksi vaskuler karena aterosklerosis.<sup>18</sup>

Apabila terjadi peningkatan permeabilitas endotel, akan terjadi akumulasi *low density lipoprotein* (LDL) yang kemudian akan mengalami oksidasi akibat oksigen reaktif dan enzim yang dihasilkan endotel. LDL yang teroksidasi merangsang pelepasan *Leukocyte Adhesion Molecules* (LCAMs) pada permukaan luminal endotel yang memicu penarikan leukosit ke dinding pembuluh darah. Leukosit yang ditarik menuju dinding pembuluh darah terutama adalah monosit dan limfosit T, dimana monosit mengalami transformasi menjadi makrofag. Makrofag akan memfagosit LDL yang teroksidasi dan membentuk sel busa. Sel busa atau *foam cell* mengekspresikan *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin-1 (IL-1), dan *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ) yang memicu migrasi sel otot polos dari lapisan media ke intima, proliferasi sel otot polos, serta sekresi matriks ekstraseluler. Rangkaian mekanisme tersebut membentuk plak aterosklerotik, dimana dapat terjadi berbagai gejala klinis seperti stroke apabila terjadi ruptur. Pada saat terjadi ruptur plak aterosklerotik, terjadi rangkaian mekanisme dari iskemia, infark, peningkatan molekul oksigen reaktif, aktivitas neurotransmitter secara berlebihan, serta edema dan kematian sel secara mendadak yang dapat memberikan gambaran menurunnya berbagai fungsi neurologis atau defisit neurologis.<sup>19-21</sup>

Seperti telah dipaparkan pada penelitian-penelitian sebelumnya, ditemukan proses inflamasi pada seluruh tahap stroke iskemik akut, dimana parenkim otak yang sedang dalam kondisi iskemia akan menarik leukosit yang bersirkulasi di perifer.<sup>21</sup> Gambaran respon inflamasi ini dapat dilihat melalui karakteristik defisit neurologis pasien dengan NLR yang lebih tinggi, dimana didapatkan prognosis yang lebih buruk hingga risiko kematian yang lebih tinggi pada seluruh studi.<sup>11-17</sup>

Penelitian yang diinklusi dan melakukan analisis dengan kurva ROC memiliki nilai *cutoff* NLR yang bervariasi, dengan rentang antara 2,39-4,58 dalam memprediksi keluaran fungsional yang

buruk pada pasien stroke iskemik akut dan 4,7 dalam memprediksi mortalitas 3 bulan pasca stroke. Kekurangan dari studi yang diinklusi antara lain adanya nilai *cutoff* bervariasi yang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain jumlah pasien atau sampel yang diteliti, onset stroke, usia, jenis kelamin, dan ras sampel yang berbeda-beda mengingat lokasi penelitian yang juga bervariasi, perbedaan pada kriteria eksklusi terkait komorbiditas dengan penyakit lain, waktu dan frekuensi pengukuran NLR yang berbeda-beda, variasi tatalaksana yang diberikan pada pasien stroke, hasil pemeriksaan laboratorium, dan lain sebagainya. Meskipun demikian, enam dari tujuh studi memiliki keunggulan yakni sudah melakukan kontrol dengan baik, diantaranya dengan mencantumkan kriteria eksklusi yang ketat<sup>11-16</sup>, waktu evaluasi atau *follow-up* yang adekuat terhadap pasien<sup>11,13-15,17</sup>, serta melakukan *adjustment* atau penyesuaian dengan model analisis multivariat untuk menyingkirkan pengaruh variabel pengganggu dan dapat melihat pengaruh NLR secara independen terhadap keluaran fungsional pada pasien stroke iskemik akut.<sup>11-12,16-17</sup>

Berkaitan dengan waktu dilakukannya pengukuran NLR pada pasien, juga terdapat variasi pada studi yang diinklusi seperti yang telah dipaparkan pada hasil. Dalam hal ini, semakin banyak pengukuran NLR yang dilakukan, semakin baik perubahan neutrofil, limfosit, dan rasionya dapat diamati selama perjalanan penyakit stroke iskemik. Pada penelitian Petrone dkk yang melakukan pengukuran sebanyak tiga kali, dilakukan analisis dengan kurva ROC didapatkan bahwa NLR pada *baseline* dan 48-72 jam setelah admisi cukup baik dalam menilai keluaran yang buruk pada pasien stroke. Hal ini didukung penelitian Giede-Jeppe, dkk. yang melakukan pengukuran sebanyak delapan kali sejak admisi hingga hari ke 7 pasien dirawat. Dibandingkan dengan pasien dengan keluaran yang baik, pasien dengan keluaran buruk menunjukkan NLR yang lebih tinggi pada tiap hari selama 7 hari perawatan di rumah sakit. Peningkatan NLR tertinggi pada pasien dengan keluaran buruk terjadi pada hari kedua perawatan, yang kemudian akan turun dan sedikit mengalami peningkatan di hari ketujuh.<sup>17</sup>

Selain terdapat variasi pada nilai *cutoff* NLR dan perbedaan waktu serta frekuensi pengukuran NLR, sensitivitas dan spesifisitas pada studi yang diinklusi juga cukup bervariasi. Sensitivitas pada studi yang diinklusi berkisar antara 55% hingga 76%, sedangkan spesifisitas antara 56% hingga 66%. Nilai sensitivitas dan spesifisitas tertinggi didapatkan pada pengukuran NLR saat admisi atau saat datang di rumah sakit. Hasil ini sejalan dengan seluruh studi yang diinklusi maupun penelitian-penelitian pendukung sebelumnya, yakni waktu pengukuran NLR yang terbaik dalam memprediksi defisit neurologis adalah pada fase awal stroke iskemik.

Penelitian-penelitian sebelumnya telah menunjukkan peningkatan kadar neutrofil atau neutrofilia pada tahap awal stroke memiliki hubungan bermakna dengan peningkatan volume infark, derajat keparahan stroke yang lebih berat, serta eksaserbasi kerusakan otak iskemik.<sup>8</sup> Selain itu, neutrofil juga dibuktikan sebagai jenis leukosit yang pertama kali mengalami peningkatan ekspresi gen serta menginfiltrasi bagian otak yang mengalami iskemi dibandingkan jenis leukosit lainnya.<sup>23</sup> Adanya peningkatan neutrofil di fase dini stroke ini mendukung studi Petrone, dkk. dan Giede-Jeppe, dkk. yang menunjukkan NLR yang tinggi pada pasien dengan keluaran stroke buruk pada saat admisi dan hari ke 3 stroke.

Di lain sisi, hubungan kadar limfosit rendah atau limfositopenia atau limfopenia dengan defisit neurologis masih belum jelas. Mekanisme yang mendukung peranan limfosit terkait keluaran yang buruk saat stroke iskemik akut antara lain adalah sebagai penanda respon sistemik tubuh terhadap stress akut pada saat serangan stroke, peningkatan kadar kortisol basal pre-stroke, dan peningkatan tonus simpatik, yang dapat memicu sitokin proinflamasi, yang akhirnya akan memperburuk cedera otak iskemik.<sup>6</sup> Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa limfosit diakumulasi pada kondisi otak iskemi selama 3 sampai 6 hari setelah onset stroke. Hal ini juga mendukung studi Petrone, dkk. dan Giede-Jeppe, dkk. dimana sebelum 3 hari kadar NLR cenderung tinggi karena posisi limfosit terhadap NLR adalah

berbanding terbalik (mengingat NLR merupakan rasio atau hasil bagi antara neutrofil dan limfosit). Adapun beberapa penelitian menunjukkan peran limfosit yang bersifat protektif dan memperbaiki kerusakan akibat inflamasi.<sup>24</sup>

Penelitian ini juga memiliki beberapa keterbatasan sehingga dapat mempengaruhi hasil sintesis kualitatif dari hubungan NLR dengan defisit neurologis pada pasien stroke iskemik akut, diantaranya (i) waktu dan frekuensi pengukuran NLR yang berbeda-beda pada studi yang diinklusi sehingga dapat ditemukan rentang nilai *cutoff* NLR yang bervariasi terkait hubungannya terhadap defisit neurologis atau keluaran yang buruk pada pasien stroke iskemik akut dan (ii) metode penilaian keluaran stroke yang juga bervariasi antar studi yang diinklusi, yakni menggunakan NIHSS, mRS, dan juga SSS.

Peneliti berharap agar dapat dilakukan penelitian atau analisis yang lebih lanjut dan komprehensif mengenai pengaruh perbedaan variasi waktu dan frekuensi pengukuran NLR serta metode pengukuran defisit neurologis terhadap defisit neurologis atau keluaran yang buruk pada pasien stroke iskemik akut. Selain itu, peneliti juga menyarankan pengembangan penelitian yang bersifat terapeutik dan dapat menilai penyebab atau mekanisme peningkatan NLR dalam patofisiologi stroke iskemik akut, untuk mencegah keluaran yang buruk setelah memperkirakan prognosis berdasarkan NLR.

## KESIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna antara NLR dengan defisit neurologis pasien stroke iskemik akut, dibuktikan dengan adanya pergeseran skor ke arah yang buruk pada berbagai parameter atau skala keparahan stroke seperti NIHSS, mRS, maupun SSS. Dengan demikian, NLR dapat dijadikan sebagai salah satu prediktor yang cukup baik dalam memprediksi defisit neurologis atau keluaran stroke yang buruk pada pasien stroke iskemik akut baik pada saat datang maupun hingga saat 3 bulan pasca stroke.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fauci A,S., Kasper D.L., Longo D.L., Braunwald E. et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
2. WHO. The World Health Report. Who.int [Internet]. World Health Organization; 2002. Available from: <https://www.who.int/whr/2002/en/>
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS); 2018.
4. Kim J, Park J, Chang J, Kim S, Lee J. Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Experimental Neurobiology*. 2016;25(5):241.
5. Herz J, Sabellek P, Lane T, Gunzer M, Hermann D, Doepfner T. Role of Neutrophils in Exacerbation of Brain Injury After Focal Cerebral Ischemia in Hyperlipidemic Mice. *Stroke*. 2015;46(10):2916-2925.
6. Kim J, Song T, Park J, Lee H, Nam C, Nam H et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012;222(2):464-467.
7. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Omgemul A. Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predict to Short-term Mortality in Acute Cerebral Infarct Independently from Infarct Volume?. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(8):2163-2168.
8. Zhang J, Ren Q, Song Y, He M, Zeng Y, Liu Z et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine*. 2017;96(45):e8624.
9. Lee J, Kim N, Na S, Youn Y, Shin C. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. 2020.
10. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Losos M, Tugwell P. Ottawa Hospital Research Institute. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. 2019
11. Xue J, Huang W, Chen X, Li Q, Cai Z, Yu T et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017;26(3):650-657.
12. Yu S, Arima H, Bertmar C, Clarke S, Herkes G, Krause M. Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;387:115-118.
13. Kocaturk O, Besli F, Gungoren F, Kocaturk M, Tanriverdi Z. The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2018;40(1):139-146.
14. Petrone A, Eisenman R, Steele K, Mosmiller L, Urhie O, Zdilla M. Temporal dynamics of peripheral



- neutrophil and lymphocytes following acute ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;40(9):1877-1885.
15. Qun S, Tang Y, Sun J, et al. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Predicts 3-Month Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Neurotoxicity Research*. 2017;31(3):444-452.
  16. Fang Y, Tong M, Sung P, Chen Y, Chen C, Tsai N et al. Higher neutrophil counts and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict prognostic outcomes in patients after non-atrial fibrillation-caused ischemic stroke. *Biomedical Journal*. 2017;40(3):154-162.
  17. Giede-Jeppe A, Madžar D, Sembill J, Sprügel M, Atay S, Hoelter P et al. Increased Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Associated with Unfavorable Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Neurocritical Care*. 2019;33(1):97-104.
  18. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Toast*. *Trial of org 10172 in acute stroke treatment*. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993; 24:35-41.
  19. Caplan, L. *Caplan's Stroke: A Clinical Approach*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2009
  20. Boehme, A., Esenwa, C. and Elkind, M. (2017). Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*, 120(3), pp.472-495.
  21. Momjian-Mayor I, Baron J-C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke*. 2005 Mar;36(3):567-77.
  22. 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?. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(8):2163-2168.
  23. Buck BH, Liebeskind DS, Saver JL et al. Early neutrophilia is associated with volume of ischemic tissue in acute stroke. *Stroke* 2008;39:355-60.
  24. Hartl R, Schurer L, Schmid-Schonbein GW et al. Experimental anti leucocyte interventions in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:1108-19.