

## KORELASI *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO* DAN VOLUME PERDARAHAN MENGGUNAKAN *COMPUTED TOMOGRAPHY (CT SCAN)* KEPALA PADA PASIEN *STROKE INTRACEREBRAL HEMORRHAGE AKUT*

Nola Tiorisman, Junus Baan, Sri Asriyani, Andi Alfian Zainuddin

Program Studi Ilmu Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Makassar-Indonesia

nola.tiorisman1@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan :** Stroke merupakan keadaan darurat neurologis yang serius dan dapat menyebabkan kematian. Stroke merupakan tanda-tanda klinis gangguan fungsi otak fokal (atau global dalam kasus koma) yang berkembang cepat, yang berlangsung lebih dari 24 jam dan disebabkan oleh vascular. Intracerebral Hemorrhage (ICH) merupakan jenis stroke perdarahan yang terjadi pada parenkim otak.

**Metode:** Desain Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan cross sectional menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien perdarahan otak akut untuk menilai korelasi antara kadar Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) dan volume perdarahan pada CT scan kepala pasien Intracerebral Hemorrhage (ICH). Stroke adalah penyebab kematian nomor dua di dunia, yang mempengaruhi sekitar 13,7 juta orang dengan mortalitas sekitar 5,5 juta setiap tahun. Sekitar 87% merupakan stroke infark, dan prevalensi terus meningkat secara substansial.

**Hasil:** Penelitian ini terdiri dari 63 subjek menemukan bahwa 69,1% dari pasien stroke hemoragik adalah berusia 46-59 tahun, sedangkan 30,9% berusia 15-45 tahun. pada pasien dengan trauma kepala dengan nilai OR 1,309 (IK95% = 1,254-1,367). Bukti menunjukkan bahwa neutrofil meningkat secara dramatis dalam darah tepi selama 48 jam awal setelah terjadi perdarahan intracranial.

**Simpulan:** Terdapat korelasi yang signifikan antara *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) dengan volume perdarahan pasien ICH. Semakin rendah NLR maka semakin sedikit volume perdarahan yang ditemukan pada pasien ICH. Terdapat perbedaan yang signifikan antara rerata NLR pada kelompok ICH dengan kelompok non-ICH

**Kata Kunci:** *neutrophil to lymphocyte ratio.*, *Intracerebral Hemorrhage.*, *CT scan.*, Stroke

### ABSTRACT

**Introduction:** Stroke is a serious neurological emergency and can lead to death. Stroke is a clinical sign of rapidly developing focal (or global in the case of coma) impairment of brain function, which lasts more than 24 hours and is caused by vascular. Intracerebral Hemorrhage (ICH) is a type of stroke where bleeding occurs in the brain parenchyma.

**Methods:** This study design is observational analytic with cross sectional approach using secondary data from medical records of acute cerebral hemorrhage patients to assess the correlation between Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) levels and hemorrhage volume on head CT scans of Intracerebral Hemorrhage (ICH) patients. Stroke is the second leading cause of death in the world, affecting approximately 13.7 million people with a mortality of approximately 5.5 million each year. Approximately 87% are infarct strokes, and the prevalence continues to increase substantially.

**Results:** This study consisting of 63 subjects found that 69.1% of hemorrhagic stroke patients were aged 46-59 years, while 30.9% were aged 15-45 years. in patients with head trauma with an OR value of 1.309 (95%CI = 1.254-1.367). Evidence suggests that neutrophils increase dramatically in peripheral blood during the initial 48 hours following intracranial hemorrhage.

**Conclusion:** There is a significant correlation between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and bleeding volume of ICH patients. The lower the NLR, the less bleeding volume found in ICH patients. There is a significant difference between the mean NLR in ICH group and non-ICH group.

**Keywords:** Neutrophil to Lymphocyte Ratio., Intracerebral Hemorrhage., CT scan., Stroke

## PENDAHULUAN

Stroke merupakan keadaan darurat neurologis yang serius dan dapat menyebabkan kematian. Stroke merupakan tanda-tanda klinis gangguan fungsi otak fokal (atau global dalam kasus koma) yang berkembang cepat, yang berlangsung lebih dari 24 jam dan disebabkan oleh vaskular<sup>1</sup>. *Intracerebral Hemorrhage* (ICH) merupakan jenis stroke perdarahan yang terjadi pada parenkim otak. ICH dapat dilokalisasi di berbagai bagian otak (lobus serebral, ganglia basal, talamus, batang otak, dan otak kecil), dan hematoma besar disertai dengan penyebaran darah ke ventrikel<sup>2</sup>. Stroke adalah penyebab kematian nomor dua di dunia, yang mempengaruhi sekitar 13,7 juta orang dengan mortalitas sekitar 5,5 juta setiap tahun. Sekitar 87% merupakan stroke infark, survei terakhir yang dilakukan mencatat jumlah penderita penyakit stroke di Indonesia tahun 2013 diperkirakan sebanyak 1.236.825 orang atau 0,7% dari seluruh penduduk Indonesia. Sebagian besar gejala ICH tidak cukup spesifik untuk menegakkan diagnosis, sehingga pemeriksaan neuroimaging penting dilakukan. Computed Tomography Scan (CT scan) kepala lebih unggul dalam situasi darurat karena cepat dan praktis. Gambaran CT Scan kepala dapat menunjukkan letak perdarahan secara anatomis dan volume perdarahannya. Volume dari hematoma atau perdarahan intraserebral sebanding dengan tingkat kematian pada pasien. Pasien dengan volume ICH lebih dari 30 mL memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi yaitu sekitar 54,5% dibandingkan dengan pasien dengan volume ICH yang kurang dari 30 mL yaitu angka mortalitasnya sekitar 28,2%. Volume perdarahan merupakan salah satu kriteria untuk penatalaksanaan pasien ICH<sup>3</sup>.

Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) adalah penanda penting dari respon inflamasi<sup>4</sup>. Inflamasi merupakan salah satu jalur patologis utama yang terlibat dalam perkembangan ICH. Pada awal prosesnya, stroke menginduksi masuknya neutrofil ke otak tetapi tidak dengan limfosit, sehingga rasionya meningkat. NLR

merupakan parameter inflamasi sistemik pada pasien kritis dan saat terjadi kondisi inflamasi berat.<sup>5</sup>

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan cross sectional menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien perdarahan otak akut termasuk ICH di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk menilai korelasi antara kadar Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) dan volume perdarahan pada CT scan kepala pasien Intracerebral Hemorrhage (ICH). Penelitian akan dilaksanakan Instalasi Radiologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dari November 2022 hingga Januari 2023. Subjek penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria Inklusi: Pasien dengan diagnosis ICH dengan pemeriksaan CT Scan kepala dalam 3x24jam, pasien belum mendapatkan pengobatan. Usia 40 tahun ke atas dan Rekam medis lengkap yang memuat hasil laboratorium neutrofil dan limfosit. Kriteria Eksklusi: ICH sekunder oleh tumor, trauma, aneurisme, dan gangguan koagulasi. Pasien yang pernah dilakukan tindakan craniotomy dan Pasien yang mendapatkan imunoterapi dan mempengaruhi NLR, penelitian ini sudah mendapatkan Persetujuan Etika Penelitian (Ethical clearance) diterbitkan oleh Unit Penelitian Kesehatan terpadu (UPKT) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

## HASIL

Penelitian ini terdiri dari 63 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok kasus terdiri dari 34 subjek yang terdiagnosis ICH berdasarkan CT scan kepala (kelompok ICH) dan kelompok kontrol terdiri dari 29 subjek dengan non-ICH berdasarkan CT scan kepala (kelompok non-ICH). Tabel 1 menyajikan karakteristik subjek.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Variabel	Kelompok ICH (n=34)		Kelompok Non-ICH (n=29)	
	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase
Usia				
40-45 tahun	5	14,7	4	13,8
46-50 tahun	8	23,8	5	17,2
51-55 tahun	9	26,5	8	27,8
56-60 tahun	2	5,9	3	10,3
>60 tahun	10	29,4	9	31
Jenis Kelamin				
Laki-Laki	23	67,6	15	51,7
Perempuan	11	32,4	14	48,3

Berdasarkan tabel 1, usia >60 tahun adalah yang paling terbanyak ditemukan pada penelitian ini. Pada kelompok ICH, 5 subjek (14,7%) termasuk pada kelompok usia 40-45 tahun, 8 subjek (23,8%) termasuk kelompok 46-50 tahun, 9 subjek (26,5%) termasuk kelompok 51-55 tahun, 2 subjek (5,9%) termasuk kelompok 56-60 tahun dan 10 subjek (29,4%) termasuk >60 tahun. Sedangkan pada kelompok non-ICH, 4 subjek (13,8%) termasuk kelompok usia 40-45 tahun, 5 subjek (17,2%) kelompok usia 46-50 tahun, 8 subjek (27,8%) termasuk kelompok 51-55 tahun, subjek (10,3%)

**Tabel 2** Karakteristik Jumlah Perdarahan pada Kelompok ICH

	NLR				
	Min	Max	Median	Rerata	SB
ICH(cc)	0,6	70	9,73	15,83	18,02

Berdasarkan tabel 2, kelompok ICH, rerata jumlah perdarahan adalah 9,73 cc, standard deviasi 18,02, dengan jumlah perdarahan terendah 0,60 cc dan tertinggi 18,02 cc.

**Tabel 3.** Karakteristik Pembagian Jumlah Perdarahan pada Kelompok ICH

Variabel	Kelompok ICH (n=34)		NLR	
	Frekuensi	Persentase	Rerata	Min-Max
Jumlah perdarahan				
< 30 cc	30	88,2	8,57	5,3-16
30-60 cc	2	5,9	14,7	14-15,4
>60 cc	2	5,9	16,8	15,2-18,4

Berdasarkan tabel 5, jumlah perdarahan kurang dari 30 cc adalah yang paling terbanyak ditemukan pada penelitian ini. Pada kelompok ICH, 30 subjek (88,2%) termasuk pada kelompok perdarahan kurang dari 30 cc dengan rerata NLR 8,57, 2 subjek (5,9%) termasuk kelompok perdarahan antara 30-60 cc dengan rerata NLR 14,7 dan 2 subjek (5,9%) termasuk kelompok perdarahan >60 cc dengan rerata NLR 16,8.

kelompok usia 56-60 tahun dan 9 subjek (31%) kelompok usia >60 tahun. Pada penelitian ini, laki-laki ditemukan lebih banyak dibandingkan perempuan, baik pada kelompok ICH maupun kelompok non ICH. Pada kelompok ICH, 23 subjek (67,6%) laki-laki dan 11 subjek (32,4%) perempuan. Pada kelompok non ICH, 15 subjek (51,7%) laki-laki dan 14 subjek (48,3%) perempuan. Rerata volume perdarahan pada kelompok ICH adalah  $15,83 \pm 18,02$  cc.

**Perbandingan Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) pada Kelompok ICH dan Kelompok non-ICH**

Dari uji normalitas didapatkan nilai  $p < 0,05$  yang artinya distribusi sampel penelitian tidak terdistribusi normal sehingga dapat dilakukan uji *Mann-Whitney U*. Perbandingan NLR antara kelompok ICH dan kelompok non-ICH kami sajikan pada tabel dibawah ini

**Tabel 4.** Karakteristik Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) pada Kelompok ICH dan Non-ICH

	NL			P	
	Min	Max	Median	Rerata	SB
ICH	5,30	18,40	8,00	9,41	3,65
Non-ICH	1,20	8,30	5,10	5,05	2,32

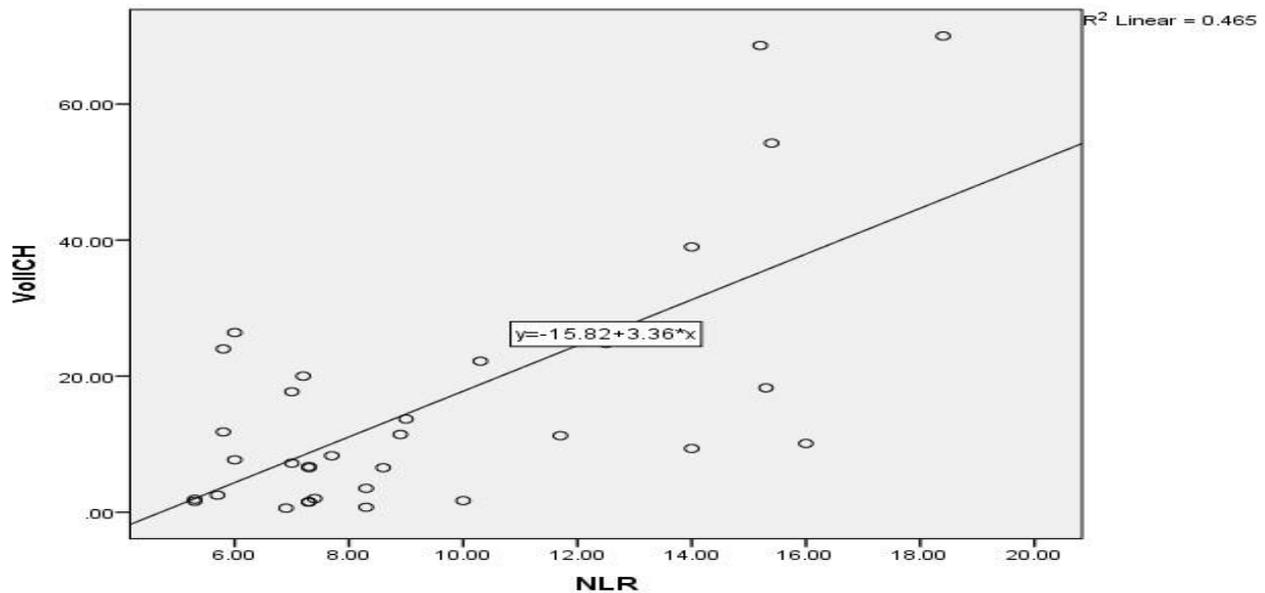
\*Mann-Whitney U test

Berdasarkan tabel 4, kelompok ICH memiliki NLR lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok non ICH. Pada kelompok ICH, rerata NLR adalah 9,41, standard deviasi 3,65, dengan nilai NLR terendah 5,30 dan tertinggi 18,40. Pada kelompok non-ICH, rerata NLR adalah 5,05, standard deviasi 2,32, dengan nilai NLR terendah 1,20 dan tertinggi 8,30. Berdasarkan tabel 6, terdapat perbedaan yang signifikan antara NLR pada

kelompok ICH dengan kelompok non-ICH yaitu  $p=0,001$

**Korelasi antara Neutrophil-Lymphocyte Ratio dengan Volume Perdarahan**

Kami menilai korelasi antara neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) terhadap volume perdarahan kelompok ICH berdasarkan CT scan kepala.



**Gambar 1** Persamaan Linear antara Volume Perdarahan dengan NLR

**Tabel 5.** Korelasi antara NLR dengan Volume Perdarahan kelompok ICH berdasarkan CT scan kepala

Korelasi	Correlation Coefficient	sig
Korelasi NLR dengan Volume Perdarahan	0,487	0,003*

\*Spearman Correlation

Berdasarkan tabel 5, terdapat korelasi antara NLR terhadap volume perdarahan ( $p < 0,05$ ). Semakin rendah NLR maka semakin sedikit volume perdarahan, begitu sebaliknya, semakin tinggi NLR maka semakin banyak volume perdarahan (gambar 1).

**PEMBAHASAN**

Penelitian kami mengambil subjek penelitian dengan usia 40 tahun ke atas. Pada penelitian kami, usia terbanyak yang ditemukan pada kelompok ICH adalah usia >60 tahun. Penelitian Triamvisit S, dkk<sup>6</sup> menunjukkan usia rata-rata pasien dalam penelitiannya adalah 47,5 tahun (SD = 9,8) tahun. Penelitiannya menemukan bahwa 69,1% dari pasien stroke hemoragik adalah berusia 46-59 tahun, sedangkan 30,9% berusia 15-45 tahun. Insiden stroke hemoragik meningkat seiring bertambahnya usia dan diperkirakan meningkat dua kali lipat setiap dekade antara usia 45 hingga 85 tahun. Kemungkinan besar terjadi antara usia 55-64 tahun, sedangkan pada usia di bawah 40 tahun masih jarang terjadi. Kejadian perdarahan kepala lebih sering terjadi pada orang dengan usia tua, karena sering kali orang tua memiliki beberapa penyakit kronis, yang akan mempengaruhi kejadian perdarahan kepala (Sundblom J,2022; Lofissa SS,2018).<sup>7,8</sup> Pada penelitian kami, laki-laki ditemukan lebih banyak daripada perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian Wan Y,dkk<sup>9</sup> yang juga menemukan laki- laki lebih banyak mengalami ICH dibandingkan perempuan. Seperti

diketahui bahwa menurut literatur, adanya faktor risiko terjadinya ICH adalah hipertensi, diabetes, merokok, konsumsi alkohol berlebihan penurunan kolesterol LDL, trigleserida rendah dan obat-obatan antikoagulan, antitrombostik dan simpatomimetik (An SJ, 2017).<sup>10</sup> Selain itu, merokok juga dianggap ada kaitannya terhadap kejadian SAH. Laki-laki ditemukan lebih sering memiliki hipertensi dan juga merokok. Laki-laki lebih berisiko mengalami perdarahan kepala, karena terkait ketidakpatuhan obat untuk obat antihipertensi, dan hipertensi. Laki-laki berisiko lebih besar terkena perdarahan kepala karena mereka memiliki perbedaan gaya hidup, seperti merokok dan minum alkohol. Dan juga, tidak ada perlindungan vaskular dari estrogen endogen pada laki-laki dan dapat berkontribusi pada risiko stroke hemoragik pada laki-laki.<sup>6</sup> Namun berbeda dengan penelitian Lofissa SP, dkk<sup>8</sup> yang menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan yang memiliki kejadian ICH lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki.<sup>11</sup> Perbedaan ini mungkin disebabkan karena pada penelitian Lofissa SP, wanita hamil atau pasca melahirkan diikutkan dalam penelitian. Menurut penelitiannya, wanita dalam masa kehamilan, atau pasca melahirkan memiliki risiko tinggi terjadinya ICH. Studi Kanada telah melaporkan kejadian penyakit serebrovaskular selama rawat inap untuk melahirkan sebesar 4,8 per 100.000 persalinan. Karakteristik CT scan kepala non-kontras juga merupakan

prediksi hasil pasien, dan prognosis yang lebih buruk dihubungkan dengan ukuran awal hematoma, perluasan perdarahan intraventrikular, dan perluasan hematoma pada pencitraan serial.<sup>12</sup>

Model sekuensial ini juga didukung oleh pengamatan bahwa perdarahan umumnya berbentuk tidak teratur dan dapat meluas ke arah aksial yang berubah seiring waktu. Dalam model ini, gambaran CT akut dan subakut dini dari hasil perdarahan pada matriks darah akut dan subakut. Darah terletak berdampingan dengan bekuan subakut yang menghasilkan heterogenitas perdarahan yang lebih tinggi, dan daerah yang mengalami hiperatenuasi merupakan daerah yang matang dari perdarahan dan daerah yang lebih rendah merupakan daerah yang lebih imatur.<sup>13</sup>

Pada pemeriksaan patologi intrakranial, brain midline shift (MLS) merupakan fitur diagnostik yang penting. Perubahan patologi intrakranial, seperti perdarahan atau tumor dapat menyebabkan brain midline shift (MLS).<sup>14,15</sup> Cedera otak akut juga menonaktifkan limfosit, yang secara nyata merusak sistem kekebalan. Hal ini menyebabkan peningkatan terjadinya infeksi di rumah sakit setelah stroke dan dapat memperburuk hasil klinis. Ini juga dapat memperburuk hasil klinis dan fungsional pasien dengan meningkatkan kebutuhan metabolisme jaringan saraf, mempromosikan hipertermia dan menyebabkan perkembangan asidosis metabolik dan hipoksia. Pada akhirnya, gabungan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit selama peradangan bermanifestasi sebagai peningkatan NLR. NLR telah ditetapkan lebih tinggi pada pasien dengan stroke iskemik atau hemoragik dibandingkan dengan pasien dengan serangan iskemik transien atau pada populasi kontrol. Peningkatan nilai NLR pada pasien dengan stroke iskemik telah dikaitkan

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Stroke, cerebrovascular accident. (Cited on 2017 June, 1st available at [www.who.int/topics/cerebrovascular-accident](http://www.who.int/topics/cerebrovascular-accident)).2017
2. Salihovic, D., Smajlovic, D., Ibrahimagic, OC. (2013). Clinical study: Does the volume and localization of intracerebral hematoma affect short-term prognosis of patients with intracerebral hemorrhage?. Hindawi, 2013;1-3
3. Schlunk, F., Kuthe, J., Harmer, P., Audebert, H., Hanning, U., Bohner, G. (2022). Volumetric accuracy of different imaging modalities in acute intracerebral hemorrhage. BMC Medical Imaging,2022; 1-7
4. Radu, RA., Terecoasa, EO., Tiu, C., Ghita, C., Nicula, AI, Marinescu, AN. (2021). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. Medicine,2021 1-10
5. Wang, F., Wang, L., Jiang, T. T., Xia, J. J., Xu, F., Shen, L. J., ... & Wu, X. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent predictor of 30-day mortality of

dengan angka kematian 30 hari yang lebih tinggi dan durasi rawat inap yang lebih lama di rumah sakit. Namun, angka kematian juga dipengaruhi oleh faktor-faktor lain, seperti usia, kelainan pembuluh darah yang mendasari, riwayat infark miokard, dan skala *baseline National Institute of Health stroke scale* (NIHSS) dan penilaian *Glasgow Coma Scale*.<sup>16</sup> Dari penelitian ini dengan hasil penelitian-penelitian terdahulu, dapat disimpulkan bahwa nilai NLR dapat menjadi parameter untuk memprediksi prognosis pasien dengan trauma kepala, sehingga dapat menjadi acuan klinisi untuk perencanaan terapi.

#### SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian kami, dapat disimpulkan bahwa: Terdapat korelasi yang signifikan antara *neutrophil to lymphocyte ratio*(NLR) dengan volume perdarahan pasien ICH, Semakin rendah NLR maka semakin sedikit volume perdarahan yang ditemukan pada pasien ICH dan terdapat perbedaan yang signifikan antara rerata NLR pada kelompok ICH dengan kelompok non-ICH

Saran yang dapat diberikan adalah: *Neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) dapat digunakan sebagai predictor volume perdarahan pada pasien ICH. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi hasil penelitian kami. Faktor komorbid mungkin perlu di masukkan pada penelitian berikutnya yang mungkin juga akan mempengaruhi NLR dan juga volume perdarahan pada pasien ICH. Selain itu perlu dipertimbangkan waktu pengambilan sampel darah karena dapat mempengaruhi nilai NLR.

- intracerebral hemorrhage patients: a validation cohort study. Neurotoxicity Research, 2018;34(3):347-352.
6. Triamvisit, S., Chongruksut, W., Watcharasaksilp, W., Rattanasathien, R. Predicting risk factors of working aged hemorrhagic stroke patients.2018
7. Sundblom, J., Sandberg, E., Ronne, E. Trauma mechanisms and surgical outcomes in the elderly patient with chronic subdural hematoma. Canadian Geriatr J,2022;25(1)
8. Lofissa, S.P., Ong, P.A., Atik,N. (2018). Demographic and risk factors of intracerebral hemorrhage stroke patients in Dr.Hasan Sadikin General Hospital Bandung in 2007-2016. AMJ,5(1),32-7
9. Wan, Y., Guo, H., Bi, R., Chen, S., Shen, J., Li,M. (2022). Clinical and prognostic characteristics of recurrent intracerebral hemorrhage: a contrast to first-ever ICH. Front Aging NeuroSci.
10. An, SJ., Kim, TJ., Yoon, BW. (2017). Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An Update. Journal of Stroke,19(1), 3-10

11. Lattanzi, S., Cagnetti, C., Provinciali, L., & Silvestrini, M. (2018). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget*, 8(34), 57489.
12. Helt, J.J., Iv, M., Wintermark, M. (2017). Imaging of Intracranial Hemorrhage. *Journal of Stroke*, 19(1), 11-27
13. Emos, M.C., Suheb, M.Z., Agarwal, S. (2022). Neuroanatomy, internal capsule. *StatPearls*. Available from URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542181/> [accessed on Oct 28th 2022]
14. Liu, R., Li, S., Tan, C.L. (2014). From hemorrhage to midline shift: a new method of tracing the deformed midline in traumatic brain injury CT images.
15. Abdelaziz, I., Alkondi, R., Alhailiy, A.B., Mahmoud, M.Z. (2021). Detection of midline shift from CT scans to predict outcome in patients with head injuries. *int J Biomed*
16. Sharath, M., Siddegowda, R.B., Lonimath, A., Cheluvaiiah, J.D. (2022). An elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts in hospital mortality in stroke patients: a prospective cohort study. *Cureus*. 14(11)

