



HUBUNGAN ANTARA NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DAN HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL) PADA SINDROM KORONER AKUT

Dwi Retnoningrum¹, Nyoman Suci Widyastiti¹, Ardhea Jaludamascena²

CORRELATION OF NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL) ON ACUTE CORONARY SYNDROME

ABSTRACT

Background: Acute coronary syndrome (ACS) is the most common cause of mortality in patients heart disease. ACS is an injury of myocard due to decreased blood flow to the coronary arteries. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is a marker of systemic inflammation. High density lipoprotein (HDL) is an anti-atherogenic lipoproteins and serves as cardioprotector. Previous studies demonstrated an association between NLR and the severity of ACS. The aim of this study is to determine the correlation of NLR and HDL in patients with acute coronary syndromes.

Methods: Cross-sectional study of patients with acute coronary syndromes in Dr. Kariadi hospital at period January to December 2014. NLR was calculated as the ratio of neutrophil cell count to lymphocyte cell count. HDL level obtained by automatic clinical chemistry.

Results: Fifty six patients with acute coronary syndrome (41 men and 15 women) between the ages 32–83 years old. Median of NLR and HDL was 3,55 (1,1-17,6) and 34 (16-71) mg/dL, respectively. Statistical analysis showed there was a significant correlation between NLR and HDL ($p = 0.001$; $r = -0.44$).

Conclusion: This study showed that there was a significant moderate negative correlation between NLR and HDL in acute coronary syndromes. This result showed that NLR need to be considered in patients with low HDL.

Key words: Acute coronary syndrome, NLR, HDL

ABSTRAK

Latar belakang: Sindrom koroner akut (SKA) merupakan 80% penyebab kematian akibat penyakit jantung. SKA disebabkan penurunan aliran darah ke jantung sehingga terjadi iskemik dari miokard. *Neutrophil/lymphocyte ratio* (NLR) merupakan pemeriksaan laboratorium yang akhir-akhir ini terbukti sebagai petanda untuk inflamasi sistemik. *High density lipoprotein* (HDL) merupakan lipoprotein yang berfungsi sebagai anti aterogenik dan kardio proteksi. Studi sebelumnya menunjukkan terdapat hubungan NLR dengan keparahan SKA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan NLR dan HDL pada sindrom koroner akut.

Metode: Penelitian belah lintang pada penderita sindrom koroner akut di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari-Desember 2014. NLR diperoleh dengan membagi jumlah netrofil dengan jumlah limfosit. Kadar HDL serum ditetapkan dengan alat kimia klinik otomatis. Analisis statistik dengan *Spearman Rank Correlation Test*.

Hasil: Lima puluh enam pasien dengan sindrom koroner akut (41 laki-laki dan 15 perempuan) dengan usia antara 32–83 tahun. Nilai tengah NLR 3,55 (1,1–17,6) dan HDL 34 (16–71) mg/dL. Analisis statistik menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara NLR dan HDL ($p = 0,001$; $r = -0,44$).

Simpulan: Terdapat hubungan negatif sedang yang bermakna antara NLR dan HDL pada sindrom koroner akut. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai NLR perlu diperhatikan pada pasien dengan HDL yang rendah.

Kata kunci: Sindrom koroner akut, NLR, HDL

¹ Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

² Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah, Semarang

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler adalah penyebab kematian nomor satu di dunia. Sindrom koroner akut (SKA) merupakan suatu kondisi yang terdiri dari tanda dan gejala iskemik dari miokard yang terjadi tiba-tiba akibat penurunan aliran darah ke jantung.¹ SKA meliputi *unstable angina*, infark miokard, sampai kematian mendadak, dimana terjadi kerusakan otot jantung, ditandai dengan peningkatan aktivitas enzim jantung dan gambaran EKG yang khas, baik *non-ST segment elevation myocardial infarction* (NSTEMI) maupun *ST segment elevation myocardial infarction* (STEMI).²

Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 2005 menunjukkan kematian akibat penyakit kardiovaskuler di Indonesia menempati urutan pertama (16%) untuk umur di atas 40 tahun. SKA selalu menempati urutan pertama diantara jenis penyakit jantung lainnya, merupakan penyakit terbanyak yang membutuhkan perawatan darurat segera di dunia, dan penyebab 80% kematian yang disebabkan penyakit jantung.³

Leukosit (neutrofil, limfosit, eosinofil dan monosit) serta trombosit merupakan petanda yang efektif terhadap adanya proses inflamasi pada aterosklerosis.⁴ Proses aterogenesis merupakan proses inflamasi dimana neutrofil mempunyai peranan dalam pembentukan agregat leukosit trombosit dan reperfusi pada sindrom koroner akut. Limfosit juga berperan penting dalam modulasi respon inflamasi pada proses aterosklerosis. Neutrofil merupakan petanda inflamasi non spesifik dan limfosit sebagai petanda pengaturan.^{5,6} *Neutrophil/lymphocyte ratio* (NLR) merupakan pemeriksaan yang mudah, murah dan tersedia secara universal pada laboratorium sebagai petanda yang digunakan untuk evaluasi inflamasi sistemik. Studi sebelumnya menunjukkan peran NLR sebagai petanda inflamasi sistemik pada pasien dengan bakteremia dan sepsis,⁷ pneumonia,⁸ pasien *End stage renal disease*,⁹ hipertensi, diabetes melitus,¹⁰ sindrom metabolik,¹¹ pasien dengan kanker¹² dan preeklamsi.¹³ Sahin *et al*, telah melaporkan NLR berhubungan dengan keparahan pasien SKA.^{5,6} Nilai NLR didapatkan dari jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah limfosit.

High density lipoprotein (HDL) merupakan salah satu komponen utama lipoprotein pada manusia yang berfungsi sebagai anti aterogenik sehingga

bersifat kardioproteksi. Fungsi HDL sebagai anti aterogenik yaitu kemampuannya untuk mengeluarkan kolesterol dalam sel. Selain itu HDL mempunyai sifat anti inflamasi, dan anti trombotik.¹⁴ Scaffer *et al*, melaporkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara HDL dengan risiko terjadinya penyakit jantung koroner.¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *neutrophil/lymphocyte ratio* (NLR) dan *high density lipoprotein* (HDL) pada sindrom koroner akut.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian belah lintang. Subyek penelitian adalah penderita yang didiagnosis sindrom koroner akut berdasarkan gejala klinis, EKG dan petanda jantung (CKMB atau troponin) ketika masuk Instalasi Gawat Darurat di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Januari–Desember 2014. Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling non random* sesuai dengan kriteria penelitian. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien dengan diagnosis SKA. Pasien dengan infeksi tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) didefinisikan sebagai perbandingan antara jumlah neutrofil dibagi jumlah limfosit yang didapatkan dari pemeriksaan hitung jenis leukosit. Data diambil dari catatan medis pasien yaitu anamnesis penyakit, pemeriksaan fisik dan hasil pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan hitung darah lengkap menggunakan sampel darah vena dengan antikoagulan EDTA sebanyak 3 ml, pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan analiser hematologi *Beckman Coulter Hmx-1* (Beckman Coulter, Brea, CA), perhitungan NLR dilakukan secara manual dari hasil pemeriksaan hitung jenis. Kadar HDL serum ditetapkan dengan alat kimia klinik otomatis Dimension, dinyatakan dengan satuan mg/dl.

Data disajikan dalam bentuk rerata \pm simpang baku untuk data numerikal dengan distribusi normal, median (maksimum–minimum) untuk data distribusi tidak normal, dan persen untuk data kategorikal. Data dianalisis dengan menggunakan uji korelasi *Spearman* untuk mengetahui adanya hubungan antara *neutrophil/lymphocyte ratio* (NLR) dan *high density lipoprotein* (HDL) pada sindrom koroner akut.

HASIL

Lima puluh enam (56) penderita sindrom koroner akut diikutsertakan dalam penelitian ini. Subjek terdiri dari 41 pria (73,2%) dan 15 wanita (26,8%), dengan rerata umur 58,82 tahun, rentang umur 32–83 tahun. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Rerata nilai hemoglobin, jumlah lekosit dan jumlah trombosit pada subyek penelitian adalah $13,65 \pm 1,94$, $10,55 \pm 2,92$ dan 231 ± 69 . Hasil NLR dan HDL pada uji normalitas dihasilkan data tidak berdistribusi normal sehingga disajikan dalam median (min–maks), yaitu 3,55 (1,1–17,6) dan 34 (16–71) mg/dl.

Dari tabel 2, analisis korelasi menunjukkan bahwa terdapat hubungan negatif sedang yang bermakna antara NLR dan kadar HDL ($p=0,001$; $r=0,44$).

DISKUSI

Hasil dari penelitian ini terdapat hubungan negatif sedang yang bermakna ($p<0,001$, $r= -0,44$). Hal ini sesuai dengan penelitian Varol *et al*, yang membandingkan populasi HDL rendah dan normal

pada orang sehat, dimana hasil penelitian tersebut menunjukkan korelasi negatif NLR dengan HDL ($p<0,001$, $r= -0,53$).⁶ NLR merupakan kombinasi dari dua petanda inflamasi. Kombinasi dari dua petanda ini mempunyai kekuatan yang lebih tinggi sebagai petanda inflamasi.⁶ Penelitian Prajapati *et al*, juga melaporkan bahwa NLR meningkat secara signifikan pada pasien penyakit jantung koroner dengan HDL yang rendah.⁴

Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) telah digunakan sebagai petanda pada inflamasi sistemik. NLR dilaporkan berhubungan dengan keparahan dari penyakit jantung dan keluaran klinisnya.⁶ Sahin *et al*, melaporkan bahwa terdapat hubungan NLR dengan keparahan penyakit jantung koroner, dimana NLR yang tinggi merupakan faktor prognostik yang buruk pada pasien SKA.⁵ Proses aterogenesis merupakan suatu proses yang aktif, proses inflamasi dengan aksi penting dari lekosit yang fungsional maupun disfungsi. Netrofil memberikan peranan penting baik dalam menghilangkan terjadinya infark atau pada pembentukan agregat lekosit trombosit dan pada cedera reperfusi dari sindrom koroner akut. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan adanya hubungan hitung jenis lekosit

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

| Karakteristik subjek | n (%) | Rerata ± SB | Median (min–maks) |
|--------------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------|
| Umur (tahun) | | 58,7 ± 17,4 | |
| Jenis kelamin (pria/wanita) | 41 (73,2%)/ 15 (26,8%) | | |
| Hb (gr%) | | 13,65 ± 1,94 | |
| Jumlah leukosit (/mm ³) | | 10,55 ± 2,92 | |
| Jumlah trombosit (/mm ³) | | 231 ± 69 | |
| NLR | | | 3,55 (1,1–17,6) |
| HDL (mg/dl) | | | 34 (16–71) |
| LDL (mg/dl) | | | 105 (23–203) |
| Kolesterol (mg/dl) | | | 176 (94–296) |
| Trigliserida (mg/dl) | | 146 ± 71,8 | |

Tabel 2. Hasil analisis korelasi antara NLR dan HDL

| Parameter | | r | p* |
|-----------------|------------------|-------|-------|
| NLR | HDL | | |
| 3,55 (1,1–17,6) | 34 (16–71) mg/dl | -0,44 | 0,001 |

*) Uji korelasi *Spearman*

dengan prognosis penyakit jantung koroner. NLR sebelumnya telah diteliti sebagai faktor prognosis dari berbagai kondisi. Gurol *et al*, melaporkan bahwa NLR berperan sebagai petanda inflamasi pada pasien bakteremia dan sepsis, sedangkan Rhee *et al*, meneliti pada pasien pneumonia.^{7,8} Turkmen *et al*, melaporkan bahwa perhitungan sederhana dari NLR dapat digunakan sebagai prediksi inflamasi pada pasien *End stage renal disease*.⁹ Okyay *et al* melaporkan juga pada pasien gagal ginjal kronik dengan hipertensi mempunyai NLR yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa hipertensi, NLR berkorelasi positif dengan petanda inflamasi lainnya, yang menjelaskan bahwa pada aktivasi sistem imun akibat inflamasi menyebabkan peningkatan jumlah lekosit, serta berkorelasi negatif dengan kadar HDL.¹⁶ Kahraman *et al*, melaporkan pada pasien diabetes melitus, NLR lebih tinggi pada pasien dengan ulkus diabetikum, hal tersebut menunjukkan bahwa adanya respon inflamasi sistemik.¹⁰ Buyukkaya *et al*, juga melaporkan terdapat hubungan antara sindroma metabolik dengan NLR, NLR meningkat dengan keparahan dari sindrom metabolik.¹¹ NLR juga secara signifikan meningkat pada pasien dengan Preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normal.¹³

High Density Lipoprotein (HDL) merupakan bagian kolesterol yang mempunyai sifat anti aterosklerosis. Efek anti aterosklerosis dari HDL melalui beberapa fungsi yaitu sebagai transpor kolesterol, mengurangi terjadinya reaksi inflamasi dan meningkatkan produksi *nitric oxide* dari sel endotel, menghambat oksidasi LDL dan apoptosis sel endotel, aktivasi trombosit dan ekspresi dari molekul adesi.¹⁷ Rendahnya kadar plasma HDL berhubungan dengan risiko kejadian kardiovaskuler. Tok *et al*, melaporkan bahwa jumlah lekosit lebih tinggi pada pasien dengan HDL yang rendah ($p < 0,001$), limfosit secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan HDL yang rendah dibandingkan dengan kontrol, dan NLR didapatkan lebih tinggi pada pasien dengan HDL yang rendah.¹⁸

Kemampuan HDL dalam menghambat inflamasi vaskuler, oksidasi lipid, pertumbuhan plak dan trombusis karena adanya fungsi dari enzim pada HDL dan komponen protein.¹⁴ HDL terdiri dari kolesterol ester, fosfolipid, trigliserid dan berbagai protein, termasuk apolipoprotein,

enzim dan protein transpor. Apolipoprotein yang terbanyak adalah apolipoprotein A-I dan A-II. Enzim pada HDL yaitu *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT), serum paraoxonase-1 (PON-1), dan *platelet activating factor acetylhydrolase* (PAF-AH). Sedangkan protein transfer yaitu *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) dan *phospholipid transfer protein* (PLTP). HDL berhubungan dengan fungsi pertahanan tubuh, pada keadaan inflamasi akan terjadi peningkatan mediator inflamasi seperti TNF- α , dan IL-6 yang akan menginduksi serum amyloid A (SAA) yang akan mengubah komposisi HDL, aktivitas enzim PON1 menurun sehingga fungsi antioksidan dari HDL juga menurun. PAF-AH akan meningkat sehingga meningkatkan lipid proaterogenik. Perubahan komposisi HDL lainnya adalah terjadinya penurunan kolesterol ester dan fosfolipid, serta peningkatan trigliserid dan kolesterol bebas.¹⁹ Pada infeksi fase akut HDL berhubungan dengan aktivitas penyakit, penurunan HDL berhubungan terbalik dengan beratnya penyakit dan kadar *C-reactive protein* (CRP).

SIMPULAN

Pada penelitian ini menunjukkan pasien dengan kadar HDL yang rendah mempunyai nilai NLR yang lebih tinggi, sehingga semakin rendah nilai HDL maka akan semakin tinggi nilai NLR, yang menunjukkan adanya inflamasi yang lebih besar. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai NLR perlu diperhatikan pada pasien dengan HDL yang rendah. Keterbatasan pada penelitian ini adalah desain penelitian belah lintang dimana pengukuran hitung jenis dan pemeriksaan kadar HDL hanya dilakukan dalam satu kali pengukuran dan tidak dilakukan analisis terhadap lipoprotein yang lain, sehingga perlu penelitian lebih lanjut mengenai kadar lipoprotein lainnya pada sindrom koroner akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Overbaugh KJ. Acute Coronary Syndrome. *AJN*. 2009;109(5).
2. Finlay L. Acute coronary syndromes A National Clinical Guideline. Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Sign Publication) No.93; 2007.
3. Nurulita A, Bahrun U, Arif M. Perbandingan Kadar

- Apolipoprotein B dan Fraksi lipid sebagai Faktor Risiko Sindrom Koroner Akut. *JST Kesehatan*. 2011;1(1):94-100.
- Prajapati JH, Sahoo S, Nikam T, Shah KH, Maheriya B, Parmar M. Association of High Density Lipoprotein with Platelet to Lymphocyte and Neutrophil to Lymphocyte Ratios in Coronary Artery Disease Patients. *J Lipids*. 2014;2014:1-8.
 - Sahin AY, Akpınar O, Icen YK, Turkoglu C. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Associated With the Severity of Coronary Artery Disease in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2012; 64(6):423-9.
 - Varol E, Bas HA, Aksoy F, Ari H, Ozaydin M. Relationship Between Neutrophil - Lymphocyte Ratio and Isolated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol. *Angiology*. 2014;65(7):630-3.
 - Guroglu G, Ciftci IH, Terzi H, Atasoy AR, Ozbek A, Koroglu M. Are there standardized cut off values for neutrophil lymphocyte ratios in bacteriemia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. 2014;14.
 - Rhee DY, Park SH, Choi HJ. The Value of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio for Disease Severity in Nursing Home Acquired Pneumonia Patients. *J Korean Geriatr Soc*. 2013;17(4):213-8.
 - Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Inflammation in End-Stage Renal Disease Patients. *Ren Fail*. 2012;34(September 2011):155-9.
 - Kahraman C, Yümün G, Kahraman NK, Namdar ND, Cosgun S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetes mellitus patients with and without diabetic foot ulcer. *Eru J Med Sci*. 2014;1(1):8-13.
 - Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, Akcay a. B, Kurt M, Tanboga IH, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Clin Appl Thromb*. 2012;20(2):159-63.
 - Proctor MJ, Mcmillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(July):695-9.
 - Yavuzcan A, Çalar M, Üstün Y, Dilbaz S, Özdemir I, Yildiz E, et al. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekol Pol*. 2014;85(3):197-203.
 - Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-Density Lipoprotein Function Recent Advances. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1792-8.
 - Schaffer A, Verdoia M, Barbieri L, Aprami TM, Suryapranata H, Marino P, et al. High-Density Lipoproteins and Coronary Artery Disease : A Single-Center Cohort Study. *Angiology*. 2014;65(8):696-702.
 - Okyay GU, Salih İ, Er RE, Pa Ö, Deric Ü, Erten Y. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Evaluation of Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Ren Fail*. 2013;35 (September 2012):29-36.
 - Murphy AJ. High Density Lipoprotein : Assembly, Structure, Cargo, and Functions. *ISRN Physiol*. 2013;2013.
 - Tok D, Iscen S, Ozenc S. Neutrophil - lymphocyte ratio is associated with low high-density lipoprotein cholesterol in healthy young men. *SAGE Open Med*. 2014;2(X):2014-6.
 - Kaji H. High-Density Lipoproteins and the Immune System. *J Lipids*. 2013;2013:1-8.

