

**KORELASI ANTARA JUMLAH LEUKOSIT DENGAN LUARAN PASIEN
PENDERITA STROKE TROMBOTIK DALAM 24 JAM ONSET YANG
DINILAI DENGAN NIHSS DI RSUD. DR. SAIFUL ANWAR
MALANG**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Khalifah Lummi Wewang

NIM 145070101111017

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2017



**KORELASI ANTARA JUMLAH LEUKOSIT DENGAN LUARAN PASIEN
PENDERITA STROKE TROMBOTIK DALAM 24 JAM ONSET YANG
DINILAI DENGAN NIHSS DI RSUD. DR. SAIFUL ANWAR
MALANG**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Khalifah Lummi Wewang

NIM 145070101111017

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2017



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**KORELASI ANTARA JUMLAH LEUKOSIT DENGAN LUARAN PASIEN
PENDERITA STROKE TROMBOTIK DALAM 24 JAM ONSET YANG DINILAI
DENGAN NIHSS DI RSUD. DR. SAIFUL ANWAR**

MALANG

Oleh:

Khalifah Lummi Wewang

145070101111017

Telah diuji pada

Hari: Jumat

Tanggal: 8 Desember 2017

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

dr.Dian Sukma Hanggara, Sp.PK

NIP. 198504092009121003

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji III,

Dr. dr. Masrurroh Rahayu, M.Kes

NIP. 195909261984032003

dr. Dearisa Surya Yudhantara, Sp.KJ

NIP. 198601102009121003

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001



*Tugas Akhir ini saya persembahkan
untuk Mama dan Bapak saya, yang
senantiasa memberi kasih sayang
dan cintanya kepada saya.*

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Khalifah Lummi Wewang

NIM : 145070101111017

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 21 November 2017

Yang membuat pernyataan,

Khalifah Lummi Wewang

NIM. 145070101111017

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala, atas petunjuk dan karuniaNya serta limpahan rahmatNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan lancar dan tepat waktu. Tugas akhir yang berjudul "Korelasi antara Jumlah Leukosit dengan Luaran Pasien Penderita Stroke Trombotik dalam 24 Jam Onset yang Dinilai Dengan NIHSS di RSUD. Dr. Saiful Anwar Malang" ini merupakan salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terimakasih yang tak terhingga kepada:

- 1 Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes., dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan penulis kesempatan menuntut ilmu di di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
- 2 dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K) sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
- 3 Dr. dr. Masruroh Rahayu, M.Kes, selaku pembimbing satu, yang telah membimbing saya dengan sabar dalam mengerjakan Tugas Akhir ini, dan juga telah membentuk pola pikir saya terhadap dunia penelitian sehingga minat saya semakin meningkat untuk menjadi seorang peneliti
- 4 dr. Dearisa Surya Yudhantara, Sp.KJ, selaku pembimbing kedua yang santai tetapi solutif, dan senantiasa membantu saya dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini sehingga dapat selesai sesuai target.

5 Yang tercinta, Mama saya, Sakka Lalong Tangdilintin, ST. MM.Pub, dan Bapak saya, Ir. Muhammad Patahangi Wewang, juga adik saya adik Aisyah dan Nuun yang senantiasa memberikan dukungan dalam bentuk do'a, kasih sayang, dan motivasi kepada saya sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.

6 Untuk dr. Hari Purnomo, Sp.S (K), dan dr. Neila Raisa. selaku tim penelitian yang memiliki data primer pada penelitian ini, yang berkenan memberikan data tersebut kepada saya sehingga Tugas Akhir ini dapat terselesaikan dengan baik.

7 Kepada segenap tim pengelola Tugas Akhir FKUB khususnya dr. Elly Mayangsari, M.Biomed, dr. Yhusi Karina, M. Biomed serta mbak Betty Anggraeni Permatasari, SAP yang telah membantu saya dalam melengkapi administrasi Tugas Akhir.

8 Untuk sahabat saya, A. ST. Chaerunnisa, dan geng saya, Fastabiqul Khairat, ada niar, mba lia, hastin, iis, siska dan ociha yang selalu menemani dalam suka maupun duka selama masa pre-klinik.

9 Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 9 september 2017

Penulis

ABSTRAK

Wewang, Khalifah Lummi. 2017. **Korelasi Antara Jumlah Leukosit Dengan Luaran Pasien Penderita Stroke Trombotik dalam 24 jam Onset Yang dinilai Dengan NIHSS Di RSU. Dr. Saiful Anwar Malang.** Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Masruroh Rahayu, M.Kes, (2) dr. Dearisa Surya Yudhantara, Sp. KJ

Stroke merupakan kondisi pada otak yang kehilangan perfusi oksigen secara mendadak dan menyebabkan kerusakan saraf sesuai dengan bagian otak yang terganggu. Plak aterosklerosis yang ruptur dapat menyebabkan trombotik pada distal pembuluh darah sehingga perfusi oksigen menurun dan berdampak pada iskemia jaringan. Mikroglia, astrosit dan endotel yang mengalami iskemi akan mengeluarkan sitokin mediator inflamasi untuk mengaktifasi infiltrasi leukosit. Berdasarkan mekanisme tersebut, diduga bahwa leukosit memiliki peranan penting pada luaran klinis pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset yang dinilai dengan NIHSS. Penelitian ini menggunakan studi analitik observasional dengan menggunakan desain potong lintang (*cross sectional*). Penilaian skor NIHSS dan pengambilan sampel darah dilakukan dalam 1 jam pertama sejak pasien masuk rumah sakit (MRS). Hasil analisis menggunakan uji korelasi pearson diperoleh nilai signifikansi 0.309 ($p>0.05$) dengan koefisien korelasi pearson didapatkan (r) 0.192 (korelasi sangat lemah). Kesimpulan pada penelitian ini yaitu terdapat korelasi sangat lemah antara jumlah leukosit dengan luaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset dinilai dengan skor NIHSS.

Kata Kunci: Stroke Trombotik, Leukosit, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).

ABSTRACT

Wewang, Khalifah Lummi. 2017. **Correlation Between Leukocyte count with Outcome of Thrombotic Stroke Patients within 24 hours of Onset Assessed with NIHSS in dr. Saiful Anwar Hospital Malang.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Masruroh Rahayu, M.Kes, (2) dr. Dearisa Surya Yudhantara, M.Kes.

A stroke is a condition in the brain that loses oxygen perfusion suddenly and causes nerve damage in accordance with the part of the brain is disturbed. The ruptured atherosclerotic plaque may cause thrombosis in the distal blood vessels resulting in reduced oxygen perfusion and an impact on tissue ischemia. Microglia, astrocytes and endothelial ischemia secrete inflammatory cytokines to activate leukocyte infiltration. Based on these mechanisms, it is suspected that leukocytes play an important role in the patient's clinical outcome. This study aims to determine the correlation of leukocyte count with outcome of thrombotic stroke patients within 24 hours of onset assessed with NIHSS. This study used an observational analytic study using cross sectional design. Assessment of NIHSS scores and blood sampling were performed within the first hour of admission to hospital (MRS). The result of analysis using Pearson correlation test obtained value significance 0.309 ($p > 0.05$) with Pearson correlation coefficient obtained (r) 0.192 (very weak correlation). The conclusion in this study is that there is a very weak correlation between the leukocyte count and the outcome of thrombotic stroke patients within 24 hours of onset assessed by NIHSS score

Keyword: Thrombotic Stroke, Leukocyte, *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS).



DAFTAR ISI

Judul.....	i
Halaman Persetujuan.....	iii
Halaman Pengesahan.....	iv
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	v
Kata Pengantar.....	vi
Abstrak.....	vii
Abstract.....	ix
Daftar Isi.....	x
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Stroke.....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Epidemiologi.....	7
2.1.3 Faktor Risiko.....	8
2.1.3.1 Faktor Risiko Dapat Dimodifikasi.....	8
2.1.3.2 Faktor Risiko Tidak Dapat Dimodifikasi.....	11
2.1.4 Klasifikasi.....	12
2.1.4.1 Stroke Hemoragik.....	12
2.1.4.2 Stroke Iskemik.....	13
2.1.5 Klasifikasi Berdasarkan Penyebab.....	13
2.1.5.1 Stroke Trombotik.....	13
2.1.5.2 Stroke Embolik.....	14
2.1.6 Patofisiologi Stroke Trombotik.....	14
2.1.7 Manifestasi Klinis.....	16
2.1.8 Pemeriksaan Penunjang Diagnostik.....	17
2.2 Leukosit.....	18
2.2.1 Definisi.....	18
2.2.2 Peran Leukosit Dalam Proses Iskemi Jaringan Otak.....	18
2.3 NIHSS.....	19



2.4 Kerangka Teori	21
BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	22
3.1 Kerangka Konsep	22
3.2 Hipotesis Penelitian	23
BAB 4. METODE PENELITIAN	24
4.1 Desain Penelitian	24
4.2 Sampel Penelitian	24
4.3 Waktu Dan Tempat Penelitian	24
4.4 Variabel Penelitian	25
4.4.1 Variabel Bebas	25
4.4.2 Variabel Tergantung	25
4.4.3 Variabel Perancu	25
4.5 Definisi Operasional	25
4.6 Alat Dan Bahan Penelitian	26
4.6.1 Alat Dan Bahan Pengambilan Sampel Darah Vena	27
4.6.2 Alat Dan Bahan Untuk Hitung Jumlah Leukosit	27
4.6.3 Alat Dan Bahan Untuk Penilaian NIHSS	27
4.7 Metode Pengumpulan Data	27
4.7.1 Metode Pengambilan Sampel Darah Vena	28
4.7.2 Metode Hitung Jumlah Leukosit	28
4.7.3 Metode Penilaian NIHSS	28
4.8 Pengolahan Data	28
4.9 Alur Penelitian	29
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	30
5.1 Karakteristik Pasien	30
5.2 Analisis Analisis Hubungan Usia Dan Jenis Kelamin Terhadap Derajat Defisit Neurologis Skor NIHSS	32
5.3 Korelasi Jumlah Leukosit Dengan Skor NIHSS	32
BAB 6. PEMBAHASAN	33
6.1 Prevalensi Pasien Stroke Trombosis	33
6.2 Hubungan Leukosit Berkorelasi Lemah Dengan Skor NIHSS	35
6.3 Keterbatasan Penelitian	39
BAB 7. PENUTUP	40
7.1 Kesimpulan	40
7.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	40
LAMPIRAN	40

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1	Metode dan Instruksi Penilaian NIHSS.....	21
Tabel 5.1	Karakteristik Pasien	30
Tabel 5.2	Hasil Uji Chi Square Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Derajat Skor NIHSS.....	32
Tabel 5.3	Hasil Uji Chi Square Hubungan Kategori Leukosit dengan Derajat Skor NIHSS	33



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.2 Kerangka Teori Penelitian	21
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	22
Gambar 4.2 Diagram Alur Penelitian	29
Gambar 5.1 Kategori Leukosit dengan Hasil Penilaian Skor NIHSS	31
Gambar 5.2 Kategori Usia dengan Hasil Penilaian Skor NIHSS	31
Gambar 5.3 Jenis kelamin dengan Hasil Penilaian Skor NIHSS	31

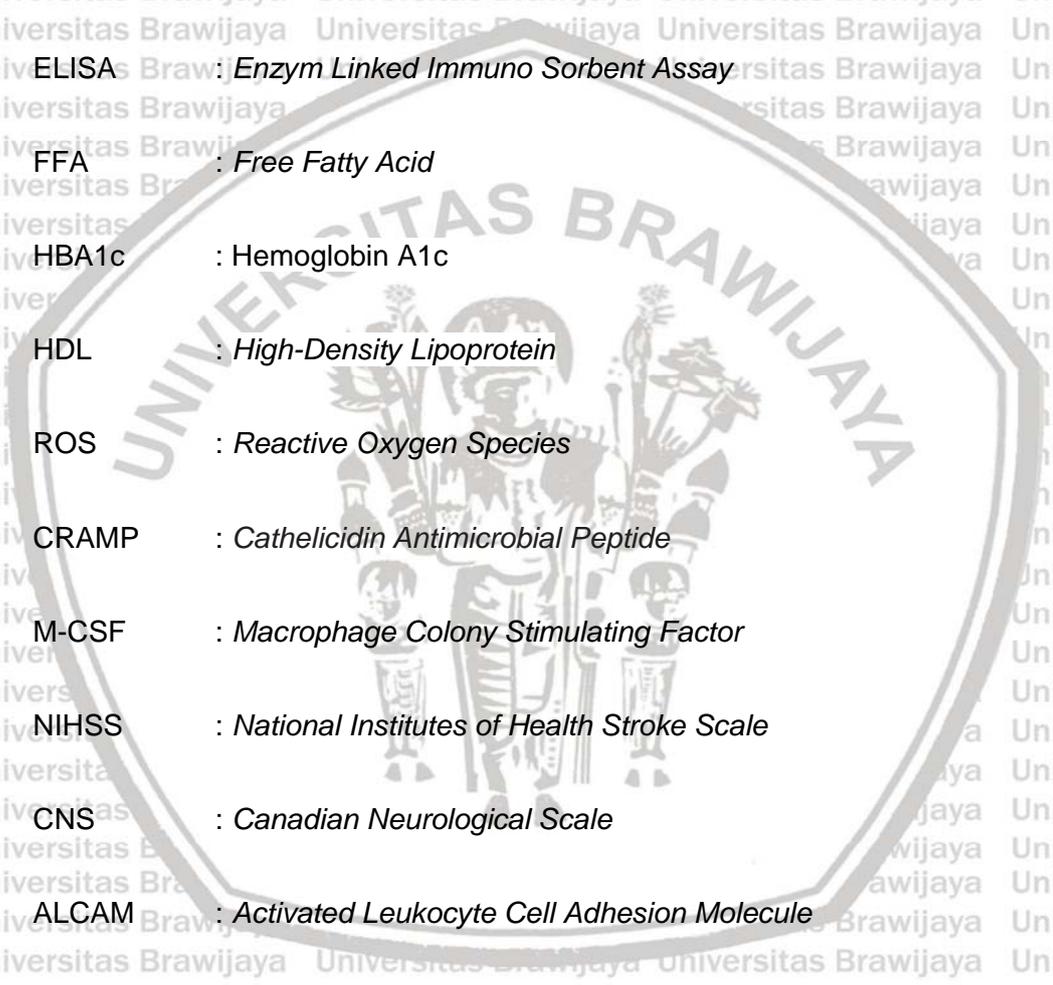


DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Analisis SPSS
Lampiran 2 Surat Laik Etik.....
Lampiran 3 Tabel Penilaian NIHSS.....



DAFTAR SINGKATAN



DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDTA	: <i>Asam Etilen Diamin Tetra Asetat</i>
ELISA	: <i>Enzym Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
HBA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
CRAMP	: <i>Cathelicidin Antimicrobial Peptide</i>
M-CSF	: <i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
CNS	: <i>Canadian Neurological Scale</i>
ALCAM	: <i>Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule</i>
GFAP	: <i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
TIA	: <i>Transiet Ischemic Attacks</i>
CBF	: <i>Cerebral blood flow</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>





ICAM-1 : *Intracellular cell adhesion molecule-1*

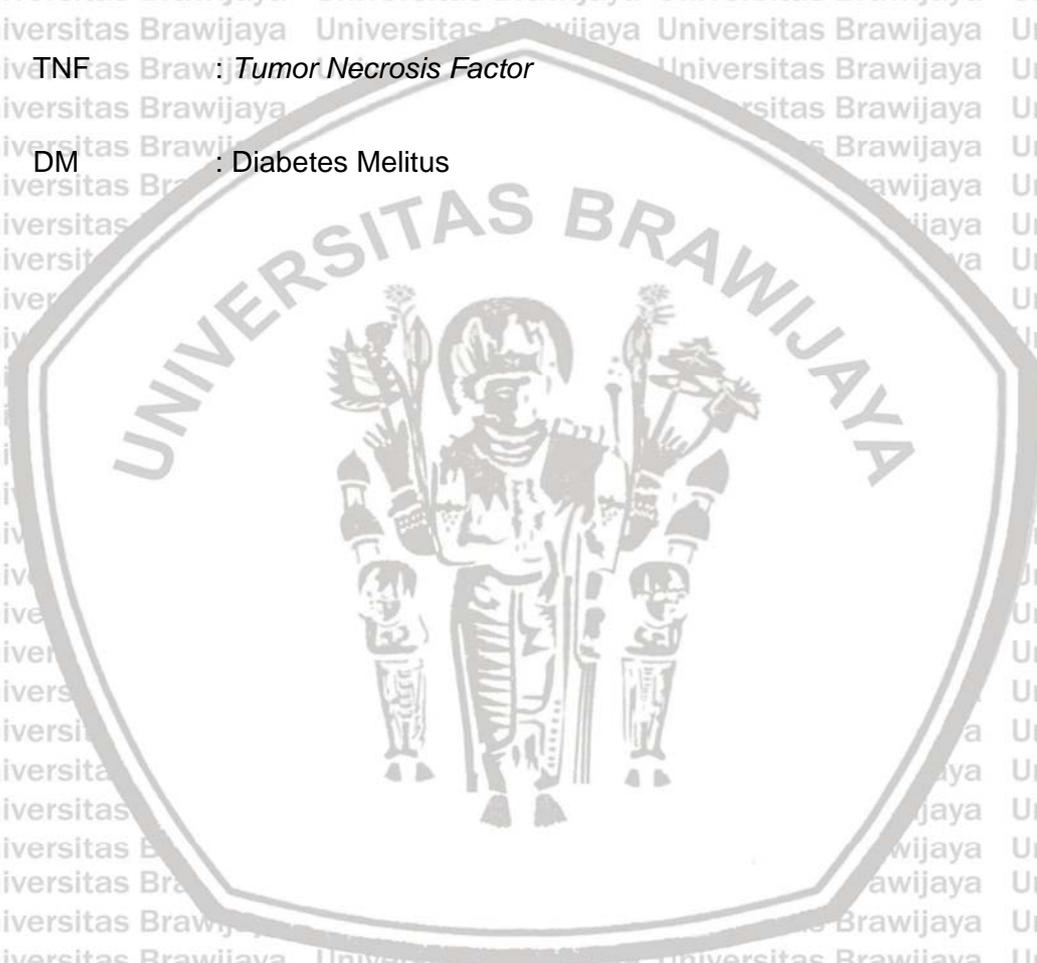
ADL : *Activity daily living*

IL : *Interleukin*

NO : *Nitrit Oxide*

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

DM : *Diabetes Melitus*



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Stroke adalah sindroma klinis yang berkembang cepat akibat gangguan otak fokal maupun global dengan gejala – gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa ada penyebab lain yang jelas selain kelainan vascular (WHO, 2006). Definisi lain yaitu kondisi pada otak yang kehilangan perfusi oksigen secara mendadak dan menyebabkan kerusakan saraf sesuai dengan bagian otak yang terganggu (Wong, 2008).

Stroke secara luas diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan hemoragik.

Stroke iskemik disebabkan karena gangguan aliran oksigen dan nutrisi ke sel-sel otak oleh karena adanya thrombus (stroke trombotik) atau emboli. Sedangkan stroke hemoragik intraserebral dan subarakhnoid disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah kranial (Smith *et al.*, 2005). Sebagian besar stroke sisanya adalah stroke hemoragik (Irfan, 2010).

Pada tahun 2010 angka kejadian stroke di dunia mencapai 33 juta kasus, 16,9 juta diantaranya merupakan kasus baru. Diketahui dalam lima tahun terakhir sekitar 15,4% penderita stroke meninggal dunia dari total populasi di dunia, dan 42,9% merupakan stroke iskemik. Di Indonesia jumlah penderita stroke pada tahun 2013 sebanyak 1.236.825 kasus, dan di Jawa Timur terdapat sekitar 190.449 kasus (Riskesdas, 2013).

Stroke merupakan penyebab kematian nomor 2 setelah penyakit jantung koroner dan penyebab kecacatan utama diseluruh dunia. Diperkirakan dari

500.000 pasien stroke, sepertiganya dapat pulih kembali, dan sisanya mengalami gangguan fungsional dari ringan hingga berat (Misbach, 2011). Selain itu, dampak lain dari stroke adalah menurunnya produktivitas kerja dan biaya perawatan yang tinggi (Truelsen *et al.*, 2006).

Penyebab stroke trombotik adalah adanya trombus yang disebabkan oleh pembentukan plak aterosklerosis di pembuluh darah otak. Lokasi terseringnya adalah di aorta, a. coronaria, a. carotis communis, dan a. basilar. Dalam proses pembentukan plak tersebut, leukosit diketahui sebagai mediator proses inflamasi dan komponen leukosit yang berperan aktif dalam patogenesis terjadinya aterosklerosis adalah netrofil (Wu *et al.*, 2013). Netrofil dapat menginisiasi pembentukan plak aterosklerosis dengan meningkatkan infiltrasi dari sel monosit, memproduksi *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yang teroksidasi. Netrofil juga mengeluarkan enzim yang dapat mendegradasi pelindung fibrosa sehingga terbentuk trombus dan berakhir pada iskemia pembuluh darah otak (Arai, 2011).

Aterosklerosis secara umum dideskripsikan sebagai pengerasan dan penebalan arteri, yang dicirikan oleh adanya proses kalsifikasi pada tunika media. Inisial lesi aterosklerosis dimulai dari adanya *fatty streaks*, yaitu kumpulan lemak intraseluler (kolesterol) yang terdapat di makrofag maupun sel otot polos, yang dapat terjadi sejak masa remaja.

Proses diawali dari berubahnya kolesterol LDL (k-LDL) menjadi lebih aterogenik setelah proses oksidasi dan berubah menjadi LDL yang teroksidasi (Ox-LDL). Netrofil dipercaya sebagai sel yang dapat menginduksi pembentukan ox-LDL tersebut dengan mengeluarkan berbagai macam sitokin salah satunya yaitu ROS (*Reactive Oxygen Species*). Ox-LDL yang aterogenik tersebut kemudian akan terus berkembang dan berubah menjadi bersifat sitotoksik

proinflamasi, kemotaktik dan proaterogenik. Stimuli inflamasi tersebut dianggap sebagai suatu sinyal kerusakan endotel oleh platelet sehingga akan mengeluarkan sitokin CCL5 yang akan berikatan pada reseptor CCR5 pada netrofil sehingga menginduksi netrofil untuk mensekresi yang berperan dalam perekrutan monosit.

Monosit selanjutnya berubah menjadi makrofag oleh *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang kemudian akan menangkap Ox LDL dan berubah menjadi sel busa (*foam cell*). Sel busa tersebut akan menjadi *fatty streak* (prekursor plak aterosklerosis) dan mempunyai dinding pelindung fibrosa. Plak ini kemudian akan menginvasi dan menyebar ke dalam tunika media pembuluh darah, sehingga pembuluh darah akan menebal dan terjadi penyempitan lumen (Sharp, 2016).

Netrofil memproduksi enzim proteolitik salah satunya yaitu MMPs (*Matrix metalloproteinase*). Enzim tersebut akan mendegradasi pelindung fibrosa yang rapuh kemudian menyebabkan ruptur dan terbentuk trombus. Trombus tersebut kemudian menginduksi perlekatan platelet dan eritrosit sebagai salah satu respon dari kerusakan jaringan. Trombus akan menutupi arteri sehingga menurunkan aliran darah di serebral dan bila ini berlangsung lama dapat mengakibatkan iskemia di jaringan sekitar lokasi trombus (Fagan, 2008).

Mikroglia, astrosit dan endotel yang mengalami iskemi akan mengeluarkan sitokin mediator inflamasi untuk mengaktifasi infiltrasi leukosit. Proses tersebut dimulai dari adhesi pada pembuluh darah yang trombus, melepaskan sitokin proinflamasi, enzim proteolitik, hingga akhirnya berakumulasi pada lokasi trombus sehingga menyebabkan infark jaringan otak yang lebih luas. Oleh sebab itu, stroke yang tidak tertangani dalam 6 jam setelah onset dapat mempengaruhi tingkat keparahan stroke. Daerah otak yang mengalami iskemia dapat mencetuskan

berbagai proses seluler yang saling berkaitan. Akhir dari proses tersebut adalah kematian sel saraf yang mengakibatkan kerusakan jaringan otak yang menetap sehingga terjadi defisit neurologis yang permanen (Fagan, 2008).

Luaran penderita stroke trombotik tergantung pada letak, volume dan kecepatan penatalaksanaan awal pada penderita. Kompleksitas dari faktor-faktor tersebut menyebabkan kesulitan dalam memprediksi prognosis ataupun keluaran dari pasien-pasien stroke (Azzimondi, 1996). Oleh karena itu, diperlukan suatu metode untuk mendeteksi sedini mungkin luaran dari pasien stroke (Counsell *et al.*, 2003).

Salah satu alat ukur untuk menilai defisit neurologis stroke yaitu NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*). Beberapa jurnal menyebutkan bahwa NIHSS lebih unggul dalam menilai derajat defisit neurologis daripada alat ukur yang lain. Pada konsensus *National Stroke Association*, Jensen *et al.* (2006), menganjurkan menggunakan NIHSS dibandingkan dengan *Canadian Neurological Scale* (CNS), *Scandinavian Stroke Scale* dan *Orgogozo Scale* untuk menilai derajat defisit neurologis.

Disuatu studi pada ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities study*), menyebutkan bahwa terdapat hubungan peningkatan jumlah leukosit dengan prognosis pasien stroke trombotik (Lee *et al.*, 2001). Selain itu, beberapa studi menyebutkan bahwa rasio netrofil-limfosit sebagai salah satu parameter inflamasi dapat dijadikan sebagai faktor independen untuk memprediksi angka kematian dan prognosis dari beberapa penyakit neurologi dan kardiovaskular (Arai, 2011).

Hal ini diperkuat dengan adanya penelitian yang menyatakan bahwa ada hubungan antara konsentrasi *Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule*

(ALCAM) yang berperan selama proses neuroinflamasi dengan prognosis mortalitas dari pasien stroke iskemik akut (Smedbakken *et al.*, 2011). Sebaliknya, pada penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara jumlah leukosit yang tinggi dengan prognosis pasien. Perburukan stroke iskemik dapat meningkat karena adanya faktor-faktor risiko lain seperti hipertensi, hiperglikemia dan dislipidemia (Iranmanesh *et al.*, 2014). Berdasarkan uraian diatas, hubungan antara jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik masih kontroversial, untuk itu perlu dilakukan suatu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan peningkatan jumlah leukosit dengan luaran pasien penderita stroke trombotik dalam 24 jam onset yang dinilai dengan NIHSS.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik dinilai dengan NIHSS ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui korelasi jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset yang dinilai dengan NIHSS

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata skor NIHSS pada pasien dengan leukosit normal
2. Mengetahui rerata skor NIHSS pada pasien dengan leukositosis

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diambil dari hasil penelitian ini antara lain :

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Menghasilkan karya ilmiah yang dapat dijadikan sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

2. Menambah informasi ilmiah mengenai hubungan leukosit dengan luaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan manfaat klinis berupa mengetahui luaran pasien stroke trombotik 24 jam onset dengan mengukur jumlah leukosit.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

2.1.1 Definisi

Stroke adalah sindroma klinis yang berkembang cepat akibat gangguan otak fokal maupun global dengan gejala – gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa ada penyebab lain yang jelas selain kelainan vascular (WHO, 2006). Stroke juga didefinisikan sebagai suatu bentuk penyakit kardiovaskular yang mempengaruhi aliran darah ke otak baik dengan membentuk sebuah sumbatan atau dengan proses ruptur pembuluh darah sehingga terjadi perdarahan (Adams *et al.*, 2005).

Agar dapat berfungsi dengan baik, sel saraf pada otak harus terus menerima aliran darah yang mengangkut oksigen dan glukosa. Ketika aliran darah tersebut terganggu, maka daerah otak yang mengalami hipoperfusi akan mengalami penurunan fungsi sementara. Jika terus berlanjut maka akan mengakibatkan kerusakan sel-sel otak yang permanen. Sel-sel yang bertugas untuk menjalankan fungsi fisiologis tubuh akan mengalami gangguan. Manifestasi klinis yang dirasakan oleh pasien akan ditentukan oleh daerah otak yang mengalami kerusakan (Adams *et al.*, 2005).

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan data dari WHO, sekitar 15 juta penduduk dunia menderita stroke setiap tahun, 5 juta diantaranya meninggal dan sisanya mengalami

kecacatan permanen. Di Amerika Serikat, stroke menduduki peringkat ketiga sebagai penyakit yang menyebabkan kematian. Lebih dari 795.000 penduduk menderita stroke dan 610.000 diantaranya adalah kasus baru. Sekitar 4 juta pasien stroke dari seluruh kasus dalam 5 tahun terakhir mengalami paralisis dan disabilitas (WHO, 2006).

Mengetahui tanda dan gejala stroke lebih dini dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas stroke. Suatu survey pada tahun 2005 menunjukkan bahwa 93% koresponden yang merupakan pasien stroke mengenali gejala stroke hanya dari kondisi mati rasa yang mereka alami, dan hanya 38% yang dapat mengenali semua gejala utama pada stroke. Pasien yang segera mendapatkan penanganan stroke dalam 3 jam pertama setelah mengalami serangan akut akan mengalami penundaan onset disabilitas beberapa bulan dibandingkan dengan yang terlambat mendapatkan penanganan (CDC, 2014).

Sebuah penelitian dilakukan di 28 Rumah Sakit seluruh Indonesia menyatakan bahwa laki-laki lebih banyak menderita stroke daripada perempuan. Persentase penderita menurut usia didapatkan 45-64 tahun berjumlah 54,2%, dibawah 45 tahun cukup banyak yaitu 11,8%, dan diatas usia 65 tahun sekitar 33,5% (Misbach, 2007).

2.1.3 Faktor resiko

Sebagai penyakit yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas tinggi, stroke memiliki banyak faktor resiko, beberapa diantaranya dapat dimodifikasi sehingga masyarakat dapat sejak dini mencegah serangan stroke. Faktor resiko utama penyebab stroke adalah hipertensi, penyakit jantung, dan diabetes mellitus. Pada awal perjalanan penyakit-penyakit tersebut tidak menimbulkan gejala sama

sekali sehingga diperlukan deteksi dini guna mencegah komplikasi serangan stroke (Adams *et al.*, 2005).

2.1.3.1 Faktor yang dapat dimodifikasi

- Tekanan darah tinggi. Peningkatan tekanan darah dalam jangka waktu lama menyebabkan dinding pembuluh darah lebih rentan untuk menebal, menyempit karena proses aterosklerosis, atau ruptur karena mikroaneurisma. Tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg sudah termasuk kategori abnormal sehingga harus segera ditangani oleh dokter untuk mendapatkan terapi (Adams *et al.*, 2005).
- Penyakit jantung. Terdapat 2 jalur utama penyakit jantung dapat menyebabkan stroke. Pertama, karena kerusakan pada organ jantung, contohnya adalah infark jantung. *Clots* yang terbentuk dapat membentuk emboli dan mengikuti aliran darah menuju otak, menyebabkan stroke kardioemboli. Jalur kedua yaitu melalui proses aterosklerosis pada arteri coronaria. Jika pada arteri tersebut terdapat penyumbatan, maka aliran darah yang akan menuju seluruh tubuh terkhusus pada otak juga dapat terganggu (Adams *et al.*, 2005).
- Merokok. Sebuah studi di Massachusetts mengatakan bahwa laki-laki yang mengkonsumsi lebih dari 40 batang rokok perhari 2 kali lebih beresiko terkena stroke daripada yang mengkonsumsi hanya 10 batang perhari. Merokok menyebabkan stroke dengan cara berkontribusi dalam pembentukan plak aterosklerosis. Zat yang terdapat pada rokok dapat menginduksi pembentukan clot sehingga berakhir pada penyumbatan pembuluh darah (trombus) (Adams *et al.*, 2005).

- Diabetes. Penderita diabetes yang sudah cukup lama beresiko mengalami komplikasi berupa aterosklerosis sehingga dapat menyebabkan stroke iskemik pada otak (Adams *et al.*, 2005).
- Kolesterol. Studi menunjukkan terdapat hubungan antara kadar lipoprotein yang tinggi dengan proses aterosklerosis pada pembuluh darah otak (Adams *et al.*, 2005).
- Obesitas. Indeks Massa Tubuh (IMT) >25 dan aktifitas yang kurang dapat menjadi faktor resiko stroke karena dapat meningkatkan angka kejadian penyakit hipertensi, penyakit jantung dan diabetes (Adams *et al.*, 2005).
- Riwayat *Transient Ischemic Attacks* (TIAs). Penelitian menunjukkan bahwa “mini stroke” ini sebagai faktor yang paling *reliable* sebagai peringatan akan terjadinya stroke. Diantara 10-50% stroke diawali dengan serangan TIAs. Selain itu TIAs juga dianggap sebagai indikator terjadinya penyakit jantung koroner (Adams *et al.*, 2005).
- Alkohol. Mengonsumsi alkohol dalam jumlah yang banyak secara terus-menerus dapat meningkatkan resiko terjadinya stroke. Sebuah penelitian mengatakan bahwa individu yang mengonsumsi alkohol >12 g per hari memiliki resiko lebih rendah jika dibandingkan dengan individu yang mengonsumsi 12-24 g per hari (Hankey *et al.*, 2006).

2.1.3.2 Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

- Usia. Resiko terjadinya stroke meningkat secara signifikan pada usia diatas 55 tahun. Setiap tahun, 1% serangan stroke terjadi pada usia 65-74 tahun

dan 5-8% pada usia tersebut mengalami TIAs (*Transiet Ischemic Attacks*)

(Adams, 2005).

- Garis keturunan. Terjadinya stroke lebih tinggi pada orang yang mempunyai riwayat keluarga dengan serangan stroke. Hal ini juga dipengaruhi oleh faktor herediter dan gaya hidup seperti pola makan dan kebiasaan berolahraga (Adams *et al.*, 2005).
- Jenis kelamin. Penelitian menunjukkan bahwa pria lebih banyak terkena stroke daripada wanita, yaitu mencapai kisaran 1,25 kali lebih tinggi. Akan tetapi, angka mortalitas lebih tinggi pada wanita. Hal ini disebabkan pria umumnya terkena serangan stroke pada usia muda. Sedangkan, para wanita justru sebaliknya, yaitu saat usianya sudah tinggi (tua) (Wiwit, 2010).
- Kelainan pembuluh darah. Kelainan ini menyebabkan sekitar 20% dari total seluruh kejadian stroke, disebabkan oleh kondisi ketika salah satu bilik jantung bagian atas berdetak tidak sinkron dengan jantung sehingga terjadi penggumpalan darah yang menyebabkan sumbatan pembuluh darah. Gumpalan darah tersebut akan terbawa sampai ke pembuluh darah otak dan menyebabkan stroke. Kelainan pembuluh darah ini dapat dikontrol dengan obat atau operasi (Wiwit, 2010).

2.1.4 Klasifikasi

Stroke secara luas diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan hemoragik.

Stroke iskemik disebabkan karena gangguan aliran oksigen dan nutrisi ke sel-sel otak oleh karena adanya trombus (stroke trombotik) atau emboli. Sedangkan stroke hemoragik intraserebral dan subaraknoid disebabkan oleh pecahnya

pembuluh darah kranial (Smith *et al.*, 2005). Sebagian besar stroke ±80% merupakan stroke iskemik dan ±20% sisanya adalah stroke hemoragik (Irfan, 2010).

2.1.4.1 Stroke Hemoragik

Penyebab tersering stroke hemoragik adalah pecahnya mikroaneurisma akibat hipertensi kronik yang tidak terkontrol. Kondisi tersebut dapat menjadi penyebab terjadinya perdarahan intraserebral atau perdarahan subarachnoid. Selain itu, perubahan hemostasis (penggunaan trombolisis, anti agregasi platelet, antikoagulan, *bleeding diathesis*), infeksi, tumor dan trombosis vena serebri juga dapat mencetuskan serangan stroke hemoragik. Stroke hemoragik lebih sering menyebabkan kematian atau disabilitas mayor dibandingkan dengan stroke iskemik walaupun insidensinya lebih rendah dibandingkan stroke iskemik. Hal ini mungkin diakibatkan oleh efek massa dan edema otak yang menyertai dapat menekan jaringan otak disekitarnya sehingga terjadi disfungsi otak yang berat dan peningkatan tekanan intrakranial sehingga menimbulkan herniasi otak yang berakibat fatal (Adams, 2005).

2.1.4.2 Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebabkan oleh aterotrombosis atau emboli, yang mengakibatkan aliran darah otak atau *Cerebral Blood Flow* (CBF) terganggu. Nilai normal CBF adalah 50–60 ml/100 mg/menit. Iskemik terjadi jika CBF < 30 ml/100mg/menit. Jika CBF turun sampai < 10 ml/mg/menit, homeostasis gagal dipertahankan sehingga terjadi influks kalsium secara cepat. Konsentrasi kalsium yang tinggi didalam sel berakibat pada aktivasi enzim proteolitik, dan proses berantai eksitotoksik hingga pada akhirnya kematian neuron. Reperfusi yang

terjadi kemudian dapat menyebabkan pelepasan radikal bebas yang akan menambah kematian sel. Reperfusi juga menyebabkan transformasi perdarahan dari jaringan infark yang mati. Jika gangguan CBF masih antara 15–30 ml/100mg/menit, keadaan iskemik dapat dipulihkan jika terapi dilakukan sejak awal (Wibowo *et al.*, 2001).

2.1.5 Klasifikasi Stroke Iskemik Berdasarkan Penyebabnya

2.1.5.1 Stroke Trombotik

Stroke trombotik disebabkan karena pembentukan trombus (*clot*) yang dapat menutup aliran darah pada arteri. Stroke ini berkaitan dengan lesi aterosklerotik sehingga berdampak pada penyempitan lumen pembuluh darah. Lokasi trombus tersering pada a.karotis interna, a. serebri media, a. vertebralis dan a.basilaris. Stroke trombotik pembuluh darah besar dengan aliran lambat biasanya terjadi saat tidur, saat pasien relatif mengalami dehidrasi dan dinamika sirkulasi menurun. Pelannya aliran darah parsial adalah defisit perfusi yang dapat terjadi pada reduksi mendadak curah jantung atau tekanan darah sistemik. Agar dapat melewati lesi stenotik intra-arteri, aliran darah yang mungkin bergantung pada tekanan intravaskular yang tinggi. Penurunan mendadak tekanan darah tersebut dapat menyebabkan penurunan generalisata CBF, iskemia otak, dan stroke (Hartwig, 2006)

2.1.5.2 Stroke embolik

Stroke embolik dapat berasal dari embolisasi arteri pada sirkulasi darah otak. Sumber emboli tersering yaitu dari bahan trombotik yang terbentuk di dinding rongga jantung, katup mitralis dan arteri besar yang mengalami ulserasi karena aterosklerosis. Bahan trombotik yang diketahui dapat menimbulkan embolisasi

adalah plak aterosklerosis yang terlepas, lemak, gelembung udara, tumor atau benda asing. Cabang superfisial dari arteri serebri dan arteri cerebellar menjadi lokasi paling umum target emboli karena diameter pembuluh darah yang kecil. Emboli yang berasal dari jantung biasanya mencapai otak melalui arteri koronaria atau vertebralis. Dengan demikian, gejala klinis yang ditimbulkan tergantung pada sirkulasi yang tersumbat sesuai dengan percabangan arteri tersebut. Stroke embolik biasanya terjadi secara mendadak dengan efek maksimum sejak awitan penyakit (Hartwig, 2006)

2.1.6 Patofisiologi Stroke Trombotik

2.1.6.1 Pembentukan plak aterotrombotik

Aterosklerosis, secara umum dideskripsikan sebagai pengerasan dan penebalan arteri, yang dicirikan oleh adanya proses kalsifikasi pada tunica media. Inisial lesi aterosklerosis dimulai dari adanya *fatty streaks*, yaitu kumpulan lemak intraseluler (kolesterol) yang terdapat di makrofag maupun sel otot polos, yang dapat terjadi sejak masa remaja (Sharp FR, 2016).

Proses diawali dari berubahnya kolesterol LDL (k-LDL) menjadi lebih aterogenik setelah proses oksidasi dan berubah menjadi LDL yang teroksidasi (Ox-LDL). Netrofil dipercaya sebagai sel yang dapat menginduksi pembentukan ox LDL tersebut dengan mengeluarkan berbagai macam sitokin salah satunya yaitu ROS (*Reactive Oxygen Species*). Ox-LDL yang aterogenik tersebut kemudian akan terus berkembang dan berubah menjadi bersifat sitotoksik proinflamasi, kemotaktik dan proaterogenik. Stimuli inflamasi tersebut dianggap sebagai suatu sinyal kerusakan endotel oleh platelet sehingga akan mengeluarkan sitokin CCL5 yang akan berikatan pada reseptor CCR5 pada netrofil sehingga

menginduksi netrofil untuk mensekresi CRAMP (*Cathelicidin Antimicrobial Peptide*) yang berperan dalam perekrutan monosit. Monosit selanjutnya berubah menjadi makrofag oleh *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF) yang kemudian akan menangkap Ox LDL dan berubah menjadi sel busa (*foam cell*). *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) yang dihasilkan sel pembuluh darah, makrofag dan trombosit dan leukosit akan mempengaruhi migrasi dan proliferasi sel otot polos dari tunika media ke intima. sel otot polos dengan matriks ekstraseluler akan membentuk kapsul fibrosa yang akan melokalisasi plak lipid dengan aliran darah. kemudian plak tersebut akan mengalami nekrosis dan terjadi kalsifikasi. Plak akan menginvasi dan menyebar kedalam tunika media dinding pembuluh darah sehingga terjadi penebalan dinding dan penyempitan lumen (Sharp, 2016).

Perubahan struktur tersebut dideteksi sebagai suatu kerusakan endotel pembuluh darah menyebabkan aktivasi leukosit proinflamasi dan platelet. Netrofil diketahui sebagai komponen leukosit yang menginisiasi degradasi plak melalui enzim proteolitik MMPs (*Matrix Metalloproteinase*). Enzim tersebut akan mendegradasi kapsul fibrosa yang rapuh dan menyebabkan ruptur dan terbentuk plak aterotrombotik. Selain leukosit, platelet akan mengalami adhesi, aktivasi, dan agregasi membentuk coagulation cascade sehingga terbentuk trombus. pembentukan trombus oleh platelet akan menyebabkan penutupan aliran darah dan hipoksia jaringan. Berkurangnya asupan oksigen mengakibatkan apoptosis sel pada otak. Jika keadaan tersebut dibiarkan lebih lanjut maka akan berakhir pada nekrosis jaringan dan secara klinis menyebabkan defisit neurologis focal. (Sharp, 2016).

2.1.7 Manifestasi Klinis

Gambaran klinis yang dapat timbul karena stroke trombotik bergantung pada tingkat keparahan stroke dan lokasi pembuluh darah yang mengalami gangguan perfusi.

- **Arteri Cerebri Anterior**

Gejala primer adalah kebingungan. Klinis yang lain yaitu hemiparesis kontralateral dengan kelumpuhan tungkai lebih menonjol, gangguan mental, gangguan sensoris pada tungkai yang lumpuh, kesulitan dalam berkemih dan defekasi, kejang, dan refleks patologis mencekram positif (disfungsi lobus frontalis) (Black & Hawks, 2005).

- **Arteri Cerebri Media**

Hemisensoris dan kehilangan kemampuan berbahasa (afasia). Jika lokasi iskemik berada di pangkal arteri maka kelumpuhan yang terjadi semakin ringan (Black & Hawks, 2005).

- **Arteri Karotis Interna**

Gejala pada umumnya unilateral. Kehilangan visus secara mendadak (amaurosis fugaks), ketidakmampuan untuk berbicara atau mengerti bahasa lisan (disfasia), dan kelumpuhan pada sisi tubuh yang berlawanan (hemiparesis kontralateral) serta dapat disertai sindrom Horner sesuai dengan sisi sumbatan (Black & Hawks, 2005).

- **Arteri Serebri Posterior**

Gejala lobus otak tengah atau talamus. Koma, hemiparesis kontralateral, ketidakmampuan membaca (aleksia), dan kelumpuhan saraf kranialis ketiga (Black & Hawks, 2005).

- Sistem Vertebralis

Sirkulasi posterior, manifestasi biasanya bilateral. Kelompok ekstremitas, meningkatnya refleks tendon, gangguan koordinasi gerakan tubuh, tremor, vertigo, disfagia, gangguan motoris lidah (diastria), penurunan kesadaran, diplopia, nistagmus, hemianopia homonim, dan gangguan pendengaran (Aminoff *et al.*, 2015).

2.1.8 Pemeriksaan Penunjang Diagnostik

Pasien dengan gejala klinis yang diduga stroke harus menjalani pemeriksaan CT-Scan atau MRI tanpa kontras. Diagnosis stroke trombotik ditegakkan bila temuan klinis tidak menunjukkan migrain, hipoglikemia, ensefalitis atau perdarahan subarakhnoid dan CT-Scan tidak menunjukkan perdarahan, tumor, serta infeksi lokal. Pemeriksaan penunjang berfungsi untuk membedakan antara stroke iskemik dan stroke hemoragik, juga untuk identifikasi dugaan adanya efek tumor atau massa. Pada stroke trombotik didapatkan gambaran hipodens pada hasil CT-Scan, digunakan untuk membedakan dengan stroke hemoragik fase akut yang menunjukkan hasil hiperdens (Lumbantobing, 2001).

2.2 Leukosit

2.2.1 Definisi

Leukosit adalah komponen sel darah yang mempunyai inti. Secara umum terdiri atas 2 golongan utama yaitu granular dan agranular. Leukosit granular mengandung granula spesifik dalam sitoplasmanya dan dalam bentuk yang bervariasi. leukosit jenis ini terbagi atas 3 macam yaitu netrofil basofil dan eosinofil. sebaliknya, leukosit agranular mempunyai sitoplasma yang tampak homogen, dan intinya berbentuk bulat atau bentuk seperti ginjal. Terdapat 2 jenis leukosit

agranular yaitu limfosit yang terdiri dari sel-sel kecil dengan sitoplasma sedikit, dan monosit terdiri atas sel-sel yang besar dan mengandung sitoplasma lebih banyak (Effendi, 2003).

Leukosit mempunyai peran dalam sistem pertahanan seluler dan humoral untuk melawan benda asing yang masuk ke dalam tubuh manusia termasuk bakteri penyebab infeksi. Leukosit dapat melakukan gerakan amoeboid dan melalui diapedesis leukosit dapat meninggalkan kapiler dengan menerobos diantara sel-sel endotel kemudian migrasi ke jaringan yang terkena kerusakan.

Selain itu, leukosit juga berfungsi mencegah kerusakan pembuluh darah dari pembentukan trombus yang dapat menyebabkan iskemik. Sel yang memegang peranan fungsi tersebut adalah basofil yang mampu menghasilkan heparin sebagai zat anti koagulasi (Effendi, 2003)

Rata-rata jumlah leukosit dalam sirkulasi darah manusia normal adalah 4.000-11.000/mm³. Jika jumlah leukosit lebih dari 11.000/ mm³ disebut leukositosis dan bila kurang dari 4.000/ mm³ disebut leukopenia. Penurunan jumlah leukosit dipengaruhi oleh kondisi seperti kemoterapi, radioterapi, infeksi virus, dan penyakit leukimia atau *myelodisplastic syndrome*. Sedangkan pada peningkatan leukosit dapat ditemukan pada kondisi inflamasi, infeksi, dan gangguan stress (Medscape, 2015).

2.2.2 Peran Leukosit Pada Proses Iskemia Jaringan Otak

Infiltrasi leukosit menginisiasi proses iskemia jaringan otak terjadi melalui beberapa proses yang berbeda. Pertama, adesi leukosit pada endotel dapat menurunkan aliran eritrosit pada pembuluh darah kecil menyebabkan *no-reflow phenomenon* dan kerusakan pada otak. Aktivasi leukosit pada permukaan endotel juga mengeluarkan enzim protease, gelatinase, kolagenase dan *reactive oxygen*

species (ROS) yang dapat menghambat proses perbaikan pada pembuluh darah dan jaringan otak yang mengalami kerusakan. Aktivasi fosfolipase oleh leukosit akan mencetuskan produksi beberapa zat aktif seperti leukotrin, eukosanoid, prostaglandin dan *platelet-activating factor* (PAF) berdampak pada vasokonstriksi pembuluh darah dan agregasi platelet. selain itu, leukosit yang mengadakan infiltrasi juga melepas sitokin proinflamasi dan modulator sistem imun pada jaringan yang mengalami iskemik sehingga dapat menyebabkan kerusakan saraf lebih lanjut (Jickling *et al.*, 2015).

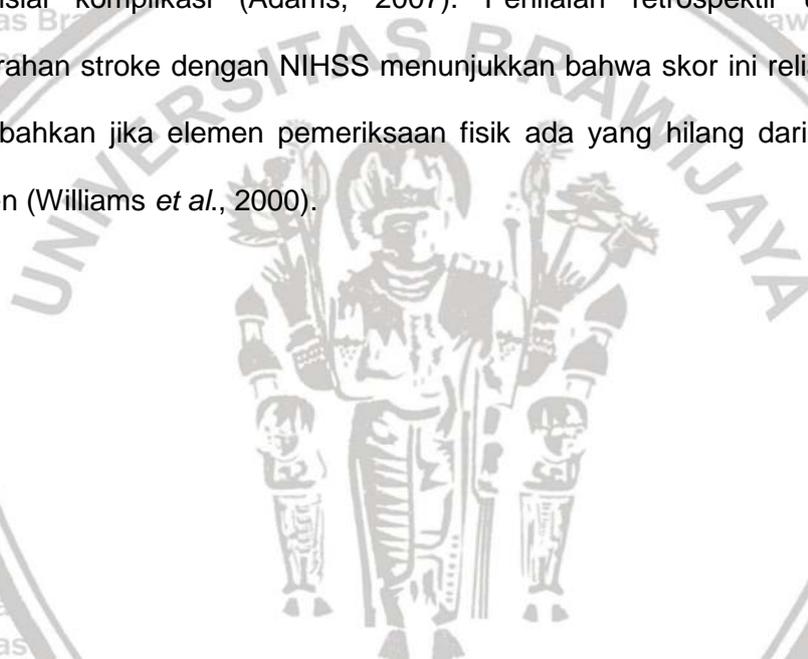
Netrofil adalah komponen leukosit yang pertama kali menginfiltrasi jaringan otak yang mengalami iskemia. Netrofil mengadakan adhesi pada endotel oleh karena berikatan dengan molekul adhesi seperti selectin, *intracellular Cell adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan integrin. Dalam 2 jam pertama, netrofil mengadakan rolling dan adhesi pada pembuluh darah otak. Setelah inisial adhesi terjadi, netrofil akan mengalami kemotaksis ke jaringan yang mengalami kerusakan. kemotaksis tersebut disebabkan oleh pelepasan kemokin dan sitokin pada lokasi iskemik. Netrofil mencapai jumlah maksimal pada 2-4 hari pasca iskemik jaringan dan menurun setelahnya. Selama periode ini, netrofil akan terus berkontribusi dalam perusakan *blood brain barrier*, perluasan lokasi iskemik, perdarahan hingga menyebabkan defisit neurologis yang permanen (Kim *et al.*, 2016).

2.3 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

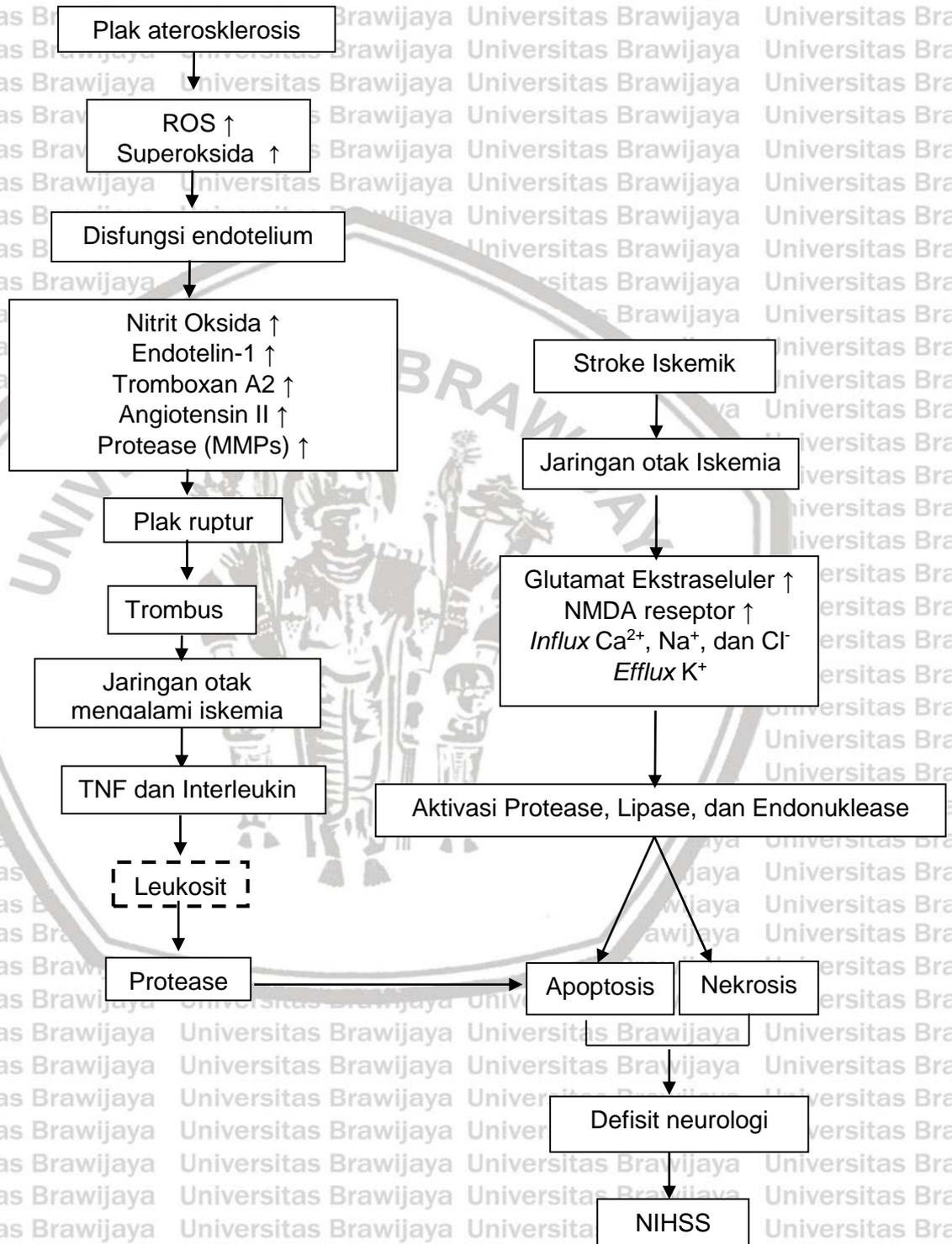
National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) digunakan untuk menilai impairment, yang terdiri dari 12 pertanyaan—tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, *gaze palsy*, pemeriksaan lapangan

pandang, *facial palsy*, motorik, ataksia, sensori, bahasa, disartria dan inatensi.

Skala ini telah banyak digunakan pada berbagai penelitian tentang terapi stroke akut dan merupakan pemeriksaan standar dalam penelitian klinis. Skor ini tidak hanya membantu untuk mengukur derajat defisit neurologis, namun juga untuk memfasilitasi komunikasi antara penyedia layanan kesehatan, mengidentifikasi kemungkinan lokasi oklusi pembuluh darah, menyediakan prognosis awal, dan membantu mengidentifikasi eligibilitas pasien untuk berbagai intervensi dan potensial komplikasi (Adams, 2007). Penilaian retrospektif untuk menilai keparahan stroke dengan NIHSS menunjukkan bahwa skor ini reliable dan tidak bias bahkan jika elemen pemeriksaan fisik ada yang hilang dari rekam medis pasien (Williams *et al.*, 2000).



2.5 Kerangka Teori

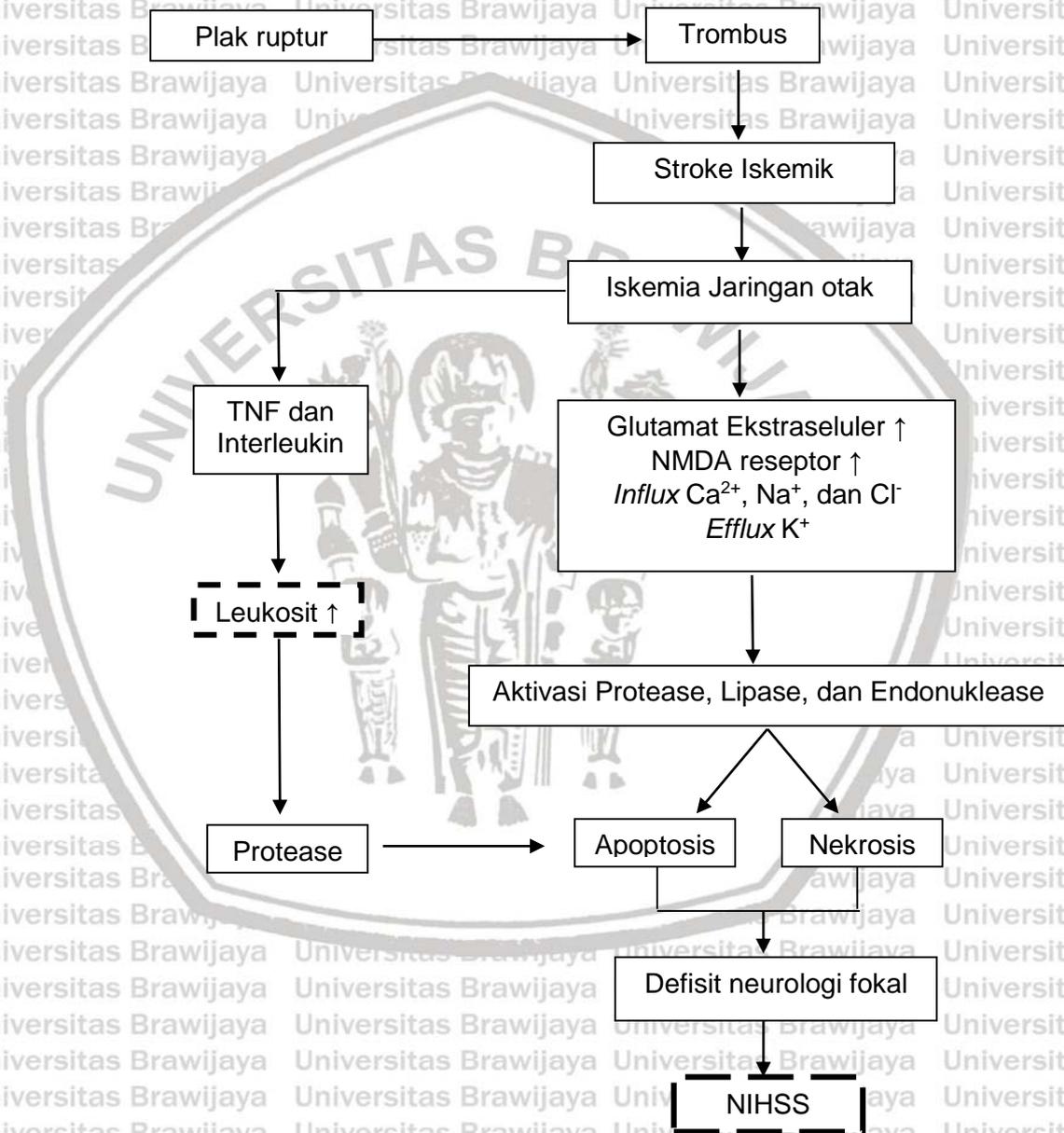


Gambar 2.2 Kerangka Teori Penelitian

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Stroke iskemik disebabkan oleh karena adanya emboli atau trombus yang membentuk sumbatan pada pembuluh darah menyebabkan sel menjadi kekurangan pasokan oksigen dan nutrisi dan berujung pada kematian sel. Stroke trombotik terjadi oleh karena adanya trombus yang berasal dari plak aterosklerosis yang ruptur. Plak terdiri atas bentukan lipid fibrosa yang bersifat rapuh sehingga plak mudah pecah dan menyebabkan sumbatan. Plak yang ruptur akan membentuk trombus sehingga akan terjadi iskemia jaringan. Jaringan otak yang iskemi akan mengeluarkan mediator-mediator inflamasi. Mediator inflamasi akan mengaktifasi leukosit. Leukosit diketahui memiliki enzim protease yang akan menginduksi kematian sel hingga berakhir pada kerusakan jaringan otak. Kerusakan jaringan otak akan menyebabkan defisit neurologis. Defisit neurologis tersebut akan dinilai dengan skor NIHSS. Pada jaringan yang mengalami iskemi juga menyebabkan peningkatan glutamat ekstraseluler, *Influx* Ca^{2+} , Na^+ , dan Cl^- *Efflux* K^+ sehingga terjadi aktivasi dari protease, endonuklease dan lipase. Aktivasi dari enzim tersebut juga akan menyebabkan apoptosis sel otak dan berakhir pada kerusakan jaringan otak.

3.2 Hipotesis Penelitian

Jumlah leukosit berkorelasi positif dengan peningkatan skor NIHSS pada luaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan menggunakan desain *cross sectional* untuk mengetahui korelasi antara jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik yang dinilai dengan NIHSS.

4.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien stroke di RSSA dengan kriteria inklusi usia pasien >18 tahun, onset sejak gejala stroke <24 jam, dan diagnosis stroke telah dilengkapi dengan CT scan kepala. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah penderita dengan riwayat stroke sebelumnya, penderita dengan keganasan dan penderita dengan riwayat trauma. Data sampel berjumlah 30 dengan jumlah kelompok pasien leukosit normal 15 dan pasien leukositosis 15. Data diambil dari rekam medik pasien stroke pada penelitian yang berjudul —Uji Akurasi Kombinasi Kadar *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP) dan S100B serum dengan Skor Siriraj sebagai Pembeda Tipe Stroke Akut oleh dr. Neila Raisa.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini menggunakan rekam medik. Pengambilan sampel sebagai data untuk rekam medik dilaksanakan selama 3 bulan dari April 2016 – Juni 2016

di RSU. Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian akan dilakukan setelah mendapatkan *ethical clearance* dari Komite Etik FKUB.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas (Independen)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah peningkatan jumlah leukosit pada pasien stroke trombotik.

4.4.2. Variabel Tergantung (Dependen)

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah luaran pasien stroke trombotik yang dinilai dengan NIHSS.

4.4.3 Variabel Perancu

Variabel perancu dalam penelitian ini adalah usia dan jenis kelamin pasien stroke trombotik.

4.5 Definisi Operasional

- Stroke adalah defisit neurologis fokal yang timbul mendadak dan berlangsung kurang dari 24 jam karena penyebab vaskular. Diagnosis stroke ditegakkan sesuai pemeriksaan klinis neurologis yang ditemukan dan dikonfirmasi secara pasti sesuai standard baku emas dengan menggunakan CT-Scan kepala. Pada stroke trombotik tidak dijumpai gambaran hiperdens pada pemeriksaan penunjang, sedangkan stroke perdarahan didapatkan gambaran hiperdens (Israr, 2008).
- Stroke trombotik adalah stroke yang disebabkan adanya penyumbatan lumen pembuluh darah otak karena trombus yang makin menebal,

sehingga aliran darah tidak lancar, dan menyebabkan iskemik jaringan otak

(Israr, 2008).

- 24 jam onset adalah gejala defisit neurologis yang muncul dalam 24 jam pertama pasca serang akut stroke trombotik (Aminoff *et al.*, 2009)
- Leukosit adalah komponen sel darah putih, merupakan mekanisme seluler terhadap infeksi maupun inflamasi. Jumlah leukosit dikatakan tinggi atau leukositosis apabila melebihi $11 \times 10^3 / \mu\text{L}$. Penghitungan jumlah leukosit diambil dari sampel serum vena yang telah dicampur dengan *ethylene diamine tetra-acetic acid* (EDTA). Pengambilan data jumlah leukosit dilakukan pada saat pasien masuk rumah sakit yaitu pada 1 jam pertama. Data berskala kategorik berupa penurunan atau peningkatan jumlah leukosit (Hoffbrand dan Petit, 2005).
- Luaran stroke adalah kondisi saat hari pertama onset stroke stroke (NIHSS masuk), yang dinilai dengan angka NIHSS. Angka NIHSS terbagi menjadi lima kelompok yaitu nilai 0 pada normal, nilai 1-4 pada stroke ringan, nilai 5-15 pada stroke sedang, 16-20 pada stroke sedang-berat, nilai 21-42 pada stroke berat. Data berskala numerik berupa skor hasil penilaian NIHSS (Jensen dan Lyden, 2006; Cheung *et al.*, 2008; DeGraba *et al.*, 2010; Boone *et al.*, 2012)

4.6 Alat dan Bahan Penelitian

4.6.1 Alat dan Bahan untuk Pengambilan Sampel Darah Vena (*Phlebotomy*)

Alat: spuit atau jarum suntik 3 ml atau 5ml

Bahan: tourniquet, kapas alkohol, plesterin, anti koagulan/ EDTA, vacuum tube, bak injeksi.

4.6.2 Alat dan Bahan untuk Hitung Jumlah Leukosit

Alat: Mesin *hematology analyzer* dengan metode flowsitometri

Bahan: Sampel darah yang sudah homogen dengan antikoagulan/EDTA

4.6.3 Alat dan Bahan untuk Penilaian NIHSS

Alat: lembar pemeriksaan NIHSS, bolpoin.

4.7 Metode Pengumpulan Data

4.7.1 Metode Pengambilan Sampel Darah Vena (*Phlebotomy*)

Pasien meluruskan lengan, pilih tangan yang banyak melakukan aktivitas dan minta pasien untuk mengepalkan tangan. Lalu, pasangkan tourniquet kira-kira 10 cm diatas lipatan siku. Pilih bagian vena mediana cubiti. Kemudian, lakukan perabaan (palpasi) untuk memastikan posisi vena. Vena teraba seperti sebuah pipa kecil, elastic dan memiliki dinding tebal. Jika vena tidak teraba, lakukan pengurutan dari arah pergelangan ke siku, atau kompres hangat selama 5 menit pada daerah lengan. Selanjutnya, bersihkan kulit pada bagian yang akan diambil dengan kapas alkohol 70% dan biarkan kering, dengan catatan kulit yang sudah dibersihkan jang dipegang lagi. Setelah itu, tusuk bagian vena dengan posisi lubang jarum menghadap ke atas. Jika jarum telah masuk ke dalam vena, akan terlihat darah masuk kedalam semprit (flash). Usahakan sekali tusuk vena, lalu tourniquet dilepas. Setelah volume darah dianggap cukup, minta pasien membuka

kepala tangan terakhir, letakkan kapas di tempat suntikan lalu segera lepaskan /

tarik jarum dan tekan kapas beberapa saat lalu plester selama \pm 15 menit.

4.7.2 Metode perhitungan jumlah leukosit

- Sampel darah harus dipastikan sudah homogen dengan antikoagulan
- Tekan tombol *Whole Blood* "WB" pada layar
- Tekan tombol ID dan masukkan no sampel, tekan enter
- Tekan bagian atas dari tempat sampel yang berwarna ungu untuk membuka dan letakkan sampel dalam adaptor
- Tutup tempat sampel dan tekan "RUN"
- Hasil akan muncul pada layar secara otomatis
- Mencatat hasil pemeriksaan.

4.7.3 Metode penilaian NIHSS

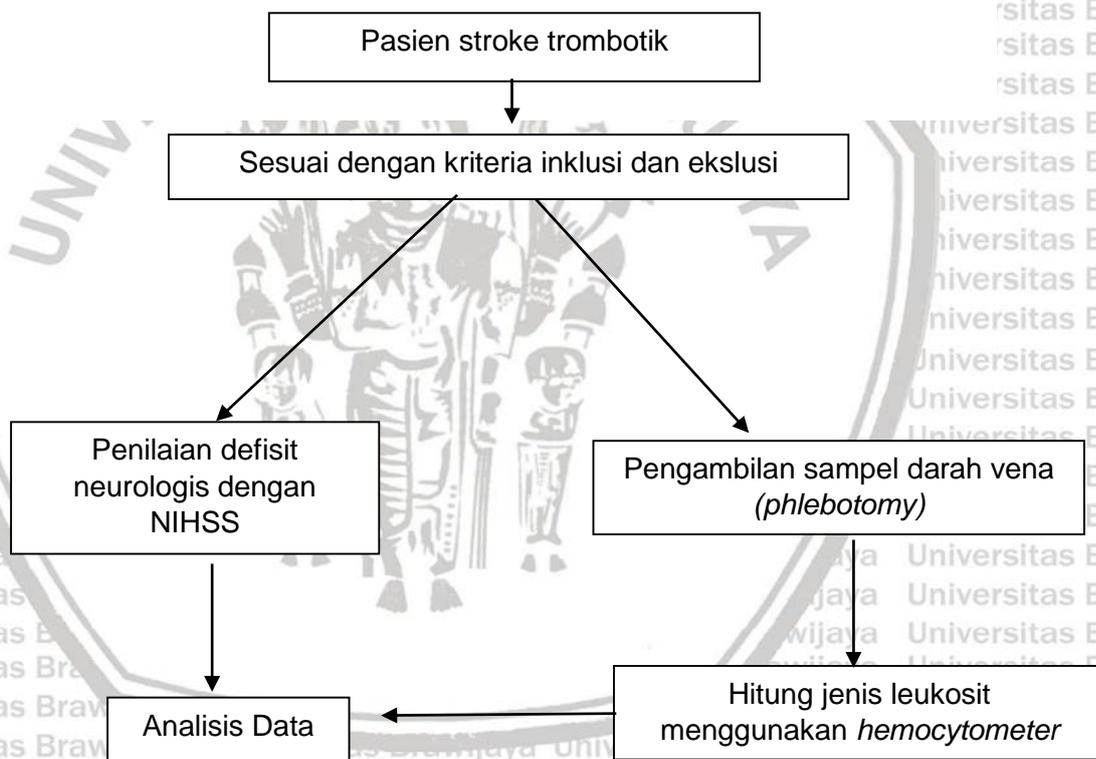
Pertama, tuliskan identitas pasien secara lengkap berupa nama, usia, jenis kelamin, jenis stroke dan waktu penilaian NIHSS. Kemudian, lakukan penilaian sesuai dengan cara pemeriksaan pada tiap komponen. Beri nilai berdasarkan skala yang sesuai dengan hasil pemeriksaan. Terakhir, total skor nilai yang didapatkan dan lakukan interpretasi. Jika total <5 = defisit neurologis ringan, 6-14 = defisit neurologis sedang, 15-24 = defisit neurologis berat, dan >25 = defisit neurologis sangat berat.

4.8 Pengolahan Data

Hasil pemeriksaan jumlah leukosit pasien stroke trombotik dan hasil penilaian defisit neurologis menggunakan NIHSS dianalisis secara statistik dengan taraf kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Pada awalnya data diuji menggunakan

uji normalitas Kolmogorov-Smirnov. Apabila data berdistribusi normal maka dilanjutkan dengan uji korelasi pearson dan jika tidak terdistribusi normal maka akan dilakukan uji korelasi spearman. Kemudian akan dilakukan analisis non parametrik menggunakan uji Chi-Square untuk mengetahui pengaruh karakteristik pasien yaitu usia dan jenis kelamin terhadap luaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset.

4.9 Diagram Alur Penelitian



Gambar 4.2 Diagram Alur Penelitian

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

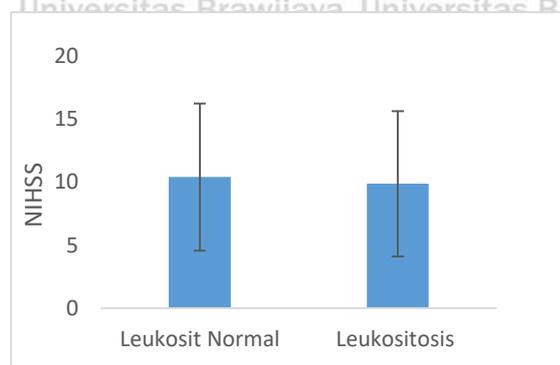
5.1 Karakteristik Pasien

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset di RSUD. Saiful Anwar, Malang. Setiap sampel telah dilakukan pemeriksaan jumlah leukosit saat pertama pasien masuk rumah sakit (MRS) dan dilakukan penilaian luaran pasien dengan menggunakan skala NIHSS (National Institute Health Stroke Scale) dalam 24 jam onset stroke trombotik. Karakteristik sampel pada penelitian disajikan pada tabel sebagai berikut.

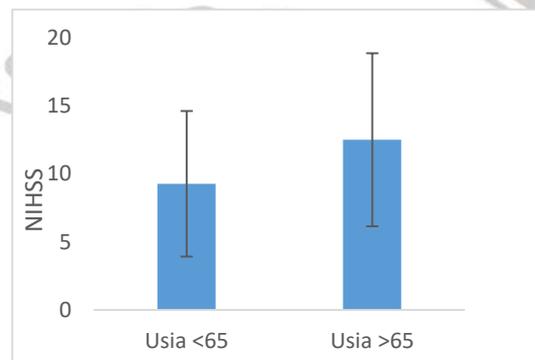
Tabel 5.1 Karakteristik Pasien

Karakteristik	Frekuensi (N=30)	Persentase	Mean±SD
1. Jenis Kelamin			
a. Laki-Laki	16	54%	
b. Perempuan	14	46%	
2. Usia			61.1±9.3
a. <65	22	73.34%	
b. ≥65	8	26.66%	
3. Status Leukosit			13296.3±7379.8
a. Normal	15	50%	
b. Leukositosis	15	50%	
4. NIHSS			10.1±5.6
a. Ringan (1-4)	6	20%	
b. Berat (≥5)	24	80%	

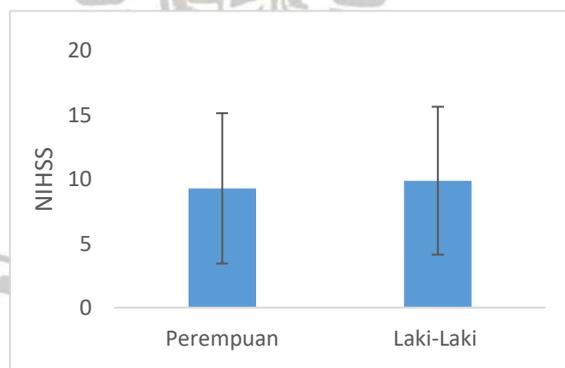
Keterangan: karakteristik usia pasien dikategorikan menjadi 2 kelompok (<65 dan >65) karena sekitar tiga perempat pasien stroke berusia diatas 65 tahun, dan sisanya berusia dibawah 65 tahun (CDC, 2017). Status leukosit dikelompokkan berdasarkan hasil pemeriksaan jumlah leukosit pada jam pertama sejak pasien stroke trombotik MRS, leukosit normal antara $4.000/mm^3$ - $11.000/mm^3$ dan leukositosis $\geq 11.000/mm^3$ (Asadollahi MA *et al.* 2011).



Gambar 5.1 Kategori Leukosit dengan hasil penilaian NIHSS



Gambar 5.2 Kategori usia dengan hasil penilaian NIHSS



Gambar 5.3 Jenis Kelamin dengan hasil penilaian NIHSS

Pada hasil penelitian ini diketahui pasien dengan jumlah leukosit normal memiliki rerata skor NIHSS 10,40 (kategori berat). Sedangkan pada pasien dengan leukositosis diperoleh kategori skor NIHSS yang sama (kategori berat) dengan rerata skor NIHSS 9,87.

5.2. Analisis Hubungan Usia dan Jenis Kelamin terhadap derajat defisit neurologis skor NIHSS

Tabel 5.2 Hasil Uji *Chi-square* Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Derajat Skor NIHSS

Karakteristik	NIHSS		P Value
	Ringan(%) (skor <5)	Berat (%) (skor ≥5)	
Jenis Kelamin			
c. Laki-Laki	4	12	0.464
d. Perempuan	2	12	
Usia			
c. <65	5	17	0.536
d. ≥65	1	7	

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *chi-square* didapatkan nilai signifikansi 0.464 ($p > 0.05$), sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada hubungan antara jenis kelamin dengan luaran pasien stroke trombotik berdasarkan derajat defisit neurologis skor NIHSS.

Hasil analisis hubungan antara usia dengan derajat neurologis skor NIHSS menggunakan uji *chi-square* didapatkan nilai signifikansi 0.536 ($p > 0.05$), sehingga dapat dikatakan bahwa tidak ada hubungan antara usia dengan luaran pasien stroke trombotik berdasarkan derajat defisit neurologis skor NIHSS.

5.3 Korelasi Jumlah Leukosit dengan Skor NIHSS

Sebelum data dianalisis, pertama data sampel diuji dengan uji normalitas. Data sampel diuji dengan menggunakan pengujian *Kolmogorov-Smirnov* untuk mengetahui apakah data sampel memiliki distribusi normal atau tidak. Dari hasil uji normalitas tersebut diketahui data terdistribusi normal ($p > 0.05$). Metode analisis yang digunakan untuk data yang terdistribusi normal adalah uji korelasi pearson.

Berdasarkan hasil analisis korelasi pearson, diperoleh p value (sig) 0.309 ($p > 0.05$) menunjukkan tidak ada korelasi antara leukosit dengan skor NIHSS masuk. Koefisien korelasi pearson didapatkan (r) 0.192, bermakna bahwa kedua variabel berkorelasi sangat lemah dengan arah hubungan positif (+). Dengan demikian dalam penelitian ini terdapat korelasi positif yang sangat lemah antara jumlah leukosit dengan skor NIHSS masuk tetapi secara statistik tidak signifikan berhubungan.

Tabel 5.3 Hasil Uji *Chi-square* Hubungan Kategori Leukosit dengan derajat skor NIHSS

Kategori Leukosit	NIHSS		P Value
	Ringan (%) (skor NIHSS < 5)	Berat (%) (skor NIHSS \geq 5)	
Normal	3	12	1.00
Leukositosis	3	12	

Hasil yang serupa didapatkan pada pasien dengan leukositosis sehingga dalam uji analisis hubungan menggunakan *chi square*, diperoleh nilai signifikansi sebesar 1.00 ($p > 0.05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kategori leukosit dengan derajat defisit neurologis skor NIHSS.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Prevalensi Pasien Stroke Trombosis

Salah satu faktor resiko terjadinya stroke yang tidak dapat dimodifikasi adalah jenis kelamin laki-laki. Hal tersebut sesuai dengan hasil analisis pada tabel 1 menunjukkan angka kejadian stroke trombotik pada laki-laki lebih banyak

daripada perempuan. Salah satu penyebab diduga karena pada perempuan usia pre-menopause terdapat hormon estrogen yang memiliki fungsi proteksi terhadap endotel yang dapat menghambat proses aterosklerosis. (Morovic *et al.*, 2012).

Pada penelitian studi populasi di Kroasia menunjukkan rata-rata laki-laki mengalami stroke 10 tahun lebih awal (55-74 tahun) daripada perempuan (65-84 tahun) (Morovic *et al.*, 2012). Insidensi Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang tinggi pada laki-laki juga menjadi faktor risiko laki-laki lebih sering terkena stroke daripada perempuan (CDC, 2017).

Pada penelitian yang membahas tentang perbedaan jenis kelamin pada stroke mengatakan bahwa perempuan lebih cenderung menderita stroke embolik dengan faktor resiko atrial fibrilasi. Pada laki-laki lebih cenderung menderita stroke aterotrombotik yang disebabkan karena gaya hidup yang tidak sehat. Tingginya jumlah perokok dan tingkat konsumsi alkohol pada laki-laki dapat mempercepat kerusakan endotel pembuluh darah (aterosklerosis) dan bisa berakhir pada kondisi stroke trombotik (Morovic *et al.*, 2012). Hal tersebut sejalan dengan hasil analisis data dari penelitian ini yang menyebutkan bahwa prevalensi stroke trombotik lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan.

Pada karakteristik pasien berdasarkan usia diperoleh distribusi pasien stroke trombotik lebih banyak pada kelompok usia <65 tahun dibandingkan dengan >65 tahun. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena semakin tua usia pasien stroke trombotik maka akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. Menurut studi yang dilakukan oleh Lars Peter Kammersgaard, 2010, pasien stroke memiliki resiko kematian 5 kali lebih besar dalam satu bulan paska onset stroke. Dalam sebuah studi epidemiologi stroke pada pasien lanjut usia, mengatakan probabilitas kematian 28-30 hari setelah onset stroke ditentukan oleh tingkat keparahan stroke, tipe stroke, dan resiko penyakit kardiovaskular seperti atrial fibrilasi, merokok, diabetes mellitus dan penyakit jantung iskemik (Engstad *et al.*, 2012).

Berdasarkan tabel 5.2 tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan usia dengan derajat defisit neurologis skor NIHSS. Nakayama *et al.* (1994) mengatakan bahwa usia berpengaruh terhadap *Activity Daily Living* (ADL) pasien stroke trombotik tetapi tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada luaran klinis pasien. Pada penelitian tersebut diketahui usia yang semakin tua memiliki korelasi dengan perburukan ADL. Hal tersebut diduga karena menurunnya kemampuan kompensasi pada bagian tubuh yang tidak terkena dampak stroke pada usia tua.

Penelitian oleh Forster *et al.* (2009) mengatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap luaran pasien stroke trombotik. Akan tetapi jenis kelamin berpengaruh terhadap komplikasi pasien diduga oleh karena kecenderungan perbedaan etiologi stroke pada laki-laki dan perempuan. Pada laki-laki lebih banyak menderita stroke karena trombotik pembuluh darah otak dan pada perempuan oleh karena kardioemboli.

6.2 Hubungan Leukosit Berkorelasi Lemah dengan Skor NIHSS

Berdasarkan uji hipotesis dengan korelasi Pearson, diperoleh jumlah leukosit berkorelasi sangat lemah dengan skor NIHSS. Serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Husna *et al.* (2015) mengatakan bahwa kelompok pasien dengan jumlah leukosit normal mempunyai skor NIHSS sama dengan pasien leukositosis. Sehingga dapat dikatakan bahwa jumlah leukosit saat masuk rumah sakit tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan skor NIHSS masuk. Korelasi positif antara jumlah leukosit dengan skor NIHSS menunjukkan adanya hubungan yang searah. Korelasi tersebut menunjukkan bahwa peningkatan jumlah leukosit akan diikuti oleh peningkatan skor NIHSS masuk, tetapi leukosit tidak memiliki pengaruh langsung terhadap peningkatan skor NIHSS.

Terdapat beberapa kemungkinan yang diduga menyebabkan korelasi lemah antara jumlah leukosit dengan skor NIHSS pasien stroke trombotik. Jumlah sampel yang kurang, metode pengambilan data, volume infark, dan penyakit lain pada pasien yang menyebabkan peningkatan leukosit.

Proses aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah otak menjadi faktor risiko terjadinya stroke. Plak aterosklerosis tersebut dapat terjadi ruptur yang menyebabkan terbentuknya trombus atau emboli pada pembuluh darah distal.

Trombus dapat mengakibatkan penutupan aliran darah yang berdampak pada penurunan perfusi oksigen hingga berakhir pada iskemia jaringan otak. Terjadinya iskemia akan menstimulasi mikroglia, astrosit, dan endotel pembuluh darah untuk mengeluarkan sitokin sebagai mediator inflamasi berupa *Interleukin-1 β* (IL-1 β), IL-6, dan TNF. Ketiga sitokin tersebut kemudian akan mengaktivasi leukosit. Infiltrasi leukosit dimulai pada 6-12 jam pertama, kemudian meningkat pada 24 jam, dan

mencapai puncak pada 48-72 jam (Deb *et al.*, 2010). Leukosit yang menginfiltrasi jaringan tersebut memiliki mekanisme *up-regulation* sehingga penempelan pada endotel yang cedera akan memperburuk lokasi obstruksi. Keadaan ini akan menyebabkan proses iskemia jaringan yang lebih parah dan berdampak pada perburukan luaran pasien (Gofir, 2013). Dengan demikian dapat dimengerti bahwa adanya peningkatan IL-1B, IL-6, TNF dan leukosit sebagai respon tubuh terhadap iskemia jaringan dapat memperburuk luaran klinis pasien. Namun pada penelitian ini diperoleh hasil yang tidak signifikan dan korelasi sangat lemah antara jumlah leukosit dengan luaran pasien yang dinilai dengan skor NIHSS. Hasil yang tidak signifikan pada penelitian ini diduga karena waktu pengambilan sampel darah yang tidak tepat. Sampel darah pasien stroke trombotik diambil dalam 1 jam pertama sejak pasien masuk rumah sakit. Hal tersebut tidak sesuai dengan waktu infiltrasi leukosit pada jaringan iskemi yang baru dimulai pada 6 jam pertama sejak onset stroke terjadi, sehingga tidak didapatkan peningkatan leukosit yang signifikan (Parera *et al.*, 2006)

Penelitian oleh Saunders, *et al.* (1995) diperoleh perbedaan yang signifikan antara pasien dengan volume infark diatas 80 cm³ yang memiliki luaran lebih buruk dibandingkan dengan volume dibawah 80 cm³ yang menunjukkan luaran lebih baik, sehingga diduga pengukuran volume infark dapat digunakan sebagai alat untuk menilai prognosis pasien stroke. Penelitian terkait volume infark juga dilakukan oleh Buck *et al.* (2007) mengatakan bahwa jumlah leukosit perifer berhubungan dengan besarnya volume infark pada stroke iskemik akut. Leukosit yang terinfiltrasi pada plak yang ruptur juga akan mengeluarkan enzim protease, *reactive oxygen species* (ROS), dan peroksidase lemak yang akan memicu apoptosis sel otak yang mengalami iskemi. (Jickling *et al.*, 2015). Namun

perluasan volume infark oleh leukosit tidak terjadi pada awal onset (<6 jam) sebab leukosit secara signifikan belum mengadakan invasi ke jaringan yang iskemik. Penelitian oleh Smith *et al.* (2004) mengatakan volume infark pada awal fase onset stroke dipengaruhi oleh IL-6 sebagai sitokin pro inflamasi. Hal ini disebabkan karena IL-6 mulai meningkat pada 1-3 jam pertama sejak onset stroke. Penelitian tersebut diperkuat oleh penelitian Andreassen *et al.* (2005) menunjukkan level IL-6 pada 4 jam sejak onset stroke secara statistik signifikan berdampak pada luaran dini (*early neurological deterioration*) pasien stroke.

IL-6 sebagai sitokin pro inflamasi diproduksi oleh sel astrosit dan mikroglia yang teraktivasi saat otak mengalami iskemia. Selain IL-6, sitokin seperti TNF- α dan IL-1 juga akan berperan dalam peningkatan ROS dan *Nitric oxide* (NO) yang akan menginduksi kematian sel dan berakhir pada kerusakan jaringan (Amantea *et al.* 2008). Pada 1 jam pertama sejak onset stroke terjadi peningkatan IL-6 yang menyebabkan kerusakan jaringan otak dan pembentukan volume infark. IL-6 selanjutnya akan mengaktivasi infiltrasi leukosit dan ekspresi *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1) yang dimulai pada 6 jam pertama paska onset. Sehingga perluasan volume infark oleh karena leukosit baru akan terjadi setelah 6 jam. Oleh karena itu, jika ingin melihat korelasi antara jumlah leukosit dengan volume infark diperlukan pemeriksaan darah serial yang dimulai pada 6 jam pertama paska onset stroke. (Deb *et al.*, 2010).

Luas jaringan yang mengalami nekrosis juga berkaitan dengan jarak antara onset dengan proses reperfusi jaringan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Saver *et al.* (2014) yang mengatakan bahwa luas jaringan infark dan jumlah sel yang mati dipengaruhi oleh interval waktu sejak awal onset hingga penatalaksanaan awal. Dengan demikian, jika tidak dilakukan penatalaksanaan

awal dengan cepat, maka akan terjadi kerusakan jaringan otak yang lebih luas dan irreversibel dan berdampak pada perburukan luaran pasien.

Faktor resiko yang dimiliki oleh pasien stroke trombotik juga sangat mempengaruhi keadaan leukositosis pada pasien. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kammergaard *et al* (1999) diperoleh hubungan antara leukositosis dengan faktor resiko yang ada pada pasien seperti Diabetes Melitus (DM) dan riwayat merokok. Diketahui bahwa pasien dengan DM berisiko tinggi terkena infeksi disebabkan karena terjadi penurunan kapabilitas fagositosis oleh sel granulosit. Sedangkan riwayat merokok aktif pada pasien stroke iskemik seringkali berkaitan dengan kondisi bronkitis kronis sehingga dapat dijadikan alasan peningkatan jumlah leukosit. (Plotkin *et al*, 1996)

Penelitian oleh Kumar, *et al*. (2012) mengatakan bahwa peningkatan leukosit pada *early* onset stroke juga dipengaruhi oleh penyakit infeksi yang diderita oleh pasien stroke. Peningkatan leukosit tersebut berdampak pada prognosis buruk sehingga setelah onset stroke terjadi perlu dilakukan pemeriksaan terhadap resiko infeksi pada pasien. Hasil yang serupa juga ditemukan pada penelitian oleh Sahan *et al*. (2013), bahwa peningkatan leukosit dalam 12 jam pertama berhubungan dengan faktor resiko infark jantung yang dimiliki pasien dan berkaitan dengan probabilitas terjadinya stroke iskemik di masa depan pada pasien yang telah mengalami stroke iskemik sebelumnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Denes *et al*. (2010) mengemukakan bahwa terdapat faktor *confounding* dalam proses penilaian respon inflamasi pada onset awal pasien stroke. Faktor tersebut berhubungan dengan penyakit sistemik yang dialami pasien seperti DM, hipertensi, aterosklerosis, dan infeksi. Rerata jumlah

leukosit mencapai puncak yaitu dalam 48-72 jam, sehingga peningkatan jumlah leukosit yang signifikan sebelum 24 jam dapat mengindikasikan adanya proses infeksi sebelum onset stroke. Terjadinya infeksi dapat memperburuk luaran pasien stroke iskemik, sehingga assesment awal tentang riwayat penyakit pasien terdahulu sangat penting dilakukan. Penelitian lain oleh Hanne *et al.* (2007) mengatakan bahwa peningkatan leukosit pada proses inflamasi secara signifikan hanya berhubungan dengan stroke berat (*severe*) dan tidak pada stroke ringan (*mild to moderate*). Peningkatan leukosit tersebut disebabkan oleh akumulasi jumlah leukosit karena proses infeksi sebelum onset stroke dan inflamasi karena stroke akut. Proses infeksi yang menyertai onset stroke tersebut akan memperburuk luaran pasien, sehingga jatuh pada kondisi stroke berat (Jickling *et al.*, 2015).

6.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain peneliti tidak mendapatkan data tentang riwayat infeksi pada pasien yang mendahului onset stroke yang dapat meningkatkan jumlah leukosit pada pasien stroke trombotik. Kemudian jumlah sampel yang kurang serta metode pengambilan leukosit yang tidak dilakukan secara serial juga mempengaruhi hasil penelitian. Peneliti menyarankan untuk mempertimbangkan faktor-faktor tersebut pada penelitian selanjutnya.

BAB 7**PENUTUP****7.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian beserta pembahasan pada bab sebelumnya, penelitian ini memiliki beberapa kesimpulan, yaitu:

1. Terdapat korelasi sangat lemah antara jumlah leukosit dengan luaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset yang dinilai dengan skor NIHSS.
2. Tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan luaran pasien stroke trombotik.

7.2 Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu:

1. Penelitian multisenter perlu dilakukan untuk mengetahui korelasi jumlah leukosit dengan luaran pasien stroke trombotik dinilai dengan skor NIHSS, sehingga bisa melibatkan jumlah sampel yang banyak dan tidak terbatas pada RS. Saiful Anwar saja.
2. Proses pengambilan leukosit harus dilakukan secara serial sesuai dengan patofisiologi infiltrasi leukosit yang dimulai pada 6 jam pertama paska onset stroke.
3. Perlu dilakukan anamnesis yang tepat untuk mengetahui riwayat infeksi yang terdapat pada pasien yang mendahului onset stroke.

4. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan IL-6 dengan
luaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset dinilai dengan skor
NIHSS.



DAFTAR PUSTAKA

A.V. Hoffbrand, J.E. Petit, P.A.H. Moss, *Kapita Selekta Hematologi Edisi 4*.

Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, 2005, 221-295

Adam R.D., Victor M., Ropper A.H. 2005. *Principles of Neurology*. 8th ed. McGraw Hill. New York.

Adams H.P, Adam R.J, Brott T, del Zoppo G.J, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ. *Guidelines for Early Management of Patients With Ischemic Stroke*. *Stroke*, 2007, 34 :1056-1077

Amantea D., Nappi G., Bernardi G., Bagetta G., Corasaniti M.T. Post-ischemic brain damage: pathophysiology and role of inflammatory mediators. *The FEBS Journal*, 2009, 13–26.

Aminoff, M. J. et al. 2015. *Lange Medical Book: Clinical Neurology*. 9th ed. McGraw-Hill.

Andrew A. Wong. Stephen J. Read. Early changes in physiological variables after stroke. *Ann Indian Acad Neurol*, 2008, 11(4): 207–220.

Arai K., Lok J., Huo S., Hayakawa K., Xing C., Lo S., Cellular mechanisms of neurovascular damage and repair after stroke. *J Child Neurol*, 2011, Sep; 26(9): 1193–1198..

Asadollahi K., Hastings I.M., Beeching N.J., Gill G.V., Asadollahi P. Leukocytosis as an Alarming Sign for Mortality in Patients Hospitalized in General Wards. *Iran Journal Medical Science*, 2011, 6(1): 45–49.

Bakhshayesh-Eghbali B, Roudbary SA, Basir Jafari S, Ability of serum C-reactive protein and white blood cell count in predicting acute ischemic stroke. A short -term follow-up study. *Caspian J Intern Med*, 2016, 7(3): 206-210.

Black, Joice. M., & Hawk, Jane. H. Medical Surgical Nursing; clinical management for positive outcomes 7th Edition. *St. Louis : Elsevier. Inc*, 2005.

Brown, C. T., 2006. Penyakit Aterosklerotik Koroner. In: Sylvia, A. P., Lorraine, M. W. (eds). *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit Volume 1. Cetakan I*. Jakarta: EGC. pp: 576-612.

Buck B.H., Liebeskind D.S., Saver J.L., Bang Y.O., Yun S.W., Starkman S. et al. Early Neutrophilia Is Associated With Volume of Ischemic Tissue in Acute Stroke. *Stroke*. 2008, 39:355-360.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014. Division for Heart Disease and Stroke Prevention. *Stroke*. Atlanta.

(<https://www.cdc.gov/stroke/index.html>) (diakses tanggal 26 September 2016)

Christensen H., Boysen G., C-Reactive Protein and White Blood Cell Count

Increases in the First 24 Hours after Acute Stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18:214-219

Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow C. Predicting Outcome After Acute and Subacute Stroke. *Stroke*, 2002, 33:1041-1047.

Deb P., Sharma S., Hassan K.M., Pathophysiologic Mechanisms of Acute Ischemic Stroke: An Overview with Emphasis on Therapeutic Significance beyond Thrombolysis. *Pathophysiology*, 2010, 197-218.

Denes A., Thornton P., Rothwell N.J., Allan S.M. Inflammation and Brain Injury: Acute Cerebral Ischemia, Peripheral And Central Inflammation. *Brain, Behaviour, and Immunity*, 2010, 24: 708-723

Effendi Z. 2003. *Peranan Leukosit sebagai Anti Inflamasi Alergik dalam Tubuh*.
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Eghbali B.B., Roudbary S.A., Jafari S.B., Nabizadeh S.P., Asrami N.N., et al. Ability of serum C-reactive protein and white blood cell count in predicting acute ischemic stroke: A short -term follow-up study. *Caspian Journal Internal Medicine*, 2016, 7(3):206-210

Engstad T., Engstad T.T., Viitanen M., Ellekjaer H. Epidemiology of Stroke in the Elderly in the Norduc Countries. *Incidence, Survival, Prevalence and Risk Factor*. *Norsk Epidemiologi*, 2012, 2 (2): 121-126

Fagan, S.C., dan Hess, D.C., 2008, Stroke dalam Dipiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G., Wells, B.C., & Posey, L.M., *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, Appleton and Lange New York.

Fassbender K., Rossol S., Kammer T., Daffertshofer M., Steffen W., Dollman M., et al. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 1994, 135-139.

G. Azzimondi, L. Bassein, F. Nonino, L. Fiorani, L. Vignatelli, G. Re, R. D'Alessandro. Fever in acute stroke worsens prognosis. A *prospective study*.

Hankey G.J., Anderson N.E., Ting R.D., Veillard A.S., Romo M., Sullivan D.R., et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 2013, 84(3):281-7

Harkitasari S. 2015. *Penurunan Jumlah Leukosit sebagai Prediktor Perbaikan Klinis Penderita Stroke Hemoragik Selama Perawatan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar*. Tesis. Tidak diterbitkan, Program Studi Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Udayana, Denpasar.

Hossmann KA., Heiss WD., 2014. *Textbook of Stroke Medicine*. 2nd Ed. Cambridge University Press, Cambridge, p.1-10.

İcme F., Gokhan S., Dogan N.O., Ertok I., Gulen M., et al. Prognostic Relationship Between The Infarct Volume and Complete Blood Count in Ischemic Cerebrovascular Diseases. *Acta Medica Mediterranea*, 2014, 30: 529

Iranmanesh F, Zia-Sheykholeslami N, Vakilian A, Sayadi A. Relationship between White Blood Cell Count and Mortality in Patient with Acute Ischemic Stroke. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 2014, 16(6): 16-19

Iranmanesh F, Zia-Sheykholeslami N, Vakilian A, Sayadi A. Relationship between white blood cell count and mortality in patients with acute ischemic Stroke.

Zahedan J Res Medical Science (ZJRMS), 2014, 16(6):16-19.

Irfan, Muhammad, 2010. *Fisioterapi Bagi Insan Stroke*. Edisi Pertama. Penerbit Graha Ilmu: Yogyakarta.

Israr Yayan A. 2008. *Stroke*. Fakultas kedokteran Universitas Riau.

Jensen MB, Lyden P. Stroke scales: An update. *Stroke Clinical Updates*. 2006, 16:1-7.

Jickling G.C., Liu D., Ander B.P., Starnova B., Zhan X., Sharp F.R. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2015, 35, 888-901.

Kammersgaard L.P. Survival After Stroke. *Danish Medical Bulletin*. 2010, 57: (10)

Kammersgaard L.P., Jorgensen H.S., Nakayama H., Reith J., Raaschou H.O., Olsen T.S., Leukocytosis in Acute Stroke: Relation to Initial Stroke Severity, Infarct Size, and Outcome, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol. 8; 1999, pp 259-263

Kemenkes RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Jakarta, hal 91-92

Kim J.Y., Park J., Chang J.Y., Kim S.H., Lee J.E., Inflammation after Ischemic Stroke: The Role of Leukocytes and Glial Cells. *Exp Neurobiol*, 2016, Oct;25(5):241-251

Kumar A.D., Boehme A.K., Siegler J.E., Gilette M., Albright K.C. et al. Leukocytosis in Patients with Neurologic Deterioration after Acute Ischemic Stroke is

Associated with Poor Outcomes. *Journal Stroke Cerebrovascular Disease*, 2013, 22(7): e111–e117.

Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White Blood Cell Count and Incidence of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke and Mortality from Cardiovascular Disease in African-American and White Men and Women. *Am J Epidemiol*, 2001, 154: 758-64.

Lök U., Gülaçtı U. The Predictive Effect of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) on the Mortality of Acute Ischemic Stroke and its Subtypes: a Retrospective Cross-Sectional Study. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*, 2016, 15: 69-72

Lumbantobing S. M., 2001. Neurogeriatri Edisi 1. Jakarta

Maas MB. Ischemic Stroke: Pathophysiology and Principles of Localization. *Hospital Physician*, 2009, 2-14.

Misbach, J., 2011. *Stroke, Aspek Diagnosis, Patofisiologi, Manajemen*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.

Morovic S., Rundek T., Demarin V. et al. Gender Difference in Stroke. *Periodicum Biologorum*, 2012, 114: 3, 267–268

Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial Dysfunction: The Early Predictor of Atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa*, 2012, May;23(4) 222-231.

Muir K.W., Weir C.J., Alwan W., Squire I.B., Lees K.R., C-Reactive Protein and Outcome After Ischemic Stroke. *Stroke*, 1999, 30:981-985.

Murray et al. 2015. Interleukin-1 and acute brain injury in Arthur Liesz, Christoph Kleinschnitz.(Eds). Mechanisms of Neuroinflammation and Inflammatory Neurodegeneration in Acute Brain Injury, *Frontiers Research Topics*, p. 39

Nakayama H., Jorgensen H.S., Raaschou H.O., Olsen T.S. The Influence of Age on Stroke Outcome. *Stroke*, 1994;25:808-813.

Napoli M.D., Papa F., Bocola V., C-Reactive Protein in Ischemic Stroke An Independent Prognostic Factor. *Stroke*, 2000.

Parera M.N., Ma H.K., Arakawa S., Howells D.W., Markus R., Rowe C.C. et al. Inflammation Following Stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2006, 13:1-8

Sahan M., Sebe A., Acikalin A., Akpinar O., KOC F., Ay M.O., et al. Acute-phase reactants and cytokines in ischemic stroke: do they have any relationship with short-term mortality?. *European Review for Medical and Pharmacological Science*, 2013, 17: 2773-2777

Saver J.L. Time Is Brain-Quantified. *Stroke*. 2006, 37:263-266.

Sharp F.R., Jickling G.C., Stamova B., Tian Y., Zhan X. et al. Molecular markers and mechanisms of stroke: RNA studies of blood in animals and humans. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2011, 31;1513-1531

Silvia A Price, Iorraine M Wilson. 2003. *Patofisiologi Konsep Klinis (Prosesprose Penyakit)*. Penerbit EGC. Jakarta.

Smedbakken L., Jensen J.K., Hallen J., Atar D., Januzzi J.L. et al. Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule and Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 2010.

Smith et al., Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome. *BMC Neurology*, 2004, 4:2

Truelsen T, Begg S, Mathers C. 2000. *The Global Burden of Cerebrovascular Disease*.

Truelsen, T. et al., Stroke Incidence and Prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*, 2006, Volume 13(6), pp. 581-598.

Vila N., Castillo J., Davalos A., Chamorro A., Proinflammatory Cytokines and Early Neurological Worsening in Ischemic Stroke. *Stroke*, 2000 31:2325-2329.

Waje-Andreassen U, Krakenes J, Ulvestad E, Thomassen L, Myhr K-M, Aarseth J, Vedeler CA. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*, 2005, 111: 360-365

Wayne M. Clark, Lisa G. Rinker, Nikola S. Lessov, Kristin Hazel & Felix Eckenstein. Time course of IL-6 expression in experimental CNS ischemia, *Neurological Research*, 1999, 21:3, 287-292.

William L.S, Yilmaz E.Y and Yunez A.M.L. Retrospective Assessment of Initial Stroke Severity With the NIH Stroke Scale. *Stroke*, 2000, 31 : 858-62.

World Health Organization, 2006. STEP Stroke Surveillance. Available from http://www.who.int/ncd_surveillance/en/steps_stroke_manual_v1.2.pdf (diakses tanggal 26 September 2016)

Wu TH, Chien KL, Lin HJ, Hsu HC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Total White Blood Cell Count or Neutrophil Count Predict Ischemic Stroke Events Among

Adult Taiwanese: Report from a Community-Based Cohort Study. BMC
Neurology, 2013,13: 1-8.

Zaret B.L., Moser M., Cohen L.S., 1992. *Heart Book*. Yale University School of
Medicine, New York, p. 215-234

