

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR),  
*PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO* (PLR) DAN STATUS NUTRISI  
DENGAN *LENGTH OF STAY* PADA PASIEN STROKE**

**RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO  
(NLR), PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) AND NUTRITION  
STATUS WITH LENGTH OF STAY IN STROKE PATIENTS**

**Fatmawati**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS GIZI KLINIK  
DEPARTEMEN ILMU GIZI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR),  
*PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO* (PLR) DAN STATUS NUTRISI  
DENGAN *LENGTH OF STAY* PADA PASIEN STROKE**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik  
Pendidikan Dokter Spesialis

**Fatmawati**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS GIZI KLINIK  
DEPARTEMEN ILMU GIZI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN ANTARA NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR), PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR), STATUS NUTRISI DENGAN LENGTH OF STAY (LOS) PADA PASIEN STROKE**

Disusun dan diajukan oleh:


dr. Fatmawati  
Nomor Pokok: C117216211

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 02 November 2021 Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II

  
Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K)

NIP. 196005041986012002

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, Sp.PD-KGH, Sp.GK

NIP. 196805301996032001

Ketua Program Studi,



Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K)

NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas,



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed

NIP. 196612311995031009

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fatmawati  
Nomor Induk Mahasiswa : C11721621  
Jenjang Pendidikan : Spesialis-I  
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa Karya Akhir yang berjudul “**Hubungan antara *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR), *Platelet-Lymphocyte Ratio* (PLR) dan Status Nutrisi dengan *Length of Stay* pada Pasien Stroke**” adalah BENAR merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi Karya Akhir ini hasil karya orang lain atau dikutip tanpa menyebut sumbernya, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 November 2021

  
  
(Fatmawati)

## **PRAKATA**

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai ketua komisi penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai sekretaris komisi penasehat dan dosen pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph, Sp.GK (K) sebagai penilai karya akhir dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan,

nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

5. dr. Abdul Muis, Sp. S (K) sebagai dosen penilai karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
6. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan dosen penilai dan pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
7. dr. Mardiana Madjid, M.Kes, Sp.GK sebagai sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
8. Seluruh Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk semua bimbingan dan nasehatnya kepada penulis selama masa pendidikan.
9. Seluruh Staf Administrasi dan Pegawai Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama masa pendidikan.
10. Orangtua tercinta dan keluarga, Bapak H.M. Nur Husain dan Ibu Hj. Haryani atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.

11. Rasa hormat dan terima kasih untuk mertua saya (Alm) H. Tamsir dan Hj. St. Rahman atas kasih sayang, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.
12. Teristimewa suami saya Muh. Kemal Tamsir, SSTP, MSi dan anak-anak tercinta ( Lintang Samudra, Khomeini Bimantara, Fatiha Az Zikra) atas dukungan yang luar biasa dan limpahan kasih sayang, kesabaran, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.
13. Teman seangkatan Januari 2017, Kita ber-12, jumlah angkatan terbanyak yang pernah diterima, atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan do'a yang kebersamai kita selama pendidikan.
14. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

Fatmawati

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Inflamasi ditemukan memiliki hubungan yang kuat dengan terjadinya stroke dengan menstimulasi berbagai penanda pro-inflamasi seperti *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR), *platelet-lymphocyte ratio* (PLR). Malnutrisi mempengaruhi luaran pasien stroke, *Length of Stay* (LOS), biaya perawatan kesehatan, dan mortalitas.

**Tujuan :** menilai hubungan antara status inflamasi dan status nutrisi dengan *Length of Stay* pada pasien stroke.

**Metode:** Studi *cross-sectional* terhadap 365 pasien stroke yang terdiagnosis antara Januari 2018 sampai Desember 2020 yang menggunakan *medical record* di RS Wahidin Sudirohusodo. Status gizi dievaluasi menggunakan Subjective Global Assessment dan LLA. Respon inflamasi dan prognosis dinilai berdasarkan *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dan *platelet-lymphocyte ratio* (PLR). Data were analyzed using SPSS version 26.0.

**Hasil :** Data dari 365 pasien dianalisis, rerata usia pada HS adalah 51.67 ( $\pm 9.02$ ) tahun dan NHS 54.05 ( $\pm 9.03$ ) tahun, sebagian besar adalah laki-laki. Rerata NLR pada HS adalah 8,78 ( $\pm 9.06$ ) dan 6,67 ( $\pm 9.03$ ) pada NHS, rerata PLR pada HS adalah 214,13 ( $\pm 146.54$ ) dan 240,34 ( $\pm 428.84$ ) pada NHS, sedangkan rerata LOS pada HS adalah 12,23 ( $\pm 8.12$ ) hari dan 8,09 ( $\pm 7.49$ ) hari pada NHS. Nilai NLR pada kelompok LOS berhubungan secara signifikan terutama pada NHS dengan nilai  $P=0,000$ . Nilai PLR ditemukan ada hubungan namun tidak bermakna secara statistik dengan nilai  $P=0,946$ . SGA pada kelompok LOS berhubungan secara signifikan terutama pada HS dengan nilai  $P=0,050$

**Kesimpulan:** NLR dan SGA berhubungan signifikan dengan LOS pada pasien stroke.

Kata kunci: Stroke, penanda inflamasi, status nutrisi, *length of stay*



## ABSTRACT

**Background:** Inflammation was found to have a strong relationship with the occurrence of stroke by stimulating various pro-inflammatory markers such as *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR), *platelet-lymphocyte ratio* (PLR) . Malnutrition affects stroke patient outcomes, length of stay (LOS), health care costs, and mortality.

**Objective:** To assess the relationship between inflammatory status and nutritional status with Length of Stay in stroke patients.

**Methods:** A cross-sectional study of 365 stroke patients diagnosed between January 2018 and December 2020 using medical records at Wahidin Sudirohusodo Hospital. Nutritional status was evaluated using Subjective Global Assessment and ALL. Inflammatory response and prognosis were assessed based on the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR). Data were analyzed using SPSS version 26.0.

**Results:** Data from 365 patients were analyzed, the mean age in HS was 51.67 ( $\pm 9.02$ ) years and NHS 54.05 ( $\pm 9.03$ ) years, most of whom were male. The mean NLR in HS was 8.78 ( $\pm 9.06$ ) and 6.67 ( $\pm 9.03$ ) in the NHS, the mean PLR in HS was 214.13 ( $\pm 146.54$ ) and 240.34 ( $\pm 428.84$ ) in the NHS, while the mean LOS in HS was 12.23 ( $\pm 8.12$ ) days and 8.09 ( $\pm 7.49$ ) days on the NHS. The NLR value in the LOS group was significantly related, especially in the NHS with a P value of 0.000. PLR value was found to have a relationship but not statistically significant with P value = 0.946. SGA in the LOS group was significantly associated, especially in HS with a P value of 0.050

**Conclusion:** NLR and SGA were significantly associated with LOS in stroke patients.

**Keywords:** Stroke, inflammatory markers, nutritional status, length of stay

## Daftar Isi

Halaman judul .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
PRAKATA.....	v
ABSTRAK .....	viii
Daftar Isi.....	x
Daftar Gambar.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus .....	6
1.4 Hipotesis Penelitian.....	6
1.5 Manfaat Penelitian .....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Stroke.....	8
2.1.1 Definisi Stroke .....	8
2.1.2 Klasifikasi Stroke.....	8
2.1.3 Faktor Risiko .....	11
2.1.4 Patofisiologi .....	15
2.1.5 Respon Inflamasi pada Stroke.....	19
2.1.6 Respon Metabolik pada Stroke .....	23
2.2 <i>Length Of Stay</i> (LOS).....	25
2.3 NLR, PLR dan Status Nutrisi pada Stroke .....	27

2.3.1	<i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)</i> .....	27
2.3.2	<i>Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)</i> .....	29
2.3.3	Status Nutrisi .....	31
2.4	Hubungan penanda inflamasi (NLR dan PLR) terhadap LOS pada pasien stroke.....	34
2.5	Malnutrisi pada stroke .....	35
2.5.1	Patofisiologi Malnutrisi pada Stroke .....	37
2.5.2	Hubungan status nutrisi dan LOS pada Stroke .....	39
<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA PENELITIAN</b> .....	<b>41</b>
3.1	Kerangka Teori Penelitian .....	41
3.2	Kerangka Konsep Penelitian .....	42
<b>BAB IV</b>	<b>METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>43</b>
4.1	Desain Penelitian .....	43
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	43
4.3	Populasi dan Sampel .....	43
4.3.1	Populasi .....	43
4.3.2	Sampel .....	43
4.3.3	Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel .....	43
4.4	Kriteria Sampel.....	44
4.4.1	Kriteria Inklusi .....	44
4.4.2	Kriteria Eksklusi .....	44
4.5	Variabel Penelitian, Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	44
4.5.1	Variabel Penelitian.....	44
4.5.2	Definisi Operasional.....	45
4.6	Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data .....	46
4.7	Alur Penelitian .....	47
4.8	Pengolahan dan Analisis Data .....	48
<b>BAB V</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b> .....	<b>49</b>
5.1	Gambaran umum sampel penelitian .....	49
5.2	Hasil Penelitian.....	51
5.2.1	Karakteristik Subyek Penelitian .....	51

5.2.2 Hubungan NLR, PLR, status nutrisi dan konsul dengan jenis stroke.	53
5.2.3 Hubungan antara NLR, PLR dan status nutrisi dengan LOS pada stroke secara keseluruhan .....	54
5.2.4 Hubungan antara NLR, PLR dan status nutrisi dengan LOS pada jenis stroke.....	55
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>57</b>
6.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian .....	57
6.2. Hubungan NLR, PLR, Status Nutrisi dan konsul dengan stroke .....	61
6.2.1 Hubungan NLR dengan stroke .....	61
6.2.2 Hubungan PLR dengan stroke .....	62
6.2.3 Hubungan SGA dengan stroke .....	63
6.2.4 Hubungan LLA dengan stroke.....	64
6.2.5 Hubungan konsul dengan stroke.....	65
6.3 Hubungan NLR, PLR, Status Nutrisi dan konsul dengan LOS pada stroke	66
6.3.1 Hubungan NLR dengan LOS.....	66
6.3.2 Hubungan PLR dengan LOS .....	67
6.3.3 Hubungan SGA dengan LOS.....	67
6.3.4 Hubungan LLA dengan LOS.....	69
6.3.5 Hubungan konsul dengan LOS .....	71
6.4 Kekuatan Penelitian.....	72
6.5 Kekuatan Penelitian.....	72
<b>BAB VII PENUTUP .....</b>	<b>73</b>
7. 1 Ringkasan .....	73
7.2 Saran .....	73
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>74</b>

## Daftar Gambar

Gambar 1. Patomekanisme Stroke Iskemik .....	18
Gambar 2. Respon inflamasi pada stroke iskemik .....	20
Gambar 3. Respon inflamasi pada stroke hemoragik.....	23
Gambar 4. Perubahan jumlah neutrofil dan limfosit setelah stroke .....	27
Gambar 5. Patofisiologi Malnutrisi pada Stroke.....	39
Gambar 6. Kerangka Teori Penelitian.....	41
Gambar 7. Kerangka Konsep Penelitian .....	42
Gambar 8. Alur Penelitian.....	47
Gambar 9. Alur pengambilan sampel penelitian.....	50

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Nilai cut off LLA .....	33
Tabel 2. Distribusi Karakteristik Berdasarkan Jenis Stroke.....	51
Tabel 3. Hubungan NLR, PLR dan status nutrisi dengan jenis stroke.....	53
Tabel 4. Hubungan antara NLR, PLR dan status nutrisi dengan LOS pada stroke secara keseluruhan .....	54
Tabel 5. Hubungan antara NLR, PLR dan status nutrisi dengan LOS pada jenis stroke.....	55

## Daftar Singkatan

ACS	<i>Acute coronary syndrome</i>
ADMA	<i>Dimetilarginin asimetrus</i>
ATP	<i>Adenosin Trifosfat</i>
AvLOS	<i>Average Length of Stay</i>
AVM	<i>Arteriovenous Malformation</i>
CBF	<i>Cerebral Blood Flow</i>
CE	<i>Cardio Embolic</i>
EN	<i>Enteral Nutrition</i>
Hb	<i>Hemoglobin</i>
Hs-CRP	<i>High sensitivity C-reaktive protein</i>
ICH	<i>Intracerebral Hemorrhage</i>
IL	<i>Interleukin</i>
LAA	<i>Large Artery Atherosclerosis</i>
LMR	<i>Lymphocyte-monocyte ratio</i>
LOS	<i>Length of stay</i>
MCAO	<i>Middle cerebral artery occlusion</i>
MMP	<i>Matriks metaloproteinase</i>
MPV	<i>Mean platelet volume</i>
MRFIT	<i>Studi The Multi Risk Factor Intervention Trial</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NGT	<i>Nasogastric tube</i>
NLR	<i>Neutrophil-Lymphocyte ratio</i>

NO	<i>Nitrat Oksida</i>
PEG / J	percutan endoscopic gastrostomy/ jejunostomy
PLR	<i>Platelet-lymphocyte ratio</i>
REE	<i>Rest Energy Expenditure</i>
RISKESDAS	Riset kesehatan dasar
ROC	<i>Receiver Of Characteristic</i>
ROS	<i>Spesies oksigen reaktif</i>
SAH	<i>Sub Arachnoid Hemorrhage</i>
TIA	<i>Transient ischemic attack</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TOAST	<i>Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
WHO	<i>World health organization</i>
SGA	<i>Subjective Global Assessment</i>
LLA	Lingkar lengan atas
LP	Lingkar Pinggang



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Strok merupakan suatu penyakit neurologis akut yang paling sering dan salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas pada orang dewasa. Risiko strok semakin meningkat dengan peningkatan usia, hipertensi, merokok, penyakit jantung, diabetes, *transient ischemia attacks*, kurang aktivitas, alkohol dan obesitas. Menurut WHO, angka kejadian stroke di negara-negara eropa, Islandia, Norwegia, dan Swiss kemungkinan meningkat dari 1.1 juta per tahun pada tahun 2000 menjadi > 1.5 juta per tahun pada tahun 2025. Saat ini sekitar 6 juta orang di negara-negara tersebut pulih dari strok, dan sekitar sepertiga dari individu yang pulih dari strok pertama, akan mengalami stroke lagi dalam 5 tahun(Burgos *et al.*, 2018). Hasil data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menemukan prevalensi stroke di Indonesia sebesar 10,9 per 1.000 penduduk. Angka tersebut naik sebesar 3,9 dibandingkan Rikesdas tahun 2013. Prevalensi stroke pun lebih tinggi di perkotaan sebesar 12,6 per 1000 penduduk, dibandingkan dengan penduduk yang tinggal dipedesaan hanya 8,8 per 1000 penduduk(Kemenkes RI, 2018). Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo (RSUP WS), kota Makassar, Sulawesi Selatan tahun 2017-2019 tercatat sebanyak 826 pasien terdiagnosis stroke iskemik dan 339 pasien terdiagnosis stroke hemoragik.

Dalam patofisiologi stroke, inflamasi memainkan peran penting yang terbukti memiliki hubungan yang kuat dengan terjadinya stroke dengan menstimulasi berbagai penanda pro-inflamasi(S. Song *et al.*, 2019). Stroke iskemik

akut telah dibuktikan dapat menginduksi respon inflamasi disertai dengan peningkatan yang signifikan pada tingkat ekspresi penanda inflamasi dan sitokin pro-inflamasi, seperti interleukin (IL)  $-1\beta$ , IL- $1\alpha$ , tumor necrosis factor (TNF)  $-\alpha$ , IL - 6, IL - 8 dan reseptor TNF terlarut 1 dalam plasma, yang sering ditemukan pada fase akut stroke. Sitokin pro-inflamasi menginduksi reaksi kaskade inflamasi dan ekspresi sitokin yang sangat terkait dengan ukuran infark yang lebih besar dan prognosis yang lebih buruk untuk pasien stroke(Hua and Zhou, 2020).

Dalam beberapa tahun terakhir, *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *platelet-lymphocyte ratio* (PLR) telah muncul sebagai biomarker yang diterima dengan baik untuk penilaian status inflamasi secara keseluruhan termasuk penyakit stroke baru-baru ini(Hua and Zhou, 2020). Berbagai penanda inflamasi sebelumnya yang biasa digunakan seperti *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP), *lymphocyte-monocyte ratio* (LMR) dan *mean platelet volume* (MPV)(Care et al., 2016). NLR dan PLR merupakan indeks gabungan yang mencerminkan status proinflamasi / prokoagulan dan immunosupresi yang dapat memberikan informasi tambahan untuk penanda konvensional. Keduanya sangat terkait dengan prognosis infark dan keadaan trombo-inflamasi. NLR telah digunakan sebagai indikator untuk mencerminkan prevalensi aterosklerosis intrakranial dan dianggap sebagai faktor risiko independen untuk stroke iskemik dan juga terkait dengan hasil perdarahan intraserebral. Demikian pula, PLR telah digunakan untuk memprediksi tingkat rekanalisasi yang tidak memadai dan ukuran area infark setelah stroke. Kombinasi NLR dan PLR menunjukkan kemampuan prediksi yang lebih baik dan NLR atau PLR yang lebih tinggi dapat menunjukkan prognosis yang lebih buruk.

Peningkatan NLR dan PLR juga telah terbukti terkait dengan peningkatan produksi sitokin dan stres oksidatif dan telah digunakan untuk mengukur respons inflamasi sistemik.(Hua and Zhou, 2020) Kelebihan lain dari NLR dan PLR adalah penggunaan rasio (perbandingan), sehingga lebih stabil daripada parameter lain yang dapat berubah oleh beberapa variabel seperti dehidrasi, overhidrasi, dan penanganan spesimen darah.(Tao *et al.*, 2017)

Nilai NLR diperoleh dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit, sedangkan nilai PLR dihitung dari jumlah platelet dibagi dengan jumlah limfosit yang dapat diperoleh dari tes darah rutin.(Tao *et al.*, 2017)

Qun S et al melaporkan bahwa NLR dikaitkan dengan prognosis yang buruk untuk penyakit iskemik. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa peningkatan neutrofil yang banyak ditemukan pada plak aterosklerotik pada berbagai tahap aterosklerosis, dapat merusak sel endotel. Inflamasi kronis yang diwakili oleh NLR juga dilaporkan terkait dengan sejumlah faktor risiko vaskular, termasuk hipertensi, diabetes, dan hiperlipidemia. Selama perkembangan infark, neutrofil menjadi leukosit pertama yang mencapai area iskemik, dan pada gilirannya mengaktifkan proses inflamasi. Lebih lanjut, setelah neutrofil mencapai area iskemik, ditemukan kadar sitokin pro-inflamasi tertinggi dan biomarker inflamasi bertepatan dengan rekrutmen dan aktivasi neutrofil. Pelepasan sitokin inflamasi akan menyebabkan amplifikasi kaskade imun yang menyebabkan disfungsi sel dan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Sedangkan Limfosit merupakan sel imun yang berhubungan dengan regulasi dan proteksi. Penurunan

jumlah limfosit, mencerminkan keadaan stres patologis tubuh, sehingga jumlah yang rendah menunjukkan prognosis yang buruk.(Hua and Zhou, 2020)

Sebagai indikator inflamasi yang stabil, PLR mencerminkan keadaan inflamasi pada stroke. Platelet dapat bertindak sebagai indikator inflamasi, dan aktivasi platelet yang lebih tinggi berfungsi sebagai prediktor inflamasi. Kadar tinggi dianggap sebagai faktor risiko peningkatan insiden penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Platelet teraktivasi berpartisipasi dalam regulasi permeabilitas sel endotel dan perekrutan sel mononuklear melalui pelepasan faktor pro-inflamasi. Aktivasi platelet tidak hanya dianggap sebagai penyebab inflamasi timbal balik, tetapi juga berkaitan erat dengan infark.(Hua and Zhou, 2020) Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara respon inflamasi dan perkembangan aterosklerosis, agregasi platelet, ruptur plak dan trombosis intravaskular.(Esenwa and Elkind, 2016)

Malnutrisi telah diketahui sebagai masalah umum yang mempengaruhi pasien stroke dan dikaitkan dengan luaran yang buruk, termasuk peningkatan mortalitas dan morbiditas. Selain itu, malnutrisi menimbulkan beban yang signifikan pada sumber daya layanan kesehatan dan dikatakan bahwa malnutrisi akibat penyakit (*disease related malnutrition*) adalah penentu penting dari biaya rawat inap. Terlebih lagi, bahwa malnutrisi seringkali merupakan masalah yang kurang disadari dan ditangani.(Gomes, Emery and Weekes, 2016) Pasien stroke cenderung untuk mengalami malnutrisi dan dehidrasi akibat disfagia, gangguan kesadaran, defisit persepsi dan disfungsi kognitif. Terlebih lagi, status nutrisi dapat

memburuk dalam minggu pertama setelah stroke (ESPEN,2018)(Burgos *et al.*, 2018):

*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan adanya malnutrisi ditemukan terkait dengan mortalitas dan morbiditas dalam berbagai kondisi klinis termasuk penyakit stroke. NLR dapat menjadi penanda nutrisi yang berguna untuk mengevaluasi status nutrisi pasien. Pada penelitian Kaya et al menunjukkan bahwa NLR secara signifikan lebih tinggi pada pasien geriatri dengan malnutrisi atau mereka yang berisiko malnutrisi dibandingkan dengan pasien dengan status gizi normal. NLR dan usia ditemukan sebagai faktor independen yang signifikan secara statistik untuk memprediksi malnutrisi / risiko malnutrisi pada pasien geriatri.(Kaya *et al.*, 2019)

*Length of stay* (LOS) (> 7 hari) pada pasien stroke rawat inap berhubungan dengan lokasi lesi dan skor skala koma Glasgow yang rendah.(Saxena and Prasad, 2016) NLR secara signifikan terkait dengan LOS dan biaya rumah sakit pada pasien dengan stroke iskemik akut. Sementara itu, PLR dapat memprediksi kerugian di rumah sakit dan kerugian jangka panjang utama pada penyakit kardiovaskuler. (Tao *et al.*, 2017) Keduanya adalah biomarker sederhana, murah, dan tersedia dan dapat berfungsi sebagai indikator praktis secara klinis untuk menilai beban ekonomi stroke.(Zhao, Dai and Chen, 2015) LOS yang memanjang setelah stroke meningkatkan biaya perawatan kesehatan, meningkatkan risiko komplikasi yang didapat di rumah sakit, kematian di rumah sakit dan telah dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk.(Saxena and Prasad, 2016)

Saat ini belum ada data yang melaporkan tentang profil NLR, PLR dan status nutrisi pada pasien stroke yang dihubungkan dengan LOS di RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut yaitu :

1. Apakah ada hubungan antara NLR dengan LOS pada pasien stroke
2. Apakah ada hubungan antara PLR dengan LOS pada pasien stroke
3. Apakah ada hubungan antara status nutrisi dengan LOS pada pasien stroke

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui adanya hubungan antara NLR, PLR dan status nutrisi terhadap LOS pada pasien stroke.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menentukan level NLR pada pasien stroke
2. Menentukan level PLR pada pasien stroke
3. Menentukan level status nutrisi pada pasien stroke
4. Menghubungkan level NLR dengan LOS pada pasien stroke
5. Menghubungkan level PLR dengan LOS pada pasien stroke
6. Menghubungkan level status nutrisi dengan LOS pada pasien stroke

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Ada hubungan antara NLR dengan LOS pada pasien stroke.
2. Ada hubungan antara PLR dengan LOS pada pasien stroke.
3. Ada hubungan antara status nutrisi dengan LOS pada pasien stroke.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat-manfaat sebagai berikut:

1. Perkembangan ilmu pengetahuan  
Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan NLR, PLR dan status nutrisi dengan LOS pada pasien stroke.
2. Kepentingan praktisi dan masyarakat
  - a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi kepada praktisi sebagai salah satu pertimbangan dalam mengelola dan menentukan prognostik pasien stroke.
  - b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang akurat dalam upaya penelitian lebih lanjut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Stroke**

##### **2.1.1 Definisi Stroke**

Menurut WHO (*World Health Organization*) stroke didefinisikan suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara cepat dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung dalam 24 jam atau lebih atau dapat menimbulkan kematian, tanpa bukti adanya gangguan lain selain gangguan pembuluh darah otak (Burgos *et al.*, 2018).

##### **2.1.2 Klasifikasi Stroke**

Berdasarkan etiologi terjadinya stroke yang mendasari, stroke dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu:

a. **Stroke Iskemik**

Stroke iskemik akut adalah sindrom klinis dengan onset cepat defisit serebral fokal, yang berlangsung selama 24 jam atau menyebabkan kematian. Pengurangan aliran darah otak (CBF) di bawah nilai tertentu adalah peristiwa penting yang mengarah ke serangkaian perubahan fungsional, biokimia dan struktural yang berpuncak pada kematian neuron *irreversibel*. (Bandera *et al.*, 2006) Stroke iskemik ditandai dengan hilangnya sirkulasi darah secara tiba-tiba ke area otak, spinal dan retina yang mengakibatkan hilangnya fungsi neurologis dengan gejala yang persisten lebih dari 24 jam. Hal ini bisa disebabkan karena adanya oklusi yang diakibatkan adanya trombosis atau emboli pada pembuluh darah. (Parmar,



2018) Berdasarkan *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*, stroke iskemik dibagi menjadi 5 yakni:

– *Large Artery Atherosclerosis (LAA)*

*Large Artery Atherosclerosis (LAA)* mengacu pada pembentukan plak aterosklerotik yang berasal dari lipid pada dinding bagian tunika intima pembuluh darah besar dan dapat memengaruhi arteri ekstrakranial dan intracranial. LAA merupakan etiologi tersering pada stroke iskemik. LAA bisa didiagnosis dari temuan klinis dan radiologis yang menunjukkan adanya > 50% oklusi atau stenosis pada arteri utama atau cabang pada otak.(Parmar, 2018)(Harris *et al.*, 2018)

– *Small Vessel Disease (SVD)*

*Small Vessel Disease (SVD)* secara klinis didefinisikan sebagai sindrom lacunar (tetapi tanpa disfungsi kortikal) yang disebabkan karena oklusi pada mikrovaskular otak. Pada pemeriksaan MRI ditemukan lesi kurang dari 1,5 cm. SVD sering dikaitkan dengan manifestasi klinis sebagai stroke lacunar karena oklusi yang minimal dan hanya menyebabkan disfungsi neurologi yang minimal juga bahkan ada beberapa pasien yang tidak mengalami disfungsi neurologis.(Parmar, 2018)(Harris *et al.*, 2018)

– *Cardio Embolic Disease (CE)*

Kardioemboli terjadi sebagai akibat adanya pembekuan darah yang telah terbentuk di dalam jantung lalu jika pada kondisi tertentu trombus akan terlepas masuk ke sirkulasi dan menuju pembuluh darah otak

menyebabkan sumbatan. Kardioemboli biasa terjadi pada pasien dengan riwayat penyakit jantung seperti pada *acute coronary syndrome* atau kelainan katup.(Harris *et al.*, 2018)

– Penyebab lain

Pembentukan trombus pada stroke iskemik juga bisa disebabkan karena beberapa penyakit seperti diseksi arteri ekstrakranial, *non atherosclerotic vasculopathies*, keadaan hiperkoagulasi atau gangguan hematologis.(Parmar, 2018)

– Tidak diketahui penyebabnya

Pada kasus ini pasien stroke didapatkan manifestasi klinis disfungsi neurologis tetapi setelah dilakukan pemeriksaan menyeluruh untuk mendeteksi etiologi yang mendasari, tidak didapatkan kelainan pada pemeriksaan skrining jantung, stenosis arteri besar intrakranial atau ekstrakranial, dan kondisi koagulopati. Pada klasifikasi etiologi ini bisa dikategorikan pada pasien yang memiliki lebih dari satu etiologi yang mendasari.(Parmar, 2018)

b. Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik adalah disfungsi neurologis fokal yang akut dan disebabkan oleh perdarahan primer substansi otak yang terjadi secara spontan tetapi bukan disebabkan oleh trauma kapitis, dan bisa disebabkan oleh karena pecahnya pembuluh darah arteri, vena, dan kapiler.(Parmar, 2018) Berdasarkan letak perdarahannya, stroke hemoragik terbagi menjadi 2 yakni:

- Perdarahan subarachnoid (SAH)

Perdarahan subarachnoid adalah perdarahan pada ruang subarachnoid yaitu di antara arachnoid dan pia mater, yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah, aneurisma, ataupun *Arteriovenous Malformation* (AVM). Perdarahan pada ruang subaraknoid mengakibatkan terjadinya peningkatan TIK yang mendadak yang akan menimbulkan respon gejala klinis nyeri kepala hebat dan muntah, tanda-tanda neurologis fokal, hilangnya kesadaran dan kekakuan leher.(Parmar, 2018)

- Perdarahan intraserebral (ICH)

Stroke yang disebabkan oleh ICH didefinisikan sebagai tanda klinis disfungsi neurologis yang berkembang pesat yang disebabkan oleh pengumpulan darah di dalam parenkim otak atau sistem ventrikel yang tidak disebabkan oleh trauma . ICH terjadi secara spontan atau ketika pembuluh darah yang melemah di dalam otak pecah, memungkinkan kebocoran darah, meningkatkan tekanan intrakranial, menyebabkan kerusakan sel-sel otak di sekitarnya.(Parmar, 2018)

### **2.1.3 Faktor Risiko**

Faktor risiko pada stroke terbagi menjadi 2 yakni faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi dan yang dapat dimofikasi.

- a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

1. Usia

Kejadian stroke tidak memiliki hubungan terhadap peningkatan usia.

Berdasarkan Manurung et al, penelitian yang dilakukan hasil uji chi square

diperoleh nilai  $p=0,19$  ( $p>0,05$ ), disimpulkan tidak ada hubungan antara usia dengan kejadian stroke. Hal ini menguatkan bahwa stroke juga mengancam usia muda, walaupun berdasarkan beberapa studi literatur usia merupakan salah satu faktor risiko stroke karena dengan penambahan usia terjadi penurunan fungsi sel, jaringan dan organ sebagai proses fisiologis penuaan. Dalam kasus stroke penuaan mengakibatkan penurunan elastisitas pembuluh darah yang memperbesar kemungkinan terjadinya aterosklerosis sebagai penyebab stroke.(Manurung, Diani and Agianto, 2015)

## 2. Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki risiko lebih besar untuk terkena stroke dikarenakan menurut hasil penelitian hormon pada wanita (estrogen) berperan dalam melindungi wanita sampai mereka melewati masa-masa melahirkan anak sehingga pada usia muda wanita jarang terkena stroke. (Manurung, Diani and Agianto, 2015)

## 3. Ras dan Etnis

Dari studi literatur orang kulit hitam, Hispanik Amerika, Cina, dan Jepang memiliki insiden stroke yang lebih tinggi dibandingkan orang dengan kulit putih.(Nastiti, 2011)

## 4. Genetik

Faktor keturunan turut berkontribusi pada risiko stroke, risiko karena mutasi genetik dan karena berbagi eksposur keluarga. Adapun mekanisme yang berkontribusi pada risiko stroke yang pertama, kelainan gen tunggal langka tertentu mungkin berkontribusi pada sindrom keluarga individu yang

terkena stroke seperti contoh autosom serebral arteriopati dominan dengan infark subkortikal dan leukoensefalopati. Kedua, kelainan gen tunggal dapat menyebabkan gangguan multi sistem. Ketiga, beberapa varian umum dari polimorfisme genetik telah dikaitkan dengan risiko stroke, meskipun kontribusi individu dari polimorfisme tersebut dianggap sederhana (misal kelainan gen 9p21).(Boehme, Esenwa and Elkind, 2017)

b. Faktor yang dapat dimodifikasi

1. Hipertensi

Berdasarkan hasil statistik diperoleh hubungan yang signifikan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko tertinggi dalam menyebabkan kejadian stroke, baik stroke untuk onset yang pertama kali maupun dalam kejadian stroke berulang. Hipertensi menyebabkan terjadinya gangguan pada autoregulasi otak. Sehingga, dalam tekanan darah yang sama dengan normotensi, jumlah aliran darah yang diterima otak pada pasien hipertensi, lebih sedikit. Tekanan diastol lebih 140 mmHg termasuk variabel yang terbukti memiliki hubungan dengan kejadian stroke berulang.(Irdelia, Tri Joko and Bebasari, 2014)

2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus merupakan faktor risiko independen untuk stroke dengan peningkatan risiko stroke 2 kali lipat untuk pasien diabetes, dan stroke menyumbang 20% kematian pada penderita diabetes. Penderita pradiabetik juga berisiko tinggi terkena stroke. Dalam studi literatur kadar glukosa darah yang tinggi dari waktu ke waktu dapat menyebabkan peningkatan penumpukan

bahan lemak di bagian dalam dinding pembuluh darah. Penumpukan tersebut dapat mempengaruhi aliran darah, meningkatkan kesempatan penyumbatan dan pengerasan pembuluh darah (aterosklerosis). (Boehme, Esenwa and Elkind, 2017); (Irdelia, Tri Joko and Bebasari, 2014)

### 3. Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko stroke karena jaringan lemak yang berlebihan di seluruh tubuh dapat menyebabkan kesulitan dalam aliran darah dan peningkatan risiko penyumbatan, yang keduanya dapat menyebabkan stroke. Pada penelitian yang dilakukan Ghani et al, mengenai obesitas pada pasien stroke diperoleh ada hubungan antara obesitas berisiko 1,3 kali dan obesitas sentral 1,53 kali. (Ghani, Mihardja and Delima, 2016)

### 4. Dislipidemia

*The Multi Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* menyatakan bahwa risiko stroke iskemik meningkat pada penderita dengan kadar kolesterol di atas 160 mg/dl. Kadar kolesterol total yang >220 mg/dl meningkatkan risiko stroke antara 1,31 sampai 2,9 kali. Semakin tinggi kadar kolesterol dalam darah maka semakin besar pula risiko untuk terkena stroke. Kadar kolesterol akan cenderung meningkat pada orang yang memiliki berat badan lebih, kurang aktivitas fisik, dan dalam keadaan stress. Berdasarkan hasil uji chi square diperoleh nilai  $p=0,002$  dan  $OR=4,500$ , disimpulkan ada hubungan antara peningkatan kadar LDL dengan stroke. Nilai OR menunjukkan bahwa seseorang yang mengalami peningkatan LDL ( $\geq 150$  mg/dl) berisiko 4,5 kali lebih besar untuk terkena stroke dibandingkan dengan individu yang kadar

LDLnya (<150 mg/dl). Kadar LDL dalam jumlah berlebih di dalam darah akan darah yang dapat menyumbat pembuluh vena atau arteri dan menyebabkan iskemia dan nekrosis jaringan lokal. Trombus ini bisa terlepas dari dinding pembuluh darah dan disebut tromboemboli. Trombosis dan tromboemboli memegang peranan penting dalam patogenesis stroke iskemik. Lokasi trombosis sangat menentukan jenis gangguan yang ditimbulkannya, misalnya trombosis arteri dapat mengakibatkan infark jantung, stroke, maupun *claudicatio intermitten*, sedangkan trombosis vena dapat menyebabkan emboli paru diendapkan pada dinding pembuluh darah dan membentuk bekuan yang dapat menyumbat pembuluh darah. Bila plak terlepas akan menyumbat aliran darah ke jantung dan menimbulkan serangan jantung, bila ke otak menyebabkan stroke. (Ghani, Mihardja and Delima, 2016)

## 5. Merokok

Kandungan karbon monoksida pada rokok menyebabkan kurangnya kadar oksigen yang terikat pada hemoglobin (Hb) di darah. Hal ini menyebabkan jantung akan bekerja lebih keras. Selain itu, kandungan zat di dalam rokok mempermudah pembentukan bekuan darah dan trombus yang menyebabkan terhambatnya aliran darah ke otak. (Irdelia, Tri Joko and Bebasari, 2014)

### 2.1.4 Patofisiologi

#### a. Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebabkan karena adanya penyumbatan lumen pembuluh darah otak karena trombus yang makin lama makin menebal,

sehingga aliran darah menjadi tidak lancar. Penurunan aliran darah ini menyebabkan iskemia. Trombosis serebri adalah obstruksi aliran darah yang terjadi pada proses oklusi satu atau lebih pembuluh darah lokal.(Women's Hospitals, 2009)

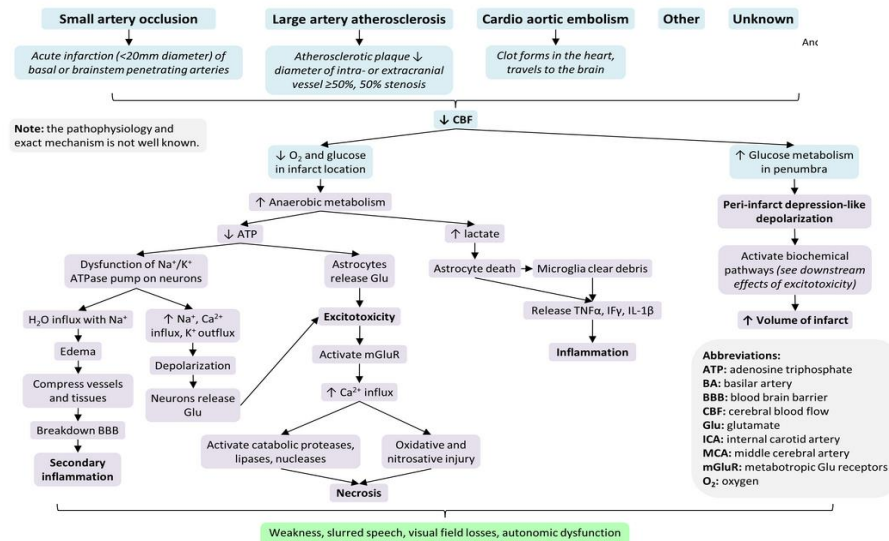
Trombosis diawali dengan adanya kerusakan endotel, sehingga tampak jaringan kolagen dibawahnya. Proses trombosis terjadi akibat adanya interaksi antara trombosit dan dinding pembuluh darah, akibat adanya kerusakan endotel pembuluh darah. Endotel pembuluh darah yang normal bersifat antitrombosis, hal ini disebabkan karena adanya glikoprotein dan proteoglikan yang melapisi sel endotel dan adanya prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) pada endotel yang bersifat vasodilator dan inhibisi platelet agregasi. Pada endotel yang mengalami kerusakan, darah akan berhubungan dengan serat-serat kolagen pembuluh darah, kemudian akan merangsang trombosit dan agregasi trombosit dan merangsang trombosit mengeluarkan zat-zat yang terdapat di dalam granula-granula di dalam trombosit dan zat-zat yang berasal dari makrofag yang mengandung lemak. Akibat adanya reseptor pada trombosit menyebabkan perlekatan trombosit dengan jaringan kolagen pembuluh darah.(Women's Hospitals, 2009)

Di area inti iskemik, secara klinis didefinisikan sebagai area dengan aliran darah otak <20%.(Anrather and Iadecola, 2016) Kurangnya sirkulasi darah ke otak membuat neuron kehilangan glukosa dan oksigen yang diperlukan dan jaringan mengalami nekrosis dalam beberapa menit karena adenosin trifosfat (ATP) tidak mencukupi untuk mempertahankan gradien



ionik homeostatis dan fungsi metabolisme yang mengakibatkan ketidakseimbangan ion intraseluler, disfungsi mitokondria dan aktivasi protease intraseluler, lipase, dan ribonuklease yang menyebabkan kerusakan cepat elemen struktural seluler dan hilangnya integritas sel. Namun, di luar inti iskemik, jaringan otak sebagian masih perfusi meskipun dengan kecepatan yang berkurang. Wilayah ini disebut sebagai penumbra iskemik. Sementara neuron penumbral terganggu secara fungsional, mereka dapat diselamatkan jika aliran darah pulih. Namun, meskipun aliran darah pulih, neuron di penumbra menghadapi tantangan besar untuk kelangsungan hidupnya, seperti eksitotoksisitas dan inflamasi. (Anrather and Iadecola, 2016) (Mir, Al-Baradie and Alhussainawi, 2015)

Eksitotoksisitas berasal dari pelepasan neurotransmitter glutamat yang tidak terkontrol dari neuron depolarisasi. Aktivasi yang dimediasi glutamat dari N-metil-D-aspartat dan  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil 4-reseptor asam isoksazolepropionat, diperkuat oleh aktivasi berkepanjangan saluran ion melastatin potensial reseptor transien, menyebabkan masuknya kalsium ekstraseluler yang tidak terkontrol dan disregulasi homeostasis kalsium intraseluler yang menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan nitrogen, disfungsi mitokondria, aktivasi kaskade apoptosis, dan aktivasi (adenosine diphosphateribose)polimerase. (Anrather and Iadecola, 2016)



Gambar 1. Patomekanisme Stroke Iskemik (Andrea Kuczynski et al, 2017)

b. Patofisiologi Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik dapat disebabkan oleh perdarahan intraserebral dan perdarahan subarachnoid. Pada perdarahan intraserebral, perdarahan masuk ke dalam parenkim otak akibat pecahnya arteri penetrans yang merupakan cabang dari pembuluh darah superficial dan berjalan tegak lurus menuju parenkim otak yang di bagian distalnya berupa anyaman kapiler. Hal ini dapat disebabkan oleh diathesis perdarahan dan penggunaan antikoagulan seperti heparin. (Ropper, Samuels and Klein, 2014)

Masuknya darah ke dalam parenkim otak menyebabkan terjadinya penekanan pada berbagai bagian otak seperti serebelum, batang otak, dan *thalamus*. Darah mendorong struktur otak dan merembes ke sekitarnya bahkan dapat masuk ke dalam ventrikel atau ke rongga subarachnoid yang akan bercampur dengan cairan serebrospinal dan merangsang meningen. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial yang menimbulkan tanda dan

gejala seperti nyeri kepala hebat, papil edema, dan muntah proyektil.(Ropper, Samuels and Klein, 2014)

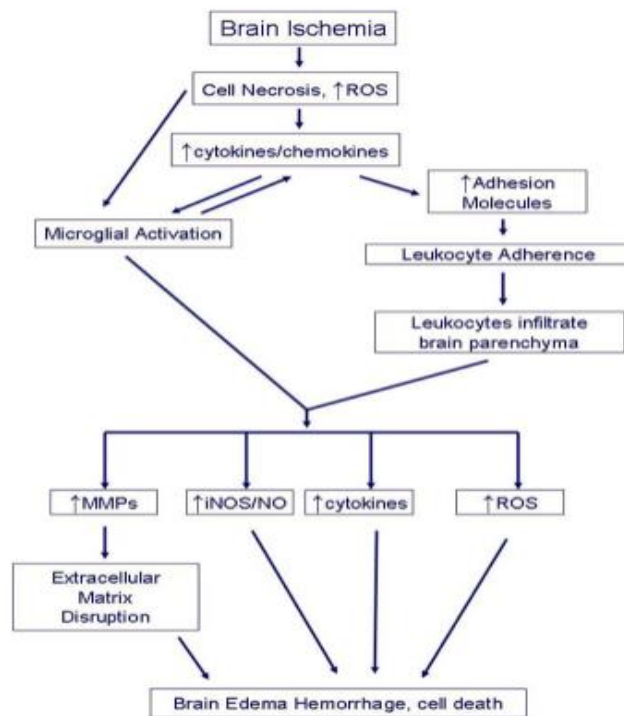
Pada perdarahan subarachnoid, lokasi perdarahan umumnya terletak pada daerah ganglia basalis, pons, serebelum dan thalamus. Perdarahan pada ganglia basalis sering meluas hingga mengenai kapsula interna dan kadang-kadang ruptur ke dalam ventrikel lateral lalu menyebar melalui sistem ventrikuler ke dalam rongga subaraknoid. Adanya perluasan intraventrikuler sering berakibat fatal.(Ropper, Samuels and Klein, 2014)

### **2.1.5 Respon Inflamasi pada Stroke**

#### **a. Respon inflamasi pada stroke iskemik**

Iskemia otak memicu respon inflamasi karena adanya sel nekrotik, pembentukan *spesies oksigen reaktif* (ROS) dan produksi sitokin inflamasi bahkan di dalam neuron. Mediator ini mengarah pada aktivasi mikroglial yang menghasilkan lebih banyak sitokin yang menyebabkan peningkatan regulasi molekul adhesi di pembuluh darah otak. Kemokin menyebabkan kemotaksis sel inflamasi ke otak iskemik. Molekul adhesi memediasi adhesi leukosit yang bersirkulasi ke endotel vaskular dan infiltrasi ke parenkim otak. Setelah berada di otak, leukosit dan mikroglia yang diaktifkan menghasilkan berbagai mediator inflamasi seperti matriks metaloproteinase (MMP), sintase oksida nitrat yang diinduksi (iNOS) yang menghasilkan oksida nitrat (NO), sitokin, dan lebih banyak ROS yang menyebabkan edema otak, perdarahan, dan akhirnya, kematian sel. MMPs dianggap

memediasi gangguan matriks ekstraseluler, peristiwa penting dalam edema otak dan perdarahan.(Wang, Tang and Yenari, 2007)



**Gambar 2. Respon inflamasi pada stroke iskemik** (Wang, Tang and Yenari, 2007)

Setelah onset stroke iskemik terjadi respon inflamasi dimana sel inflamasi seperti leukosit dari darah dan mikroglia akan diaktifkan dan menumpuk di dalam jaringan otak yang kemudian menyebabkan cedera inflamasi. Sekitar 4–6 jam setelah onset iskemia, leukosit yang bersirkulasi menempel pada dinding pembuluh darah, menyebabkan migrasi dan akumulasi ke dalam jaringan otak yang iskemik dengan pelepasan mediator proinflamasi. Mediator ini menyebabkan cedera sekunder pada jaringan yang berpotensi dapat diselamatkan di dalam penumbra yang mengelilingi inti infark. (Wang, Tang and Yenari, 2007)

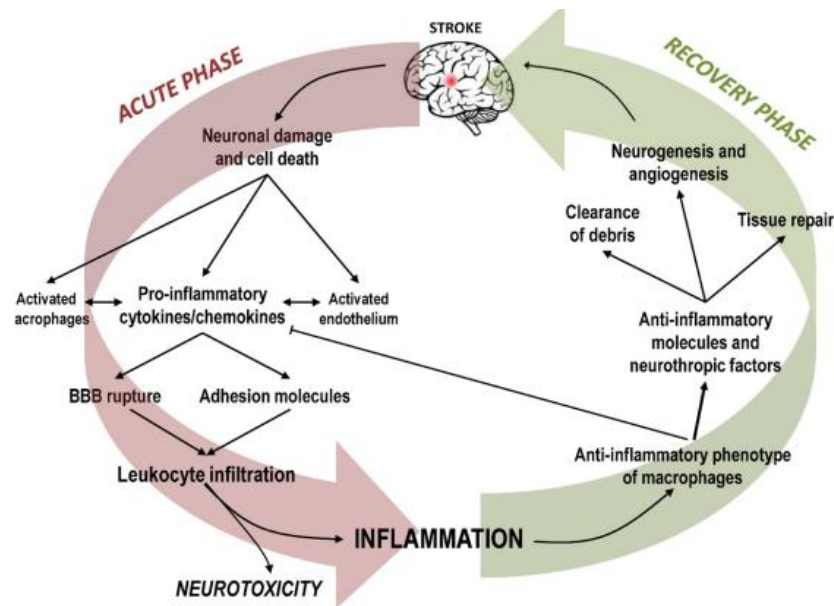
Neutrofil umumnya merupakan subtipe leukosit pertama yang direkrut ke otak yang iskemik, dan dapat berpotensi menimbulkan cedera dengan langsung mengeluarkan sitokin/mediator proinflamasi lainnya. Pada TIA, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa volume infark berkurang secara signifikan saat penghambatan infiltrasi neutrofil beberapa mediator, meski tidak secara langsung bersifat sitotoksik yang terlibat dalam penghancuran jaringan nekrotik dan jaringan yang hidup di sekitarnya. Banyak penelitian yang mendokumentasikan peningkatan hasil neurologis setelah penipisan neutrofil dan penghambatan molekul adhesi yang memfasilitasi masuknya neutrofil ke dalam cedera otak.

Peran limfosit umumnya dimaksudkan untuk memainkan peran negatif dalam patogenesis otak iskemik meskipun ada juga data yang bertentangan. Setelah oklusi arteri serebral tengah permanen (MCAO) pada tikus, limfosit meningkat pada lesi iskemik setelah neutrofil. Mencegah limfosit ke cedera otak iskemik yang diperbaiki, menunjukkan bahwa seperti neutrofil, limfosit juga memainkan peran yang memperburuk cedera pada otak. Studi klinis juga menunjukkan bahwa limfosit memiliki pro-inflamasi dan jaringan yang kuat, sifat yang merusak, dan peningkatan regulasi limfosit yang bersirkulasi berkorelasi dengan peningkatan kematian akibat stroke. Berdasarkan hal tersebut respon inflamasi berupa neutrofil dan limfosit memiliki peran dalam prognosis cedera otak pada pasien stroke iskemik. (Wang, Tang and Yenari, 2007)

b. Respon inflamasi pada stroke hemoragik

Pada stroke hemoragik, sel inflamasi utama yang diaktifkan dan terakumulasi di dalam otak setelah perdarahan adalah leukosit yang diturunkan dari darah (*blood-derived leukocytes*), makrofag, dan mikroglia residen. Leukosit memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh yang normal. Selain itu, neutrofil pada khususnya mungkin menjadi mediator kerusakan otak sekunder setelah ICH. Mikroglia, yang jumlahnya sebanyak 12% dari sel di sistem saraf pusat sel non-neuronal yang pertama untuk merespon cedera sistem saraf pusat. (Wang and Doré, 2007)

Pada saat terjadi kematian/nekrosis sel, maka terjadilah pengaktifan respon inflamasi. Leukosit, makrofag, dan sel glia yang teraktivasi adalah pusat utama sumber sitokin sistem saraf, kemokin, dan imunomolekul lainnya. Infiltrasi ini didahului oleh polimorfonuklear neutrofilik akumulasi leukosit di pembuluh darah yang membatasi perdarahan sedini 6 sampai 12 jam setelah ICH. Adanya neutrofil dan / atau makrofag pada pasien stroke hemoragik menandakan kejadian seluler awal di daerah *perihemorrhage* dan adanya infiltrasi leukosit muncul sebagai respon inflamasi awal 5 sampai 8 jam dan menghilang dalam 72 jam setelah perdarahan. (Wang and Doré, 2007) (Simats, García-Berrocso and Montaner, 2016)



**Gambar 3. Respon inflamasi pada stroke hemoragik**(Simats, García-Berrocso and Montaner, 2016)

### 2.1.6 Respon Metabolik pada Stroke

Proses adaptif dan maladaptif metabolik yang kompleks setelah stroke berkontribusi pada *muscle wasting* dan perkembangan sarkopenia dan dampaknya pada kapasitas fungsional dan hasil stroke. Penurunan berat badan terjadi karena pengecilan jaringan dan perubahan dalam komposisi tubuh terjadi pada pasien dengan stroke iskemik akibat dari keseluruhan ketidakseimbangan katabolik / anabolik yang berkembang selama penyakit dan termasuk penurunan stimulasi anabolik (seperti dari resistensi insulin) dan aktivasi hormon katabolik. Sensitifitas insulin berkurang 1 tahun setelah stroke iskemik akut dibandingkan dengan kelompok sehat usia yang sama.

Gangguan makan sudah diketahui sebagai komplikasi utama setelah stroke, dan pengurangan asupan kalori mungkin menyebabkan keseimbangan

nitrogen negatif. Beberapa penelitian menunjukkan hal itu, kekurangan gizi sering terjadi pada pasien dengan stroke. Selain itu, terjadi defisit psikokognitif sering diamati pada pasien stroke, yang diekspresikan dalam perilaku depresi dan kehilangan nafsu makan terkait. Imobilisasi menyebabkan ketidakaktifan fisik yang mungkin juga terjadi menjelaskan atrofi yang tidak digunakan di luar anggota tubuh yang lumpuh. (Knops *et al.*, 2013)

Stroke sebagai penyakit kronis menyebabkan sarkopenia seperti pada penyakit kronis lainnya, seperti gagal jantung atau penyakit paru kronis, keseimbangan metabolik dipengaruhi oleh aktivasi neuroendokrin dan sistem saraf simpatis, sekresi sitokin inflamasi dan stres radikal bebas. Ketidakseimbangan katabolik / anabolik dapat berkembang dengan dorongan katabolik yang meningkat dan stimulasi anabolik yang tidak berhasil. Hal ini akan menyebabkan pemborosan jaringan lemak (penipisan simpanan energi) dan jaringan otot (penurunan fungsional) dan manifestasi klinis sarkopenia (Knops *et al.*, 2013)

Simpatis dan neuroendokrin cenderung demikian terlibat dalam ketidakseimbangan metabolik setelah stroke akut. Iskemia akut dengan kerusakan otak yang berkepanjangan menyebabkan respon stres global pada pasien stroke. Peristiwa akut berkembang dengan stimulasi berlebihan dari lokal dan sistemik sistem saraf simpatis, hiperkortisolisme dan aktivasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Pada stroke akut menunjukkan hiperglikemia dan kadar glukosa yang tinggi tidak berkorelasi dengan kadar plasma HbA1c. Pensinyalan simpatis yang bertambah dengan kelebihan katekolamin lokal



dan sistemik dapat menyebabkan katabolik secara keseluruhan yang memicu stimulasi resistensi insulin, degradasi protein dan peningkatan lipolisis dengan hilangnya simpanan energi lipid. Resistensi insulin menyebabkan akumulasi lipid di otot rangka dan hati. (Knops *et al.*, 2013)

Pola hormonal, metabolik, dan neuroendokrin pasien stroke terkait dengan perubahan komposisi tubuh dan berat badan dimana terjadi *muscle wasting*. Fungsi endotel berkurang karena gangguan regulasi vasodilatasi yang bergantung pada endotel dengan aktivasi berlebihan sistem L-arginin-nitrat oksida, dimetilarginin asimetris (ADMA) dan Rasio L-arginine / ADMA. (Knops *et al.*, 2013)

## **2.2 Length Of Stay (LOS)**

*Length of stay* (LOS) atau lama hari rawat merupakan salah satu indikator mutu pelayanan medis yang diberikan oleh rumah sakit kepada pasien (*quality of patient care*). LOS menunjukkan berapa hari lamanya seorang pasien dirawat inap pada satu periode perawatan. Rawat inap adalah pelayanan pasien untuk observasi, diagnosis, pengobatan, rehabilitasi medis dan atau upaya pelayanan kesehatan lainnya dengan menginap di rumah sakit. Satuan untuk lama rawat adalah hari, sedangkan cara menghitung lama rawat adalah dengan menghitung selisih antara tanggal pulang (keluar dari rumah sakit, baik hidup ataupun meninggal) dengan tanggal masuk rumah sakit. Umumnya data tersebut tercantum dalam formulir ringkasan masuk dan keluar di rekam medik (Lubis and Susilawati, 2018)

LOS merupakan indikator penting untuk menentukan keberhasilan terapi pasien. LOS juga terkait dengan biaya perawatan yang dikeluarkan pasien. Semakin sedikit waktu pasien berada di rumah sakit, semakin dapat dikatakan efektif dan efisien pelayanan di rumah sakit. Bila seseorang dirawat di rumah sakit, maka yang diharapkan tentunya ada perubahan akan derajat kesehatannya sehingga pasien tidak perlu berlama-lama di rumah sakit. Lama hari rawat secara signifikan berkurang sejak adanya pengetahuan tentang hal-hal yang berkaitan dengan diagnosis yang tepat. (Lubis and Susilawati, 2018)

AvLOS (*Average Length of Stay*) : rata-rata lamanya pasien dirawat. AvLOS menurut Huffman (1994) adalah “*The average hospitalization stay of inpatient discharged during the period under consideration*”. AvLOS menurut Depkes RI (2005) adalah rata-rata lama rawat seorang pasien. Indikator ini memberikan gambaran tingkat efisiensi, juga dapat memberikan gambaran mutu pelayanan, apabila diterapkan pada diagnosis tertentu dapat dijadikan hal yang perlu pengamatan yang lebih lanjut. Secara umum nilai AvLOS yang ideal antara 6-9 hari. (‘Indikator\_Kinerja\_Rumah\_Sakit\_Menurut\_Depkes. RI’, 2015)

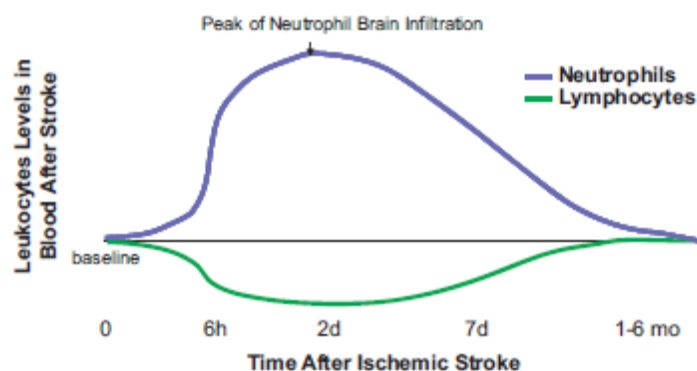
Rumus:

$$\text{AvLOS} = \frac{\text{Jumlah lama dirawat}}{\text{Jumlah pasien keluar (hidup+mati)}}$$

## 2.3 NLR, PLR dan Status Nutrisi pada Stroke

### 2.3.1 *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR)

*Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) adalah salah satu parameter sederhana untuk menilai status inflamasi pasien.(Jickling *et al.*, 2015) Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) sebagai cerminan respon imun bawaan (neutrofilik) dan adaptif (limfosit) telah banyak diteliti karena kemudahannya untuk diperoleh dari darah tepi.(S. Y. Song *et al.*, 2019) Nilai NLR diperoleh dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit.(Tao *et al.*, 2017) Pada pasien dengan stroke iskemik, jumlah neutrofil yang bersirkulasi meningkat dalam beberapa jam pertama onset stroke. Peningkatan ini terkait dengan keparahan stroke, volume infark, dan hasil fungsional yang lebih buruk. Berbeda dengan neutrofil, limfosit menurun setelah stroke iskemik. Dengan demikian, *neutrophil-to lymphocytes ratio* meningkat setelah stroke, dan dikaitkan dengan mortalitas dan ukuran infark.(Jickling *et al.*, 2015)



**Gambar 4. Perubahan jumlah neutrofil dan limfosit setelah stroke iskemik(Jickling *et al.*, 2015)**

Keadaan inflamasi yang berlangsung secara kronik menginduksi hipersekreksi sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ , yang menyebabkan tingginya hitung neutrofil secara menetap. Sementara itu, katekolamin, kortisol, dan mediator proinflamasi yang meningkat pada inflamasi kronik akan berikatan dengan reseptor pada permukaan limfosit dan selanjutnya akan menginisiasi apoptosis limfosit sehingga menyebabkan limfopenia. Atakan Yesil et al. menunjukkan bahwa NLR juga berkorelasi dengan proses inflamasi dan fibrosis yang terjadi akibat hipertensi pada arteri yang akan mengaktifkan jalur proinflamasi. NLR mencerminkan peradangan sistemik serta status gizi pasien secara umum.(Probowati, Bayupurnama and Ratnasari, 2017)

Penelitian terbaru juga telah menemukan peran penting NLR dalam memprediksi prognosis yang baru dan mortalitas pada pasien stroke iskemik dan hemoragik. Neutrofil yang terakumulasi dalam pembuluh darah otak dalam beberapa jam dapat menyumbat pembuluh darah serebrovaskular, menghambat perfusi mikrovaskular, dan berkontribusi terhadap perluasan infark pada iskemia serebral transien. Neutrofil direkrut ke iskemik otak fokal dan dapat mempotensiasi cedera dengan secara langsung melepaskan zat yang merusak atau mediator inflamasi lainnya. Ketika infiltrasi neutrofil dihambat, volume infark berkurang secara signifikan dan hasil neurologis ditingkatkan.(S. Y. Song *et al.*, 2019)

Dalam pengaturan stroke iskemik, kadar NLR yang lebih tinggi berkorelasi dengan peningkatan risiko stroke, hasil fungsional yang tidak menguntungkan pada 3 bulan dan peningkatan mortalitas, sementara dalam hal

stroke hemoragik (termasuk SAH dan ICH), peningkatan kadar NLR hanya memiliki efek buruk pada kematian(S. Y. Song *et al.*, 2019).

Nilai dasar NLR merupakan prediktor yang menjanjikan untuk prognosis stroke iskemik atau hemoragik. Peningkatan NLR juga dikaitkan dengan risiko tinggi terjadinya stroke iskemik. Waktu yang lebih singkat dari serangan stroke hingga masuk (dalam 24 jam) dan pengambilan sampel darah yang tepat waktu dapat membantu untuk mencerminkan respon inflamasi awal dari neutrofil dan limfosit, yang dapat memprediksi hasil klinis. Nilai cutoff lebih dari 4 mungkin terkait dengan prognosis yang lebih buruk(S. Y. Song *et al.*, 2019).

Peningkatan nilai NLR dengan peningkatan neutrofilik dan pengurangan limfosit menunjukkan interaksi yang tidak seimbang antara inflamasi sentral yang diinduksi oleh stroke dan inflamasi perifer. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa nilai NLR pada awal lebih tinggi pada kohort stroke iskemik daripada stroke hemoragik. Nilai cutoff dari artikel-artikel ini semuanya <4. Mayoritas nilai cutoff didefinisikan oleh analisis kurva ROC(S. Y. Song *et al.*, 2019).

### **2.3.2 Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)**

Peran parameter hematologis PLR pada penyakit kardiovaskular, telah diperiksa dan ditemukan.(Of, 2016) PLR diperoleh dari jumlah platelet dibagi dengan jumlah limfosit yang dapat diperoleh dari tes darah rutin.(Tao *et al.*, 2017) Beberapa penelitian bahkan telah menunjukkan korelasi antara peningkatan kadar platelet dan penurunan kadar limfosit dengan luaran

kardiovaskular yang buruk. Apoptosis limfosit dalam lesi aterosklerotik dapat menyebabkan limfopenia bersama dengan beban aterosklerosis. Oleh karena itu, penurunan limfosit juga dapat dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Pada akhirnya, trombositosis dan limfopenia yang terkait dengan tingkat peradangan sistemik dan PLR dapat dianggap sebagai penanda baru yang melibatkan kedua parameter hematologis.(Of, 2016)

Altintas et al menganalisis 57 pasien yang dirawat dengan terapi endovaskular setelah stroke iskemik akut. Hasil mereka menunjukkan bahwa PLR mampu mencerminkan keadaan inflamasi in vivo sebelum trombotosis. Peningkatan PLR dikaitkan dengan rekanalisasi pembuluh darah yang buruk setelah pengobatan dengan terapi endovaskular dan prognosis yang buruk selama 3 bulan. Tao et al menganalisis hasil tes darah rutin pra operasi dari 247 pasien dengan perdarahan subaraknoid dan mengungkapkan bahwa peningkatan PLR dikaitkan dengan gangguan neurologis dalam waktu 90 hari setelah timbulnya perdarahan subaraknoid(Of, 2016)

Peningkatan PLR, lebih lanjut, sering dikaitkan dengan prognosis buruk untuk pasien yang menderita keganasan serius. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Demirag dan Bedir menunjukkan bahwa nilai PLR  $\geq 200$  dapat meningkatkan risiko kematian 5-6 kali, dan mengurangi waktu bertahan hidup pada pasien yang menjalani operasi pembuluh darah besar. Demikian pula, penelitian yang dilakukan oleh Gary et al di Austria menunjukkan nilai PLR  $> 150$  adalah faktor risiko penyakit pembuluh darah(Of, 2016).

### 2.3.3 Status Nutrisi

Status nutrisi adalah keadaan yang diakibatkan oleh keseimbangan antara asupan zat gizi dari makanan dengan kebutuhan zat gizi yang diperlukan untuk metabolisme tubuh. Setiap individu membutuhkan asupan zat gizi yang berbeda antar individu, hal ini tergantung pada usia orang tersebut, jenis kelamin, aktivitas tubuh dalam sehari, berat badan, dan lainnya (Holil M. Par'i, S.K.M., M.Kes, 2017).

Masalah gizi pada dasarnya merupakan refleksi konsumsi zat gizi yang belum mencukupi kebutuhan tubuh. Seseorang akan mempunyai status gizi baik, apabila asupan gizi sesuai dengan kebutuhan tubuhnya. Asupan gizi yang kurang dalam makanan, dapat menyebabkan kekurangan gizi, sebaliknya orang yang asupan gizinya berlebih akan menderita gizi lebih. Jadi status gizi adalah gambaran individu sebagai akibat dari asupan gizi sehari-hari. Status gizi dapat diketahui melalui pengukuran beberapa parameter, kemudian hasil pengukuran tersebut dibandingkan dengan standar atau rujukan. Peran penilaian status gizi bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya status gizi yang salah. Penilaian status gizi menjadi penting karena dapat menyebabkan terjadinya kesakitan dan kematian terkait dengan status gizi. Oleh karena itu dengan diketahuinya status gizi, dapat dilakukan upaya untuk memperbaiki tingkat kesehatan pada masyarakat (Holil M. Par'i, S.K.M., M.Kes, 2017).

Penggunaan antropometri sebagai indikator status gizi dan kesehatan orang dewasa sangat direkomendasikan oleh WHO. IMT merupakan indikator keseluruhan adipositas (kegemukan) dalam tubuh manusia. Meskipun status

gizi orang dewasa dapat dievaluasi dengan banyak cara, IMT adalah yang paling banyak digunakan karena murah, non-invasif dan dengan demikian cocok untuk survei populasi skala besar. Ini bukan hanya indikator sensitif status gizi tetapi juga kondisi sosial ekonomi penduduk, terutama penduduk dewasa di negara berkembang (Das *et al.*, 2018).

IMT dihitung sebagai berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan kuadrat dalam meter. Status gizi ditentukan menggunakan pedoman internasional WHO sebagai: underweight (BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>), normal (BMI = 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (BMI = 25.0–29.9 kg/m<sup>2</sup>) dan obesitas (BMI ≥ 30.0 kg/m<sup>2</sup>); serta dengan pedoman Asia Pasifik sebagai: underweight (BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>), normal (BMI = 18.5–22.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (BMI = 23.0–24.9 kg/m<sup>2</sup>) dan obesitas (BMI ≥ 25.0 kg/m<sup>2</sup>) (Das *et al.*, 2018).

Ukuran antropometrik sederhana lainnya, yakni lingkaran lengan atas (LLA) dengan mengukur di titik tengah antara processus olekranon dan akromion. Direkomendasikan sebagai pengganti BMI ketika skrining cepat diperlukan. Perubahan LLA lebih cenderung mencerminkan perubahan massa otot dengan presisi yang lebih tinggi. LLA juga merupakan ukuran yang tepat pada pasien rawat inap yang tidak dapat berdiri tegak. Sejumlah penelitian menemukan bahwa LLA sangat berkorelasi dengan IMT pada populasi orang dewasa. Ini berkorelasi erat dengan IMT, lebih mudah untuk mengukur dan memprediksi hasil yang buruk dengan lebih baik, dan digunakan untuk mengidentifikasi kekurangan gizi pada kelompok etnis yang berbeda.



Meskipun batas LLA yang berlaku secara universal belum ditetapkan untuk skrining malnutrisi di antara orang dewasa, ini semakin banyak digunakan untuk menilai status gizi dan menentukan kelayakan pada orang dewasa (Das *et al.*, 2018).

Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kedua jenis kelamin, LLA secara signifikan terkait dengan LP (lingkar pinggang) dan IMT, yang menunjukkan bahwa LLA dapat digunakan sebagai indikator yang efektif untuk obesitas sentral dan obesitas keseluruhan. Dimana LLA 30,9 cm ditentukan sebagai nilai batas terbaik bagi pria untuk menentukan populasi dengan obesitas sentral, dan 30 cm untuk wanita, dengan akurasi 92,2% untuk pria dan 78,8% untuk wanita (Zhu *et al.*, 2020). Berikut ini nilai *cut off* LLA digambarkan dalam tabel berikut.

Tabel 1. Nilai *cut off* LLA (PDGKI, 2019), (Das *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2020)

Kategori Malnutrisi	LLA (cm)	
	Laki-laki	Perempuan
<b>Berdasarkan Zhu <i>et al</i></b>		
Obesitas	≥ 30,9 cm	≥ 30 cm
<b>Berdasarkan Das <i>et al</i></b>		
Berat badan berlebih	≥ 25 cm	≥ 24 cm
<b>Berdasarkan PDGKI</b>		
Malnutrisi ringan	22 – 23 cm	
Malnutrisi sedang	19 – 21,9 cm	
Malnutrisi berat	<19 cm	

Subjective Global Assessment (SGA) merupakan salah satu metode penilaian untuk mengetahui serta memantau gambaran status gizi pada pasien stroke (Severity, 2019). Skrining gizi atau pengkajian status gizi awal saat pasien masuk rumah sakit berfungsi untuk mengidentifikasi pasien dengan

risiko gizi kurang. Penilaian SGA berdasarkan atas 2 elemen yaitu riwayat pasien dan pemeriksaan fisik. Riwayat pasien mencakup kehilangan berat badan terakhir, perubahan dalam pola makan, timbulnya gejala gastrointestinal dan kapasitas fungsional. Pemeriksaan fisik mencakup kehilangan lemak pada jaringan bawah kulit, kehilangan massa otot, ada tidaknya oedema atau asites (Almatsier, et al,2011). Status gizi kurang yang dikaji dengan SGA berhubungan dengan struktur jaringan yang abnormal dan kehilangan massa tubuh. Hal ini menyebabkan gangguan pada sifat elektrik pada jaringan yang tidak ditemui pada status gizi kurang yang dideteksi dengan IMT (Tedja, 2012).

#### **2.4 Hubungan penanda inflamasi (NLR dan PLR) terhadap LOS pada pasien stroke**

Stroke adalah masalah kesehatan global. LOS yang memanjang setelah stroke meningkatkan biaya perawatan, risiko komplikasi yang didapat di rumah sakit, kematian dan telah dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk(Saxena and Prasad, 2016). Stroke membebankan biaya langsung (mis. biaya perawatan medis) serta biaya tidak langsung (mis. biaya yang dikeluarkan karena kehilangan produktivitas)(Saxena and Prasad, 2016).

Biaya ekonomi langsung terbesar, yang melibatkan 70% dari total biaya stroke, dapat dikaitkan dengan LOS di rumah sakit. Dengan anggaran medis yang sudah besar, kurangnya sumber daya kesehatan dan tekanan dari sektor swasta, perkiraan LOS yang akurat dan biaya rumah sakit sangat dibutuhkan. Biaya rumah sakit dan LOS dikaitkan dengan keparahan stroke, komplikasi selama tinggal di rumah sakit, subtipe stroke, faktor risiko stroke

(atrial fibrilasi, hipertensi, diabetes mellitus, dan merokok), dan usia(Zhao, Dai and Chen, 2015).

Lama rawat inap yang panjang (> 7 hari) pada pasien stroke yang dirawat di rumah sakit terkait dengan lokasi lesi dan *Glasgow coma score* yang rendah. Komplikasi selama rawat inap seperti dekubitus dan sepsis dikaitkan dengan lama rawat inap yang panjang pada pasien stroke(Saxena and Prasad, 2016).

Amrisha Saxena et al. (2016) bahwa 23 (41,8%) dari 55 pasien stroke mengalami lama rawat di rumah sakit > 7 hari. Hubungan lokasi lesi stroke dan skor GCS dengan LOS di rumah sakit ditemukan signifikan secara statistik ( $P < 0,05$ ). Selama rawat inap, enam pasien menderita dekubitus dan lima pasien mengalami sepsis, semuanya memiliki LOS yang berkepanjangan di rumah sakit (> 7 hari)(Saxena and Prasad, 2016).

NLR secara signifikan terkait dengan LOS dan biaya rumah sakit pada pasien dengan stroke iskemik akut. Ini adalah biomarker sederhana, murah, dan tersedia dan dapat berfungsi sebagai indikator praktis secara klinis untuk menilai beban ekonomi stroke(S. Y. Song *et al.*, 2019). Sementara itu, PLR dapat memprediksi kerugian di rumah sakit dan kerugian jangka panjang utama pada kardiovaskuler dan mortalitas pada pasien dengan infark miokard akut (Tao *et al.*, 2017).

## **2.5 Malnutrisi pada stroke**

Prevalensi malnutrisi pada pasien stroke sangat bervariasi berdasarkan laporan yang ada. Sekitar 1/5 pasien dengan stroke akut akan mengalami

malnutrisi. Sekitar 8 sampai 26 % pasien yang masuk rumah sakit dengan strok mengalami malnutrisi. Salah satu penelitian pada pasien geriatri dengan strok yang berat pada beberapa rumah sakit, ditemukan sebesar 56,3% yang mengalami malnutrisi yang dirawat selama lebih 3 minggu. Disamping itu pasien pasca strok yang berada di rumah sakit, prevalensi malnutrisi adalah 61%. Dalam review sistematis terbaru dari 18 studi, frekuensi malnutrisi berkisar dari 61 - 62%. Perbedaan waktu penilaian, jenis strok (iskemik dibandingkan hemoragik), kondisi medis komorbiditas, dan komplikasi strok mungkin telah berkontribusi terhadap variabilitas yang besar ini. Prevalensi malnutrisi ini terjadi karena semakin lamanya perawatan di rumah sakit dan terjadi penurunan perbaikan fungsional selama rehabilitasi (PNPK 2019).

Malnutrisi dapat berkembang sebagai konsekuensi dari disfagia jika asupan gizi secara substansial berkurang yang berkaitan dengan kebutuhan yang meningkat. Pada pasien tanpa disfagia, asupan nutrisi yang tidak adekuat dalam jangka waktu lama, terutama protein, juga meningkatkan risiko malnutrisi, oleh karena itu sangat penting pemantauan asupan nutrisi secara ketat. (PNPK 2019)

Penelitian oleh Corrigan et al. (2011) pada 104 pasien dengan strok akut, ditemukan kekurangan energi protein sebesar 16,3%, dan terus meningkat menjadi 26,4% pada hari ke 7 dan pada hari ke 14 menjadi 35% pada mereka yang berada di rumah sakit. (Indonesia, 2019) (Corrigan et al., 2011)

Pedoman saat ini merekomendasikan semua pasien stroke untuk diskriminasi terhadap risiko malnutrisi pada saat masuk ke rumah sakit dan saat

dirawat. Pasien yang diidentifikasi berisiko malnutrisi harus dirujuk untuk penilaian lebih lanjut dan menerapkan rencana perawatan gizi yang sesuai.(Gomes, Emery and Weekes, 2016)

Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Zheng et al 2015 terhadap 146 pasien stroke akut, pasien yang diberikan terapi nutrisi enteral dalam 72 jam sejak masuk rumah sakit mengalami hasil yang lebih baik pada evaluasi hari ke 21 dengan perbandingan terjadinya malnutrisi sebesar 27,2 % : 48,3 % bila dibandingkan dengan manajemen nutrisi oleh keluarga.(Zheng *et al.*, 2015)

### **2.5.1 Patofisiologi Malnutrisi pada Stroke**

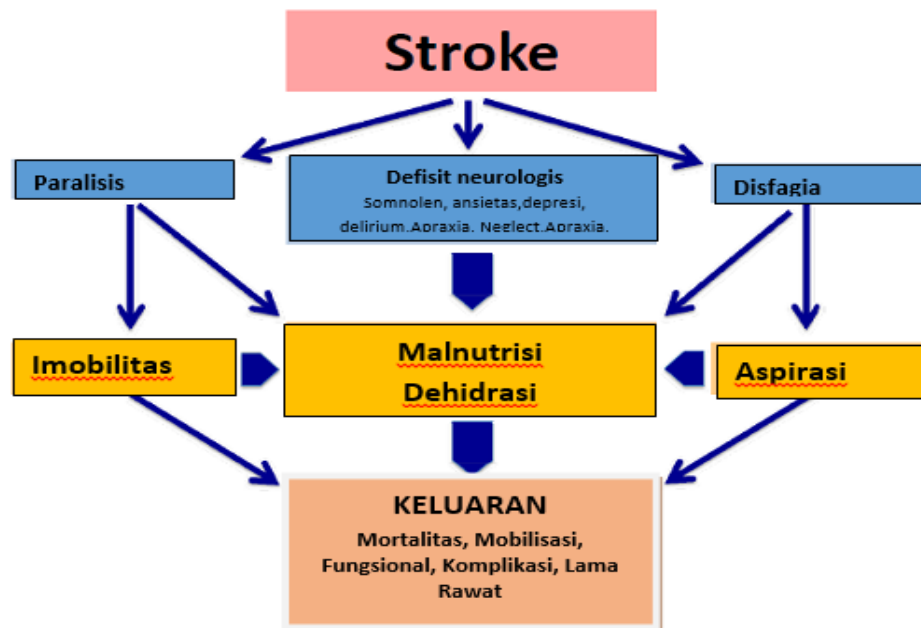
Keadaan disfagia adalah faktor risiko utama terjadinya malnutrisi pada pasien stroke. Pada stroke tahap akut, disfagia terjadi pada 30-50% pasien dan menyebabkan peningkatan 12 kali lipat terjadinya pneumonia aspirasi dan malnutrisi berikutnya. Pasien tanpa disfagia mungkin masih menderita malnutrisi ketika tidak diberi makan dengan baik, terutama protein. Selain itu, adanya gangguan kognitif, visual, bahasa, dan defisit bicara dapat menghambat komunikasi yang efektif tentang pilihan dan rasa kenyang yang menyebabkan malnutrisi.(Sabbouh and Torbey, 2018)

Malnutrisi sebelum dan setelah stroke akut bertanggung jawab memanjangnya masa rawat inap, luaran fungsional yang lebih buruk dan peningkatan angka kematian pada 3-6 bulan setelah stroke. Kebutuhan metabolik dan pengeluaran energi istirahat (REE) tergantung pada jenis stroke dengan perdarahan subaraknoid (SAH) yang membutuhkan asupan kalori paling besar jika dibandingkan dengan stroke iskemik dan perdarahan

intracerebral (ICH). Setelah stroke, peningkatan katekolamin plasma, glukagon, kortisol, interleukin6, interleukin-1RA, dan protein fase akut menghasilkan perubahan kebutuhan metabolik.(Sabbouh and Torbey, 2018)

Selain disfagia, faktor-faktor yang berkontribusi terhadap asupan gizi yang buruk termasuk penurunan tingkat kesadaran dan tuntutan metabolik yang meningkat selama pemulihan juga meningkatkan risiko malnutrisi. Selain itu, usia yang lebih tua, keluarga miskin atau perawatan, tidak ada rehabilitasi tahap awal, adanya keganasan, dapat berkontribusi terhadap status gizi buruk dan dehidrasi. Oleh karena itu selain skrining gizi, skrining disfagia sebaiknya dilakukan pada pasien stroke pada saat awal masuk rumah sakit.(Corrigan *et al.*, 2011)

Jenis pemberian makan tergantung pada status menelan pasien stroke, jika ada disfagia, nutrisi enteral (EN) melalui *nasogastric tube* (NGT) atau gastrostomi / jejunostomi endoskopi perkutan (PEG / J) merupakan intervensi yang lebih disukai daripada pemberian makanan melalui oral. Ketika defisit neurologis membaik, penilaian fungsi menelan, pengenalan diet disfagia, dan teknik menelan khusus digunakan untuk beralih dari makanan enteral ke diet oral.(Corrigan *et al.*, 2011)(Sabbouh and Torbey, 2018)



**Gambar 5. Patofisiologi Malnutrisi pada Stroke.**(PNPK 2019)

### 2.5.2 Hubungan status nutrisi dan LOS pada Stroke

Hubungan antara status nutrisi dan lama perawatan sebagai salah satu luaran hasil penyembuhan pasien sangat kompleks dan mungkin merupakan suatu hubungan *bidirectional*. Sesuai dengan definisi status gizi, maka status gizi dipengaruhi oleh asupan nutrisi yang mempengaruhi fungsi imunitas. Interaksi antara nutrisi dan imunitas terjadi melalui regulasi langsung oleh nutrient, modulasi tidak langsung melalui sistem endokrin, pengaturan oleh keadaan nutrient (ketersediaan nutrient yang stabil diperlukan untuk proliferasi limfosit, leukopoesis dan sintesis zat yang disekresikan, nutrient dibutuhkan hati untuk sekresi protein fase akut), modulasi patologi yang disebabkan respon imun, dan imunitas nutrisional.(Dhian Ayudhia Kasim, 2016)

Pada pasien stroke umumnya pemberian makanan dapat diberikan melalui oral dan enteral tergantung dari disfagi pada pasien. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Diagra et al, kelompok subjek dengan jalur asupan melalui oral mempunyai masa perawatan lebih pendek dibanding dengan subjek dengan jalur asupan melalui enteral. Hal ini dikarenakan kondisi klinis kelompok subjek dengan jalur asupan oral lebih baik dibanding kelompok subjek dengan enteral. Selain itu gangguan neurologis penyebab disfagia kelompok subjek jalur oral lebih ringan atau tidak ada.(Subagio, Dianggra and Himawan, 2018)

Selain itu pada penelitian yang sama juga didapatkan bahwa kelompok subjek dengan diagnosis gizi malnutrisi berat mempunyai lama rawat lebih panjang dibanding dengan kelompok subjek dengan diagnosis gizi malnutrisi sedang. Kondisi malnutrisi akan meningkatkan risiko infeksi dan respon terhadap pengobatan buruk sehingga menyebabkan LOS lebih panjang dan meningkatkan biaya.(Subagio, Dianggra and Himawan, 2018)