

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT DENGAN
DERAJAT KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

***PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO AND CLINICAL SEVERITY OF
ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENT: A CROSS SECTIONAL STUDY***

Disusun dan diajukan oleh

RAISSA ALFAATHIR HERI

C115216211



**PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN ANTARA RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT DENGAN
DERAJAT KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh:

RAISSA ALFAATHIR HERI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Raissa Alfaathir Heri

Nomor Mahasiswa : C115216208

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Sp-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "**Hubungan Antara Rasio Trombosit Limfosit Dengan Derajat Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut**" adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan adalah hasil karya orang lain yang saya gunakan dengan cara melanggar hak cipta orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 24 April 2021

Yang menyatakan,



Raissa Alfaathir Heri

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

HUBUNGAN ANTARA RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh :

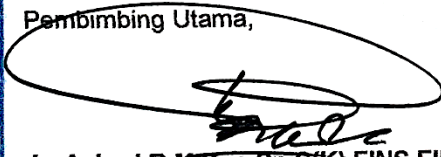
RAISSA ALFAATHIR HERI

C115216208

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 24 April 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

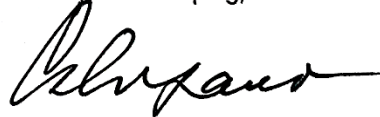
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



dr. Ashari B. M. Kes, Sp. S(K), FINS, FINA
NIP. 197707192009122002

Pembimbing Pendamping,



dr. Cahyono Kaelan, Ph. d, DFM, Sp. PA(K), Sp. S
NIP. 195010231974031001

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran Unhas,



dr. Muh. Akbar, Ph. D, Sp. S(K), DFM
NIP. 196209211988111001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. Budi, Ph. D, Sp. M(K), M. Med. Ed
NIP. 1956012311995031009

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala berkah dan rahmat yang diberikan kepada penulis, sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, penulis menyampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada keluarga kecil penulis. Kepada istri penulis Fanny Ayu Permatasari, anak penulis Adiva Venus Aitana Fathir, orang tua penulis Heri Tahir dan Haeriyah Bohari, mertua penulis Nasrum Fahmi dan Herlenny, serta saudara penulis Ririn Nurfaathirany Heri, Rafika Alifyana Heri, Rahmi Islamiana Heri, Falensia Dwita Lestari, Andi Fachruddin, Kemal Taufik Azis, keponakan penulis Andi Nuratshilaranaa, Andi Nuratsheranaa, Andi Ayesharanaa, dan Danish Akhtar Taufik, terima kasih atas dukungan dan doa selama penulis menempuh pendidikan.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr.Ashari Bahar,M.Kes,Sp.S(K),FINS,FINA sebagai ketua komisi penasihat sekaligus pembimbing akademik, juga kepada dr.Cahyono Kaelan,Sp.PA(K),Ph.D,DFM,Sp.S selaku anggota komisi penasihat serta Dr.dr.Andi Alfian Zainuddin,MKM yang telah memberikan bimbingan selama penyusunan tugas akhir.

Selanjutnya, penulis menghaturkan terima kasih serta penghargaan setinggi-tingginya kepada tim penguji Dr.dr.Andi Kurnia Bintang,Sp.S(K),MARS sekaligus sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 dan dr.Muhammad Akbar,Ph.D,Sp.S(K),DFM sekaligus sebagai Ketua Program Studi, serta tak lupa pula penulis haturkan terima kasih kepada Dr.dr.Jumraini Tammasse,Sp.S(K) selaku Sekertaris Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019-2023 atas dukungan dan bimbingan yang diberikan sejak dimulainya pendidikan dokter spesialis hingga penyelesaian tugas akhir.

Penulis juga mengharutkan terima kasih kepada guru besar dan supervisor: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp. S(K); Dr.dr.Susi Aulina,Sp.S(K), dr. Louis Kwandou, Sp. S(K); Dr, dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp. S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.

S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) ; dr. Ummu Atiah, Sp. S; dr. Mimi Lotisna, Sp. S; dr. Andi Weri Sempa, Sp. S, M.Kes; dr. Moch. Erwin Rachman, Sp. S, M. Kes; dr. Anastasia Juliana, Sp.S; dr. Muh. Iqbal Basri, Sp. S, M. Kes; dr. Sri Wahyuni S. Gani, Sp.S, M.Kes; dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes; dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FINR, FINA; dr. Nurussyariah Hammado Sp. N, dan dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S.

Terima kasih kepada teman sejawat residen neurologi yang telah bekerjasama sejak Januari 2017 hingga saat ini, serta terima kasih tanpa henti kepada teman seperjuangan dari awal pendidikan (dr. Dwi Ayu Suminar, dr. Rahmawati, dr. Aayuh Khaeranih, dr. Agus Sulistyawati, dr. Yuthim Oktiany, dr. Tio Andrew Santoso, dr. Zulfitri, dr. Shinta Fithri, dan dr. Juliet Gunawan Umbas) yang terus mendukung dalam suka dan duka, dan membuat proses pendidikan terasa lebih indah. Terima kasih kepada staf Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas (Bapak Isdar Ronta, Bapak Syukur, Ibu I Masse, dan Bapak Arfan) yang telah banyak berkontribusi terhadap keberhasilan penulis menyelesaikan studi.

Terima kasih kepada berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, atas dukungan dan bantuan baik dari segi moril maupun materil. Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat memberikan manfaat terhadap perkembangan ilmu pengetahuan, penelitian, dan praktik klinis ke depan. Dengan segala kerendahan hati dan penuh rasa syukur, penulis haturkan terima kasih.

Makassar, 27 April 2021

Raissa Alfaathir Heri

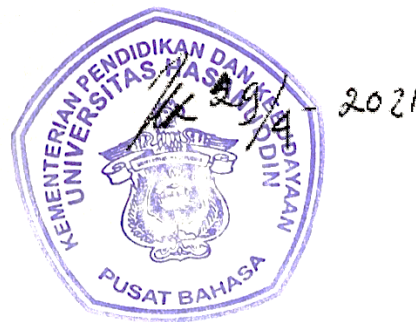
ABSTRAK

RAISSA ALFAATHIR HERI. *Hubungan Antara Rasio Trombosit Limfosit dengan Derajat Klinis Pasien Strike Iskemik Akut* (dibimbing oleh Ashari Bahar, Cahyono Kaelan, Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Andi Alfian Zainuddin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis pasien stroke iskemik akut. Derajat klinis dinilai menggunakan kuesioner NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) Penelitian ini merupakan analitik eksperimental yang melibatkan 40 pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring Universitas Hasanuddin.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai p 0.035 terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis berdasarkan NIHSS. Selanjutnya, nilai r pada uji korelasi *Spearman* menunjukkan hasil positif yang menunjukkan hubungan yang bersifat linear. Nilai Odds Ratio yang didapatkan adalah 8.125 yang artinya bahwa sampel dengan rasio trombosit limfosit tinggi memiliki peluang 8.125 kali untuk memiliki nilai NIHSS sedang dibandingkan sampel dengan rasio trombosit limfosit rendah. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis stroke iskemik akut, semakin tinggi nilai rasio trombosit limfosit maka semakin buruk derajat klinis stroke iskemik akut.

Kata kunci: Rasio Trombosit Limfosit, Stroke Iskemik Akut, NIHSS



ABSTRACT

RAISSA ALFAATHIR HERI. *Correlation Between Lymphocyte Platelet Ratio and the Clinical Severity of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Cross Sectional Study* (supervised by **Ashari Bahar, Cahyono Kaelan, Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, and Andi Alfian Zainuddin**)

The aim of this study is to determine the correlation between lymphocyte platelet ratio and the clinical severity of patients with acute ischemic stroke.

Clinical degree was assessed using NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) questionnaire. This study was an experimental analytic research involving 40 patients with acute ischemic stroke at Public Hospital of Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar and network hospital of Hasanuddin University.

The results show a p value of 0.035 indicating that there is a significant relationship between lymphocyte platelet ratio and clinical severity based on NIHSS. Furthermore, r value in Spearman correlation test shows a positive result indicating a linear relationship. Odds Ratio value obtained is 8.125, meaning that the samples with high lymphocyte platelet ratios have a chance of 8.125 times to have moderate NIHSS values compared to the samples with low lymphocyte platelet ratios. Thus, there is a correlation between lymphocyte platelet ratio and the clinical degree of acute ischemic stroke. The higher the lymphocyte platelet ratio value is, the worse the clinical degree of acute ischemic stroke is.

Keywords: lymphocyte platelet ratio, acute ischemic stroke, NIHSS



DAFTAR PUSTAKA

KATA PENGANTAR.....	<i>i</i>
ABSTRAK	<i>iii</i>
DAFTAR TABEL.....	<i>vii</i>
DAFTAR GAMBAR.....	<i>viii</i>
PENDAHULUAN	<i>1</i>
I.1. LATAR BELAKANG	<i>1</i>
I.2. RUMUSAN MASALAH	<i>4</i>
I.3. TUJUAN PENELITIAN	<i>4</i>
1.3.1. Tujuan Umum	<i>4</i>
1.3.2. Tujuan Khusus	<i>4</i>
I.4. HIPOTESIS PENELITIAN.....	<i>5</i>
I.5. MANFAAT PENELITIAN.....	<i>5</i>
TINJAUAN PUSTAKA	<i>6</i>
II.1. STROKE ISKEMIK	<i>6</i>
II.1.1. Patofisiologi Stroke Iskemik	<i>8</i>
II.2. TROMBOSIT DAN PERANNYA DALAM STROKE ISKEMIK	<i>9</i>
II.3. LIMFOSIT DAN PERANNYA DALAM STROKE ISKEMIK.....	<i>16</i>
II.4. DERAJAT KLINIS STROKE ISKEMIK	<i>17</i>
II.5. RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT TERHADAP DERAJAT KLINIS	<i>23</i>
II.5. KERANGKA TEORI	<i>25</i>
II.6. KERANGKA KONSEP	<i>26</i>
METODE PENELITIAN	<i>27</i>
III.1. DESAIN PENELITIAN	<i>27</i>
III.2. WAKTU PENELITIAN.....	<i>27</i>

III.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.....	27
III.4. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	28
III.4.1. Kriteria Inklusi	28
III.4.2. Kriteria Eksklusi	28
III.5. PERKIRAAN BESAR SAMPEL	29
III.6. PEMERIKSAAN DAN PENGAMBILAN DATA SAMPEL	29
III.6.1. Cara Kerja	29
III.6.2. Alat dan Bahan	30
III.6.3. Prosedur Penelitian	30
III.7. IDENTIFIKASI VARIABEL	31
III.8. DEFINISI OPERASIONAL	31
III.9. METODE ANALISIS	34
III.10. IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	34
III.11. ALUR PENELITIAN	35
<i>HASIL PENELITIAN.....</i>	36
IV.1. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN	37
IV.2. HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT	39
<i>PEMBAHASAN</i>	41
<i>SIMPULAN DAN SARAN</i>	50
6.1. Simpulan	50
6.2. Saran	50
<i>DAFTAR PUSTAKA.....</i>	51
<i>LAMPIRAN.....</i>	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Komplikasi Stroke Iskemik Akut.....	21
Tabel 2. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian.....	37
Tabel 3. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian.....	38
Tabel 4. Uji Korelasi Antara Rasio Trombosit Limfosit Dengan Derajat Klinis Stroke Iskemik Akut Berdasarkan NIHSS.....	40
Tabel 5. Hubungan Antara Rasio Trombosit Limfosit Dengan Derajat Klinis Stroke Iskemik Akut Berdasarkan NIHSS.....	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peran Trombosit Dalam Proses Hemostasis dan Trombosis..	13
Gambar 2. Kerangka Teori.....	25
Gambar 3. Kerangka Konsep.....	26
Gambar 4. Alur Penelitian.....	35

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Stroke merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia, dengan angka prevalensi yang terus meningkat seiring dengan penambahan usia.(C. Yang et al., 2019) Sekitar 5.4 juta individu dilaporkan meninggal akibat stroke di seluruh dunia. Berdasarkan data di negara-negara ASEAN, stroke dilaporkan sebagai penyebab kematian nomor 4, dan menjadi penyebab kematian utama di Indonesia untuk usia di atas 5 tahun.(Akbar et al., 2018)

Dari seluruh kasus stroke yang dilaporkan, 15% merupakan stroke perdarahan dan 85% stroke iskemik.(Jameson, 2020) Data dari Indonesian Stroke Registry melaporkan prevalensi stroke nasional mencapai 8.2/1000 penduduk, dimana 67.1% dari 1087 pasien yang diteliti akhirnya didiagnosis sebagai stroke iskemik.(Wicaksana et al., 2017)

Stroke iskemik didefinisikan sebagai adanya disfungsi neurologi akibat oklusi fokal pada otak.(Wicaksana et al., 2017) Terdapat dua proses yang mendasari stroke iskemik, yaitu kurangnya suplai oksigen dan glukosa secara sekunder akibat oklusi pembuluh darah, dan perubahan metabolisme seluler akibat terganggunya proses produksi energi, yang berkaitan dengan disintegrasi struktur sel dan membran yang kemudian dikategorikan sebagai suatu proses nekrosis.(Ropper et al., 2019)

Derajat klinis merupakan parameter yang penting untuk dinilai pada pasien stroke iskemik, dan menjadi prediktor terhadap luaran klinis.(Rost et al., 2016) Progresivitas stroke iskemik kebanyakan terjadi pada kasus oklusi arteri intrakranial, ekstrakranial mayor, serta infark lakunar akibat propagasi trombus, emboli, dan kegagalan pembentukan sirkulasi kolateral secara adekuat.(Caplan and Caplan, 2016)

Sistem imunitas memainkan peran penting dalam proses patofisiologi setelah terjadinya stroke iskemik, dimana kondisi ini dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk limfosit dan trombosit.(Shen et al., 2019) Jika sistem imunitas teraktivasi, akan terjadi perekrutan sel-sel limfosit B dan T.(Liu et al., 2017) Limfosit akan menginfiltrasi jaringan iskemik dan memediasi respon inflamasi. Inflamasi terjadi setelah cedera iskemik reperfusi yang disebabkan oleh sel-sel mati dan debris. Inflamasi dipicu oleh hambatan aliran darah, aktivasi leukosit intravaskular, pelepasan mediator inflamasi dari parenkim otak dan endotel yang mengalami iskemi. Selanjutnya, inflamasi ini yang akan menyebabkan cedera iskemik lebih lanjut sehingga mempengaruhi derajat klinis.(Anrather, n.d.; Liu et al., 2017)

Selain limfosit, terdapat bukti yang menunjukkan bahwa trombosit memainkan peran yang cukup penting dalam proses inflamasi dan respon imun. Trombosit dapat melepaskan beberapa mediator inflamasi yang akan memicu respon leukosit terhadap inflamasi yang terjadi.(Schrör and Huber, 2015) Inflamasi dapat berujung pada ketidakseimbangan antara kerja antikoagulan dan prokoagulan dari endotel, dan berakibat pada stimulasi lokal kaskade koagulasi.(Wagner and Burger, 2003) Pada akhirnya,

trombosit memainkan peranan penting dalam proses patogenesis komplikasi aterosklerosis penyakit-penyakit serebrovaskular, berkontribusi terhadap pembentukan trombus dan emboli, sehingga menjadi penanda prognosis pada kasus tersebut. (M. Yang et al., 2019) Studi oleh Bambang Kusnardi tahun 2013 memperlihatkan bahwa terdapat korelasi positif antara fungsi trombosit dengan derajat fungsional stroke trombotik akut, dimana perburukan fungsi trombosit selanjutnya akan memperberat iskemi otak dan menghasilkan derajat fungsional yang lebih buruk.(Kusnardi and Machfoed, 2013)

Seiring dengan banyaknya penelitian yang membahas mengenai peran trombosit dan limfosit dalam proses inflamasi, maka dikembangkanlah rasio trombosit limfosit sebagai parameter inflamasi untuk beberapa penyakit. Rasio trombosit limfosit merupakan penanda inflamasi yang masih baru, mudah diperiksa, dan telah banyak tersedia di pusat pelayanan kesehatan. Parameter ini setidaknya memiliki dua kelebihan, yaitu dapat menjadi indikator komprehensif yang memberikan kontribusi tambahan terhadap penanda inflamasi yang sebelumnya telah dikembangkan, dan cenderung lebih stabil dibandingkan parameter hitung darah tunggal karena ditampilkan dalam bentuk rasio.(Xu et al., 2019) Studi oleh Yanfei Shen dkk tahun 2019 memperlihatkan bahwa rasio trombosit limfosit yang tinggi saat masuk rumah sakit ternyata berkaitan dengan peningkatan risiko mortalitas pada kasus sepsis.(Shen et al., 2019) Selanjutnya, studi oleh Gui-lian Ye dkk tahun 2019 memperlihatkan bahwa nilai rasio trombosit limfosit yang tinggi akan berkaitan dengan luaran klinis yang buruk pada

pasien gagal jantung akut.(Ye et al., 2019) Untuk kasus stroke iskemik, studi oleh Jing-Han Xu dkk pada tahun 2019 memperlihatkan bahwa nilai rasio trombosit limfosit yang tinggi akan secara independen berkaitan dengan luaran klinis lebih buruk pada pasien yang diterapi dengan trombolisis intravena.(Xu et al., 2019) Meskipun demikian, hingga saat ini belum ada data mengenai peran rasio trombosit limfosit terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik akut tanpa terapi trombolisis intravena.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti mengangkat pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis pasien stroke iskemik akut?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis pasien stroke iskemik akut

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur jumlah trombosit pasien stroke iskemik akut
- b. Mengukur jumlah limfosit pasien stroke iskemik akut
- c. Menetapkan rasio trombosit limfosit pasien stroke iskemik akut
- d. Menetapkan derajat klinis pasien stroke iskemik akut

- e. Menetapkan hubungan rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis pasien stroke iskemik akut

I.4. HIPOTESIS PENELITIAN

- a. Terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis pasien stroke iskemik akut
- b. Semakin tinggi rasio trombosit limfosit, semakin buruk derajat klinis pasien stroke iskemik akut

I.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Sebagai sumber ilmu pengetahuan mengenai hubungan rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis pasien stroke iskemik akut
2. Sebagai bahan edukasi tambahan terhadap prognosis suatu kasus stroke iskemik akut
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu kedokteran, dan dapat menjadi rujukan untuk penelitian-penelitian selanjutnya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. STROKE ISKEMIK

Otak merupakan organ yang bermetabolisme secara aktif dan membutuhkan 50ml/100gr/menit aliran darah dengan kecepatan metabolisme oksigen sekitar 3.5cc/100gr/menit. Jika aliran darah mengalami penurunan hingga di bawah 10ml/100gr/menit, maka fungsi sel otak akan mengalami gangguan dan berujung pada kerusakan neuron jika alirannya sudah di bawah 5ml/100gr/menit. Secara umum, terdapat beberapa perubahan yang terjadi pada otak jika aliran darah mengalami gangguan hingga durasi 30 detik. Gangguan aliran darah ke otak akan menyebabkan hipoksia dan hipoglikemia yang berujung pada infark jaringan otak.(Donkor, 2018)

Stroke iskemik didefinisikan sebagai kumpulan gejala defisit neurologis akibat gangguan fungsi otak akut baik fokal maupun global yang mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah arteri maupun vena, yang dibuktikan dengan pemeriksaan *imaging*.(Kurniawan et al., 2016)

Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), stroke merupakan penyebab kematian kedua terbanyak pada periode 2002-2012. Selanjutnya, berdasarkan data dari Stroke Statistics Update and Heart

Disease tahun 2015, stroke merupakan penyebab kematian ke-5 di Amerika Serikat, dengan angka kematian mencapai 129.000 penduduk per tahun.(Alharbi et al., n.d.) Untuk data di negara-negara ASEAN, stroke dilaporkan sebagai penyebab kematian nomor 4, dan menjadi penyebab kematian utama di Indonesia untuk usia di atas 5 tahun.(Akbar et al., 2018)

Stroke memiliki beberapa faktor risiko, baik yang dapat dimodifikasi maupun tidak. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi merupakan kondisi-kondisi yang dapat diantisipasi dengan pengaturan gaya hidup dan pengobatan medis, sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah kondisi yang bersifat menetap. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi mencakup diabetes mellitus, hipertensi, hiperlipidemia, atrial fibrilasi, stenosis karotis, alkoholik, merokok, ketidakaktifan fisik, dan obesitas. Selanjutnya, faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi mencakup usia, jenis kelamin, ras dan etnis, riwayat stroke atau TIA (*transient ischemic attack*) sebelumnya, serta riwayat stroke dalam keluarga.(Alharbi et al., n.d.)

Stroke iskemik dapat bermanifestasi dalam bentuk stroke trombotik (pembuluh darah besar maupun pembuluh darah kecil); stroke emboli (dengan atau tanpa faktor kelainan jantung); hipoperfusi sistemik (stroke *Watershed* atau *Border Zone*); maupun trombotis vena.(Deb et al., 2010) Salah satu klasifikasi subtipe stroke iskemik yang banyak digunakan adalah klasifikasi TOAST. Sistem klasifikasi TOAST mencakup 5 kategori: 1) aterosklerosis pembuluh arteri besar, 2) kardioemboli, 3) oklusi pembuluh arteri kecil (lakunar), 4) stroke dengan etiologi lain yang dapat ditentukan, dan 5) stroke dengan etiologi yang tidak dapat ditentukan, dengan insidensi

masing-masing 17-34%, 20.5-29%, 16-25.6%, 14.2-29%, dan 1.7-6%. Diagnosis dibuat berdasarkan gambaran klinis dan hasil pemeriksaan CT-scan ataupun MRI kepala, *echocardiography*, pencitraan dupleks arteri ekstrakranial, arteriografi, dan pemeriksaan laboratorium untuk menilai kelainan pembekuan darah. (Adams et al., 1993; Bladowski et al., 2020; Deb et al., 2010)

II.1.1. Patofisiologi Stroke Iskemik

Kondisi iskemik akan menyebabkan kerusakan otak dengan mengaktifkan kaskade iskemik, yang berlanjut pada deplesi oksigen atau glukosa secara lokal, menyebabkan kegagalan produksi ATP (*adenosine triphosphate*). Hal ini mempengaruhi proses-proses yang dibutuhkan oleh sel untuk bertahan hidup, sehingga memicu serangkaian peristiwa yang berujung pada cedera dan kematian sel. Tingkat kerusakan biasanya tergantung pada durasi, keparahan, dan lokasi iskemia. (Deb et al., 2010)

Penurunan energi selular akibat kegagalan mitokondria akan menyebabkan deplesi energi lebih lanjut dan memicu kematian sel melalui proses apoptosis. Iskemik juga akan menyebabkan kekurangan kalium dan ATP, yang penting untuk pertukaran energi. Meskipun defisit energi tidak serta merta menyebabkan kematian sel, namun oklusi yang berlangsung 5-10 menit dapat menyebabkan cedera otak yang permanen. Kebanyakan kasus stroke iskemik tidak menyebabkan oklusi total pada pembuluh darah, namun oklusi parsial dalam waktu lama juga dapat menyebabkan

gangguan regulasi gradien ion dan produk metabolisme anaerobik seperti hidrogen dan asam laktat.(Deb et al., 2010)

Selanjutnya, kondisi iskemik juga akan memicu pelepasan neurotransmitter eksitatorik, dalam bentuk glutamat. Glutamat merupakan substansi yang penting dalam neuroplastisitas. Meskipun demikian, pelepasan glutamat yang tidak terkontrol di daerah iskemik akan memediasi transmisi sinaptik eksitotoksik melalui aktivasi N-methyl-d-aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-propionate (AMPA) atau reseptor-reseptor kainite, yang menyebabkan *influx* Na^+ and Ca^{2+} . Selanjutnya akan terjadi pembengkakan sel saraf dan glia dan berujung pada edema sitotoksik.(Deb et al., 2010)

II.2. TROMBOSIT DAN PERANNYA DALAM STROKE ISKEMIK

Trombosit adalah sel kecil tidak berinti yang berasal dari turunan megakariosit pada proses hematopoietik di sumsum tulang. Usia hidup trombosit dilaporkan sekitar 5 sampai 7 hari. Selama siklus hidup normalnya, ukuran trombosit akan berkurang sehingga trombosit muda akan tampak lebih besar dibanding yang lebih tua.(Holinstat, 2017) Ukuran dari trombosit yang matur adalah sekitar 2-4 μm , sehingga sel ini disebut sebagai sel yang paling kecil dalam sistem sirkulasi, sedangkan ketebalannya mencapai 0.5 μm dan volume sekitar 7 μm^3 . Ukurannya yang kecil akan memaksimalkan perannya sebagai "*guardians of the vasculature*", dimana trombosit dapat didorong ke daerah perifer oleh sel-sel dengan ukuran yang lebih besar seperti leukosit maupun trombosit.

Sebagai konsekuensi, trombosit akan selalu berada dekat dengan dinding pembuluh darah dan dapat berespon cepat jika terjadi kerusakan pembuluh darah.(Twomey et al., 2019)

Masing-masing orang dewasa akan memproduksi sekitar 1×10^{11} trombosit per hari, dan produksi tersebut dapat meningkat hingga 10-20 kali lipat seiring dengan meningkatnya kebutuhan. Produksi trombosit bergantung pada proses proliferasi dan diferensiasi sel induk hematopoietik dan sel-sel progenitor Untuk mempertahankan jumlah trombosit $150-400 \times 10^9$ per liter darah, sekitar 100 miliar trombosit baru harus diproduksi setiap hari dari megakariosit sumsum tulang.(Thon and Italiano, 2012) Megakariosit merupakan sel yang paling besar dengan ukuran antara 50 hingga $100 \mu\text{m}$, meskipun jumlahnya hanya sekitar 0.01% dari seluruh sel sumsum tulang yang berinti. Proses produksi megakariosit disebut sebagai megakariositopoiesis, sedangkan produksi dari trombosit disebut sebagai trombopoiesis. Kedua proses tersebut diregulasi oleh beberapa sitokin, dimana regulator utamanya adalah trombopoietin (TPO) yang merupakan hormon hasil produksi pada ginjal dan hati. Berespon terhadap TPO, sel induk hematopoietik akan berdiferensiasi menjadi MK dengan bantuan beberapa faktor transkripsi. Maturasi ini ditandai dengan penambahan ukuran MK dan kadar ploiditas DNA (endomitosis), sehingga memungkinkan akumulasi RNA, protein, dan organel pada MK untuk selanjutnya bergabung membentuk trombosit. MK selanjutnya bermigrasi ke pembuluh darah sinusoidal dimana sejumlah proses pro-trombosit akan berlangsung.(Twomey et al., 2019) Aktivasi trombosit utamanya berkaitan

dengan inisiasi kaskade koagulasi. Perlengketan trombosit ke matriks ekstraselular merupakan langkah pertama pada proses hemostasis primer. Bagaimanapun, ketika teraktivasi, trombosit akan melekat pada neutrofil dan monosit, serta berinteraksi dengan limfosit. Trombosit akan berinteraksi dengan endotel vaskular dan leukosit serta menghubungkan inflamasi, trombosis, dan aterogenesis. (Yun et al., n.d.)

Fungsi utama dari trombosit adalah berikatan secara cepat dengan pembuluh darah yang mengalami kerusakan, beragregasi membentuk trombus, dan mencegah terjadinya perdarahan berlebih. Meskipun demikian, trombosit yang teraktivasi juga dapat beragregasi pada lokasi erosi sel endotel ataupun lokasi rupturnya plak aterosklerotik, sehingga memicu pembentukan trombus dan berujung pada penyakit aterotrombotik. (Yun et al., n.d.)

Proses adhesi trombosit memerlukan kerja kolaboratif dari beberapa reseptor trombosit, yang selanjutnya akan memicu aktivasi dan agregasi trombosit. Beberapa elemen matriks ekstraselular tempat trombosit melekat adalah kolagen, vWF, fibronektin, laminin dan fibrinogen. Dari seluruh substrat subendotelial tersebut, kolagen trombogenik tipe I dan III adalah perantara adhesi trombosit yang paling berperan karena memiliki afinitas dan potensial aksi yang cukup kuat terhadap vWF. Jika terjadi kerusakan pembuluh darah, perekrutan trombosit akan dimediasi oleh interaksi antara vWF yang terdeposisi pada matriks subendotel dinding pembuluh darah yang cedera, dan GPIIb/IIIa pada reseptor trombosit GPIIb-IIIa. Seiring dengan terjadinya perekrutan trombosit, reseptor kolagen trombosit, GPVI

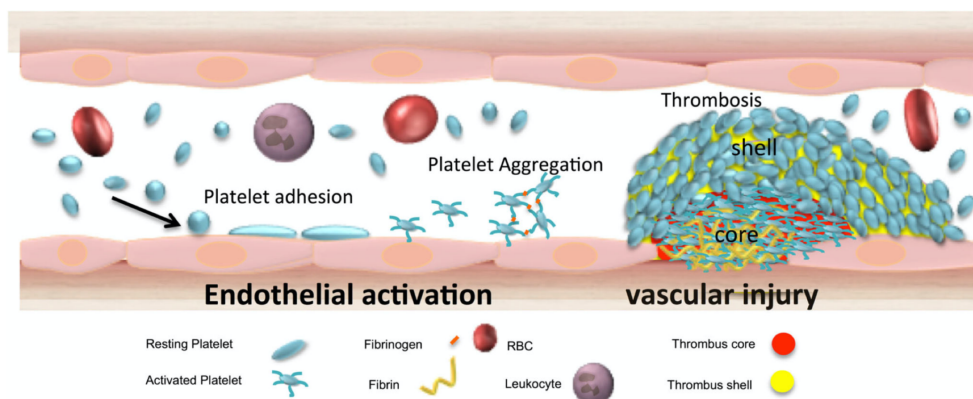
dan $\alpha 2\beta 1$ akan berinteraksi dengan kolagen yang terekspos dan memicu terjadinya aktivasi dan adhesi trombosit. Tahap akhir dari adhesi trombosit terjadi melalui ikatan trombosit dengan beberapa komponen matriks ekstraselular seperti fibronektin, laminin, dan vWF yang menetap. Trombosit akan berikatan dengan fibronektin melalui reseptor $\alpha 5\beta 1$ dan $\alpha 11\beta 3$, sementara perlekatan terhadap laminin dimediasi oleh reseptor $\alpha 6\beta 1$. Ikatan trombosit yang stabil akan memicu jalur aktivasi yang melibatkan tirosin kinase dan transduksi sinyal reseptor GPCR, dan secara kumulatif menyebabkan peningkatan kadar Ca^{2+} sitosol, reorganisasi sitoskeleton dan aktivasi integrin. (Twomey et al., 2019)

Ketika adhesi trombosit telah berlangsung pada lokasi terjadinya kerusakan dinding pembuluh darah, maka aktivasi trombosit harus dipertahankan untuk memastikan kelanjutan hemostasis. Selanjutnya, aktivasi trombosit akan dipicu oleh produksi dan pelepasan beberapa substansi agonis di lokasi kerusakan, yang bekerja secara autokrin dan parakrin untuk meningkatkan aktivasi trombosit dan merekrut lebih banyak trombosit di dalam sirkulasi. Substansi agonis yang dimaksud mencakup TxA_2 , ADP, epinefrin dan trombin. ADP disekresi dari beberapa granula dan berikatan dengan reseptor yang relevan pada permukaan trombosit, yaitu $P2Y_{12}$ dan $P2Y_1$. ADP juga dilepaskan dari sel-sel darah merah pada lokasi terjadinya kerusakan pembuluh darah. (Twomey et al., 2019)

TxA_2 merupakan agonis trombosit poten yang disintesis dari asam arakidonat melalui jalur COX dan enzim sintesis TxA_2 . Substansi tersebut selanjutnya berikatan dengan reseptor $TP\alpha$ dan $TP\beta$ yang berujung pada

vasokonstriksi, perubahan bentuk, fosfolirase protein, sekresi serta agregasi trombosit.(Twomey et al., 2019)

Faktor lain yang berpengaruh adalah trombin. Trombin secara cepat akan berakumulasi pada lokasi kerusakan pembuluh darah, dan memiliki fungsi mayor dalam proses promosi dan stabilisasi pembentukan trombus. Trombosit akan melepaskan beberapa faktor yang menyokong aktivasi protrombin sehingga berujung pada pembentukan trombin. Peningkatan Ca^{2+} sitosol setelah proses aktivasi trombosit akan menyebabkan paparan fosfatidilserin trombosit terhadap membran trombosit yang teraktivasi dan memiliki permukaan prokoagulan untuk trombin berinteraksi dengan reseptor PAR1 dan PAR4.(Twomey et al., 2019)



Gambar 1. Peran trombosit dalam proses hemostasis dan trombosis. Aktivasi trombosit pada pembuluh darah terjadi melalui beberapa tahapan. Proses ini dimulai dengan perlengketannya terhadap matriks endotel dan subendotel, dilanjutkan dengan penguatan perlengketan dan pendataran trombosit, serta transduksi sinyal intratrombosit.

Tahap utama dari proses haemostasis primer adalah agregasi trombosit yang disebabkan oleh tautan silang oleh fibrinogen terhadap $\alpha IIb\beta 3$ pada trombosit-trombosit yang berdekatan. Peran trombosit dalam

proses hemostasis dan trombosis ditampilkan pada gambar 1.(Holinstat, 2017) Agregasi trombosit merupakan proses kompleks yang melibatkan beberapa reseptor ($\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ dan $\text{GPIb}\alpha$) dan ligan (fibrinogen, fibronektin, dan vWF) berbeda. Pada trombosit yang tidak aktif, integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ akan memiliki afinitas yang rendah untuk vWF dan ligan fibrinogen, yang selanjutnya meningkat secara dramatis saat teraktivasi. Ikatan yang terjadi pada reseptor akan memicu sinyal intraselular dan merusak ikatan sitoplasmik $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$. Hal ini kemudian akan memicu perubahan konformasional pada domain globular ekstraselular dari afinitas rendah menjadi afinitas tinggi untuk selanjutnya berikatan dengan ligan-ligan ekstraselular seperti fibrinogen dan vWF. Aktivasi ireversibel dari $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ merupakan prasyarat terjadinya agregasi ireversibel dari trombosit. Meskipun $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ merupakan pemeran utama dalam proses agregasi trombosit, ikatan antara reseptor-reseptor trombosit serta ligan lainnya juga berperan dalam terjadinya agregasi. Beberapa di antaranya terdiri dari interaksi ligan CD40 dengan $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$, kompleks vWF-GPIb, dan keterlibatan fibronektin dalam menstabilkan agregasi trombosit.(Twomey et al., 2019)

Trombosit berperan dalam kejadian, progresivitas, dan resolusi stroke iskemik, baik karena efek langsungnya terhadap endotel maupun kemampuannya memediasi aktivasi sel-sel lain.(M. Yang et al., 2019) Selanjutnya, trombosit memainkan peran yang cukup penting dalam proses inflamasi dan respon imun. Trombosit dapat melepaskan beberapa mediator inflamasi yang akan memicu respon leukosit terhadap inflamasi yang terjadi.(Schrör and Huber, 2015) Inflamasi dapat berujung pada

ketidakseimbangan antara kerja antikoagulan dan prokoagulan dari endotel, dan berakibat pada stimulasi lokal kaskade koagulasi. (Wagner and Burger, 2003) Pada akhirnya, trombosit memainkan peranan penting dalam proses patogenesis komplikasi aterosklerosis penyakit-penyakit serebrovaskular, berkontribusi terhadap pembentukan trombus dan emboli, sehingga menjadi penanda prognosis pada kasus tersebut. (M. Yang et al., 2019) Studi oleh Bambang Kusnardi tahun 2013 memperlihatkan bahwa terdapat korelasi positif antara fungsi trombosit dengan derajat fungsional stroke trombotik akut, dimana perburukan fungsi trombosit selanjutnya akan memperberat iskemi otak dan menghasilkan derajat fungsional yang lebih buruk. (Kusnardi and Machfoed, 2013) Selain berpengaruh pada progresivitas, trombosit juga berperan pada proses resolusi stroke iskemik, terutama kaitannya dengan inflamasi. Inflamasi merupakan proses yang harus dikendalikan. Jika tidak terkendali, dapat menyebabkan kerusakan organ yang berat. Pengendalian inflamasi dibutuhkan untuk proses pemulihan jaringan secara fisiologi. Trombosit memiliki sifat antiinflamasi melalui kemampuannya untuk berinteraksi dan meningkatkan respon sel T regulator serta memodulasi fenotipe antiinflamasi dari makrofag dengan peningkatan pelepasan IL-10 dan penurunan sekresi TNF- α . (Margraf and Zarbock, 2019)

II.3. LIMFOSIT DAN PERANNYA DALAM STROKE ISKEMIK

Sel-sel induk pada sumsum tulang akan menghasilkan sejumlah eritroblast yang kemudian menjadi sel darah merah, megakarioblast yang menjadi trombosit, limfoblast yang menjadi limfosit sel B dan T, serta mieloblast yang kemudian berdiferensiasi menjadi monosit dan granulosit. 80% sampai 90% leukosit yang sudah matang akan tetap disimpan di sumsum tulang. Ketika leukosit dilepaskan ke sirkulasi dan jaringan perifer, usia hidupnya dapat mencapai 2 hingga 16 hari.(Riley and Rupert, 2015)

Limfosit adalah komponen kunci dari sistem kekebalan adaptif. Ukurannya sangat bervariasi; Limfosit istirahat berukuran sebesar sel darah merah normal (diameter 7-9 μm) dan memiliki inti bulat serta sitoplasma yang sedikit, sedangkan limfosit aktif dapat berukuran hingga 20 μm dan memiliki inti yang membesar serta sitoplasma yang melimpah, yang mungkin mengandung beberapa granula. Limfosit yang bersirkulasi dapat berupa sel B ataupun sel T (disebut sel memori) yang dapat hidup selama bertahun-tahun; Umur panjang ini adalah dasar dari kemampuan sistem kekebalan untuk "mengingat" paparan patogen yang terjadi bertahun-tahun yang sebelumnya.(Aster and Bunn, 2017)

Beberapa studi memperlihatkan adanya keterlibatan limfosit dalam cedera otak iskemik. Terdapat percobaan yang memperlihatkan bahwa sejumlah sel T menginfiltrasi zona batas di sekitar daerah infark. Selanjutnya, studi lain memperlihatkan bahwa infiltrasi sel T justru terjadi dalam 24 jam pertama setelah onset, dan dapat berpengaruh terhadap evolusi cedera dan inflamasi jaringan.(Jin et al., 2010)

Sel T memiliki beberapa mekanisme dalam mempromosikan adhesi leukosit dan trombosit serta disfungsi organ/jaringan pasca stroke iskemik. Salah satu mekanisme yang dapat terjadi adalah sel T menempel pada endotel dan kemudian masuk ke jaringan, serta secara langsung menyebabkan nekrosis sel. Teori ini didukung oleh beberapa studi yang memperlihatkan adanya sel T (terutama sel T CD8⁺) di otak segera setelah reperfusi. Selanjutnya, limfosit dapat menginisiasi respon inflamasi yang terjadi pada otak setelah stroke, melalui pelepasan mediator-mediator yang meningkatkan ekspresi molekul-molekul adhesi sel endotel dan/atau mengaktivasi makrofag atau populasi leukosit lain, yang kemudian dapat memicu lingkungan proinflamasi dan protrombogenik pada otak. Mediator inflamasi yang dilepaskan dari sel T CD4⁺ dan CD8⁺ adalah IFN- γ . IFN- γ merupakan regulator utama respon imun dan inflamasi yang tidak ditemukan pada parenkim otak yang normal, dan menjadi mediator inflamasi dan respon trombogenik pada pembuluh darah otak pasca iskemi. IFN- γ memiliki peran yang signifikan dalam terjadinya nekrosis jaringan dan bertanggungjawab terhadap defisit neurologi yang berkaitan dengan infark serebri.(Yilmaz et al., 2006)

II.4. DERAJAT KLINIS STROKE ISKEMIK

Derajat klinis merupakan parameter yang penting untuk dinilai pada kasus stroke iskemik, mengingat hal ini dapat mempengaruhi luaran klinis termasuk mortalitas, lama perawatan, jenis dan derajat defisit, serta pemulihan fungsional.(Ghose et al., 2018) Terdapat beberapa faktor yang

dapat mempengaruhi derajat klinis stroke iskemik. Beberapa studi memperlihatkan bahwa perempuan cenderung memiliki derajat klinis stroke yang lebih buruk dibanding laki-laki. Hal ini memperlihatkan adanya perbedaan derajat klinis berdasarkan jenis kelamin. Perempuan dilaporkan lebih banyak mengalami afasia, gangguan lapangan pandang, serta disfagia dibanding laki-laki. Stroke pada perempuan lebih banyak berkaitan dengan sirkulasi anterior, sementara laki-laki lebih banyak mengalami gejala serebelum dan batang otak, serta insidensi lebih tinggi pada sirkulasi posterior dibandingkan yang ditemukan pada perempuan. Meskipun demikian, penjelasan yang mendasari fenomena ini masih kurang dibahas dan data yang ada masih saling bertolakbelakang. (Santalucia et al., 2013)

Hal lain yang berpengaruh terhadap derajat klinis stroke iskemik adalah aktivitas fisik. Sebuah studi tahun 2018 memperlihatkan bahwa individu yang aktif secara fisik berkaitan dengan derajat klinis stroke yang lebih ringan. Penjelasan yang memungkinkan untuk fenomena tersebut adalah bahwa aktivitas fisik dapat meminimalkan inflamasi atau meningkatkan level faktor pertumbuhan yang selanjutnya dapat memicu neurogenesis dan angiogenesis. (Reinholdsson et al., 2018)

Faktor lain yang mempengaruhi derajat klinis stroke iskemik adalah penyakit jantung. Atrial fibrilasi merupakan faktor risiko mayor stroke iskemik, dimana faktor ini dapat meningkatkan risiko pada semua kelompok usia, terutama usia lanjut. Pasien dengan atrial fibrilasi akan mengalami derajat stroke yang lebih buruk dan memiliki defisit neurologi yang lebih berat dibandingkan pasien tanpa atrial fibrilasi. Meskipun demikian,

mortalitas dan status fungsional akhir dilaporkan tidak berbeda.(Ragelyt  et al., 2019) Selanjutnya, tekanan darah juga dilaporkan menjadi prediktor pada kasus stroke iskemik. Peningkatan tekanan darah dilaporkan berkaitan dengan luaran jangka pendek dan jangka panjang yang buruk pada stroke akut.(the Stroke Registry in Chang Gung Healthcare System (SRICHHS) Investigators et al., 2016)

Volume dan lokasi lesi juga dilaporkan berpengaruh terhadap derajat klinis stroke iskemik. Volume infark yang lebih besar akan memberikan severitas klinis yang lebih buruk. Terdapat banyak alasan yang dapat menjalskan mengapa infark yang lebih besar memberikan luaran fungsional yang lebih buruk. Lesi yang lebih besar dapat melibatkan abnormalitas beberapa area otak dengan fungsi tertentu, serta dapat menyebabkan edema serebri yang lebih masif. Berdasarkan lokasi, pasien dengan infark di hemisfer kiri dilaporkan memiliki severitas klinis yang lebih buruk dibandingkan infark pada hemisfer kanan. Hal ini disebabkan karena hemisfer kiri lebih rentan untuk mengalami gangguan fungsional jika terdapat penurunan aliran darah otak. Terdapat perbedaan kebutuhan metabolik antara hemifer kanan dan hemisfer kiri yang selanjutnya akan mempengaruhi neuroplastisitas.(Hedna et al., 2013)(Laredo et al., 2018)

Pasien stroke iskemik dapat mengalami perburukan dari kelumpuhan ringan menjadi kondisi yang lebih berat. Pada kasus oklusi arteri basilar, dapat terjadi pusing dan kesulitan menelan yang memberat dalam beberapa hari hingga berujung pada paralisis total dan koma dalam. Terdapat beberapa hal yang mempengaruhi prognosis dini infark serebri.

Pada kasus infark luas teritori arteri serebri media, dapat terjadi pembengkakan pada jaringan yang infark, diikuti dengan pergeseran struktur-struktur sentral, herniasi transtentorial, dan kematian setelah beberapa hari. Selanjutnya, infark dengan ukuran lebih kecil pada permukaan inferior serebelum juga dapat menyebabkan herniasi melalui foramen magnum yang selanjutnya dapat bersifat fatal. (Ropper et al., 2019) Selanjutnya, terdapat pula beberapa faktor sistemik yang dapat mempengaruhi derajat klinis yaitu hipertensi, hiperglikemia, dan demam.

Tekanan darah yang ekstrim, baik sangat rendah ataupun sangat tinggi, berkaitan dengan derajat klinis yang buruk pasca stroke iskemik. Tekanan darah yang rendah dapat menyebabkan hipoperfusi pada daerah iskemik, sedangkan tekanan darah yang tinggi dapat menyebabkan cedera reperfusi dan berujung pada edema sekunder atau bahkan perdarahan. Terdapat rentang tekanan darah optimal yang dikatakan berkaitan dengan perbaikan derajat klinis. Meskipun belum diketahui secara pasti, namun rentang ini akan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti riwayat hipertensi kronis atau stenosis ekstrakranial proksimal terhadap oklusi intrakranial. Kedua faktor tersebut akan mempengaruhi kurva autoregulasi serebral. Selanjutnya, Gula darah yang tinggi saat rawat inap dikatakan berkaitan dengan derajat klinis yang buruk pasca stroke iskemik. Hiperglikemia dapat memicu terjadinya edema serebri dan bahkan perdarahan. Beberapa penelitian telah memperlihatkan bahwa gula darah >140 mg/dl berkaitan dengan derajat klinis yang buruk. Terakhir, Efek buruk dari demam pada kasus iskemi otak akut juga telah banyak diteliti. Demam dapat meningkatkan

pelepasan glutamat, memicu radikal bebas, kerusakan sawar darah otak, edema, dan meningkatkan kebutuhan oksigen jaringan melalui peningkatan kecepatan metabolik serebral.(Rabinstein et al., 2019)

Tabel 1. Komplikasi paling sering pada kasus stroke akut (berdasarkan penelitian yang melibatkan 279 partisipan) (Caplan and Caplan, 2016)

Komplikasi	Angka fatalitas	Total kasus
Sepsis	3 (1%)	3 (1%)
Selulitis	2 (1%)	5 (2%)
Gagal Jantung Kongestif	7 (3%)	30 (11%)
Henti Jantung	5 (2%)	5 (2%)
Angina, Infark Miokard	4 (1%)	16 (6%)
Emboli Paru	3 (1%)	4 (1%)
Penyakit Pembuluh Darah Perifer	2 (1%)	2 (1%)
Pneumonia	13 (5%)	27 (10%)
Pneumonia Aspirasi	8 (3%)	16 (6%)
Dispnea	3 (1%)	11 (4%)
Edema Paru	3 (1%)	9 (3%)
Perdarahan Gastrointestinal	7 (3%)	15 (5%)
Dehidrasi	3 (1%)	6 (2%)
Hipoksia	2 (1%)	8 (3%)
Infeksi Traktus Urinarius	3 (1%)	30 (11%)

Derajat klinis dalam bentuk deteriorasi fungsi neurologis, termasuk penurunan kesadaran ataupun progresivitas gejala neurologi fokal, terjadi pada lebih dari 25% pasien stroke, terutama 24-72 jam pertama. Progresivitas stroke iskemik kebanyakan terjadi pada kasus oklusi arteri intrakranial, ekstrakranial mayor, serta infark lakunar akibat propagasi trombus, emboli, dan kegagalan pembentukan sirkulasi kolateral secara adekuat. Pada akhirnya, terdapat banyak komplikasi yang dapat ditemukan

pada kasus stroke (Tabel 1). Komplikasi di bidang neurologi dapat berupa progresivitas atau rekurensi stroke, edema otak, dan bangkitan. Komplikasi di luar bidang neurologi dapat berupa trombosis vena dalam dan emboli paru, abnormalitas jantung, gangguan menelan, aspirasi, pneumonia, gangguan metabolik dan nutrisi, infeksi traktus urinarius ataupun inkontinensia urin, perdarahan gastrointestinal, dll. Selanjutnya, imobilitas pada pasien stroke dapat menyebabkan ulkus dekubitus, kontraktur dan nyeri bahu, cedera saraf perifer, osteopenia, serta osteoporosis. Komplikasi lain dapat berupa depresi dan kelainan lain di bidang psikiatri. (Caplan and Caplan, 2016)

Untuk mengukur derajat klinis pada kasus stroke, terdapat beberapa skala pengukuran yang telah dikembangkan, salah satunya adalah NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale). National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah skala tingkat deteriorasi yang paling banyak digunakan dalam dunia neurologi modern, dimana lebih dari 500.000 petugas kesehatan profesional telah tersertifikasi menggunakan kuesioner ini. Setiap uji klinis dalam bidang vaskular neurologi baik mengenai pencegahan, tatalaksana akut, maupun proses pemulihan akan memerlukan penilaian tingkat keparahan, dan NIHSS menjadi standar emas untuk penilaian keparahan stroke setelah uji coba pertama yang berhasil dalam terapi stroke akut, NINDS r-tPA (National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue-type plasminogen activator) for Acute Stroke Trial (the Trial).(Lyden, 2017)

NIHSS merupakan alat penilaian klinis yang dapat memberikan informasi mengenai severitas klinis stroke.(Sartor et al., 2014) Kuesioner ini terdiri atas beberapa skala deteriorasi yang digunakan untuk menilai severitas stroke. Skala ini pertama kali dikembangkan pada tahun 1989 dan saat ini telah digunakan secara luas untuk menilai derajat pada kasus stroke dan direkomendasikan sebagai alat yang valid berdasarkan pedoman tatalaksana stroke akut American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) tahun 2019.(Kwah and Diong, 2014) Kuesioner ini terdiri atas komponen kesadaran, orientasi, respon terhadap perintah, gaze, lapangan pandang, motorik wajah, motorik lengan, motorik tungkai, ataksia, komponen sensoris, bahasa, artikulasi, dan ekstensi atau inatensi.(Powers et al., 2019)

II.5. RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT TERHADAP DERAJAT KLINIS

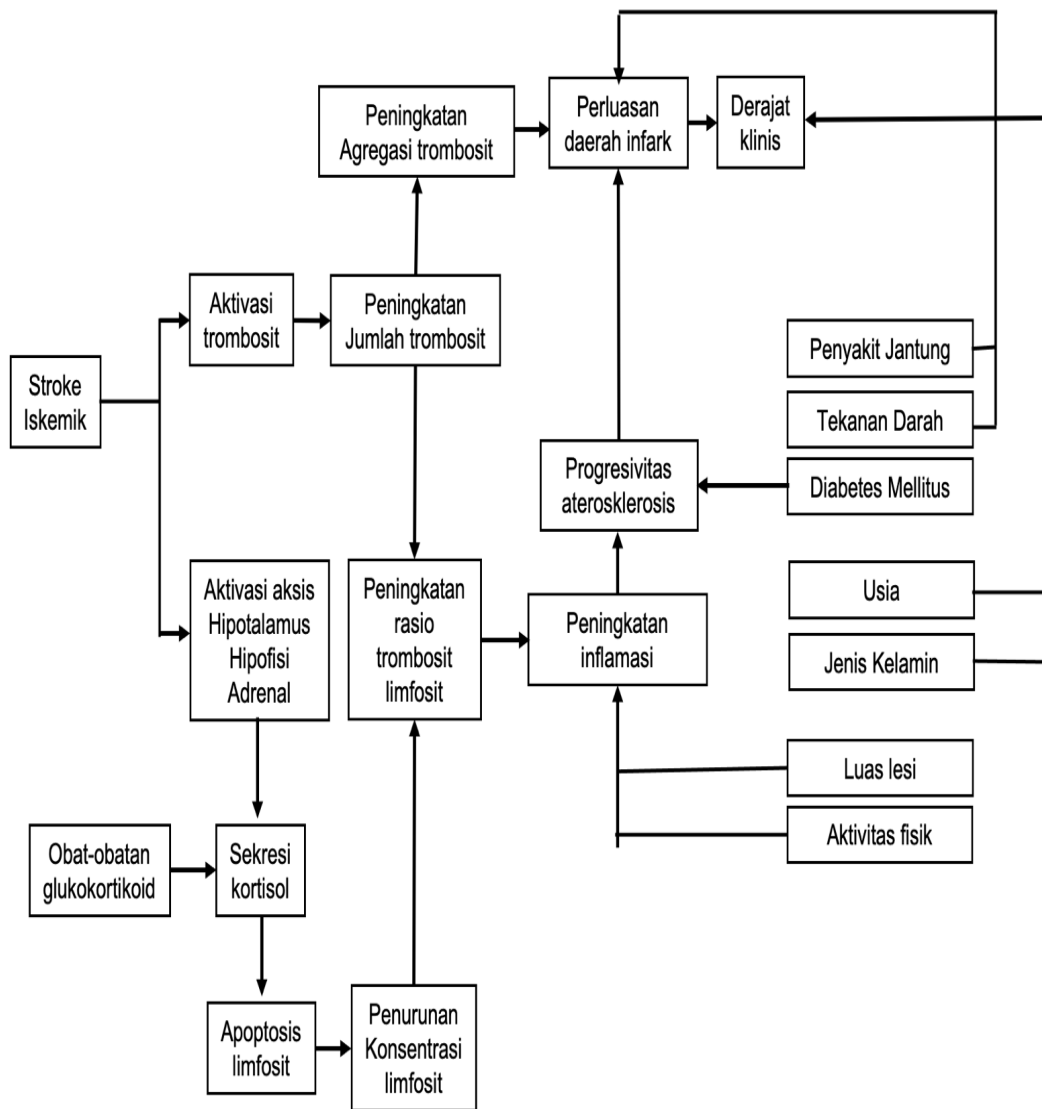
Pada kasus stroke iskemik akut, terdapat abnormalitas fungsi trombosit yang selanjutnya menyebabkan aktivasi dan akumulasi berlebih dari trombosit dan berujung pada trombosis dan obstruksi pembuluh darah. Selanjutnya, kondisi stres yang terjadi pada kasus iskemik akan menyebabkan aktivasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal yang kemudian meningkatkan sekresi kortisol dan penurunan relatif dari konsentrasi limfosit.(Xu et al., 2019) Trombosit yang tinggi dan limfosit yang rendah dapat berkontribusi terhadap peningkatan inflamasi sistemik sehingga berujung pada progresivitas aterosklerosis, akselerasi restenosis dan

ketidakstabilan plak, sehingga berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk pada kasus iskemik.(Altintas et al., 2016; Shen et al., 2019)

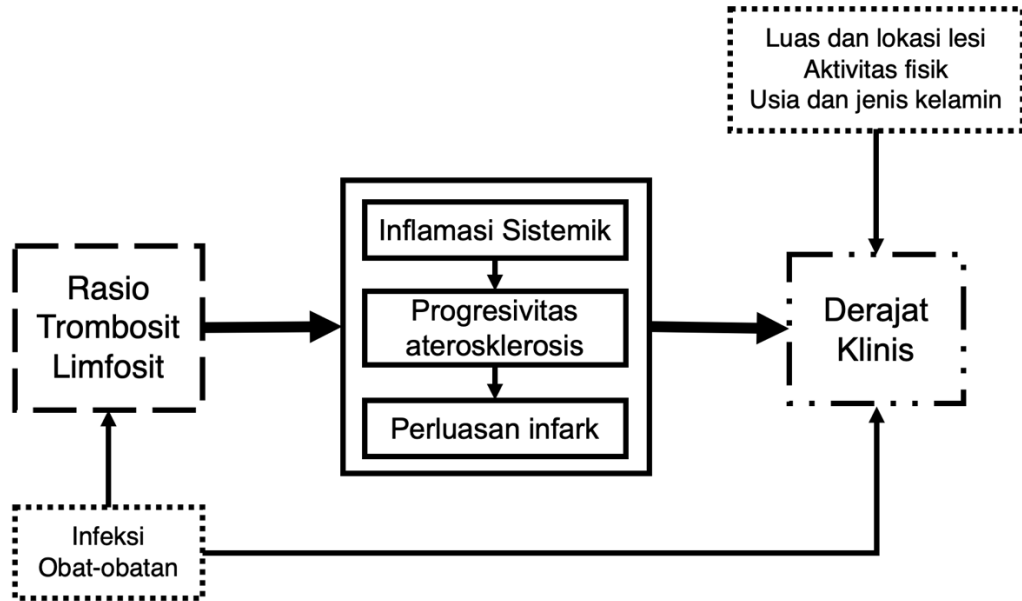
Saat ini, telah banyak studi yang meneliti tentang rasio trombosit limfosit sebagai prediktor prognosis untuk kasus inflamasi dan iskemik. Nilai rasio trombosit limfosit yang tinggi telah dikorelasikan dengan prognosis buruk pada penyakit infark miokard, iskemi ekstremitas, gagal ginjal stadium akhir, emboli paru, dan beberapa kasus keganasan seperti payudara, ovarium, pankreas, dan hepatobilier. Meskipun demikian, studi yang menghubungkan rasio tersebut terhadap prognosis stroke iskemik akut masih sangat jarang.(Sharma and Gandhi, 2020)

Rasio trombosit limfosit merupakan hasil pembagian nilai trombosit absolut terhadap nilai limfosit absolut. Nilai potong optimal untuk rasio trombosit limfosit adalah 180 (sensitivitas 77% dan spesifisitas 44%), dimana nilai < 180 dikategorikan rendah, dan nilai ≥ 180 dikategorikan tinggi.(Simadibrata et al., 2020) Rasio trombosit limfosit merupakan penanda inflamasi yang setidaknya memiliki dua keuntungan. Pertama, parameter ini merupakan indikator komprehensif yang memberikan informasi tambahan terhadap indikator inflamasi lain yang telah ada. Selanjutnya, parameter ini ditampilkan dalam bentuk rasio, sehingga lebih stabil dibandingkan parameter darah tunggal yang dapat bervariasi karena faktor-faktor lain seperti hidrasi berlebih, dehidrasi, dll. Untuk kasus stroke iskemik akut, nilai rasio trombosit limfosit yang tinggi dikatakan berkaitan dengan peningkatan luas daerah infark dan insidensi prognosis buruk pada pasien.(Xu et al., 2019)

II.5. KERANGKA TEORI



II.6. KERANGKA KONSEP



Keterangan:

--- : Variabel bebas (Independen)

- . - . - . : Variabel tergantung (Dependen)

———— : Variabel antara

..... : Variabel perancu

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1. DESAIN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan pendekatan *cross-sectional* yang menilai hubungan rasio limfosit trombosit dengan derajat klinis pasien stroke iskemik akut.

III.2. WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring mulai bulan Maret 2021 sampai jumlah sampel terpenuhi.

III.3. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi penelitian adalah semua penderita stroke iskemik akut yang datang ke instalasi gawat darurat RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar maupun RS. Jejaring selama kurun waktu penelitian.

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian diperoleh dengan *consecutive sampling*.

III.4. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

III.4.1. Kriteria Inklusi

- a. Usia 18-80 tahun
- b. Pasien stroke iskemik lakunar serangan pertama dengan onset kurang atau sama dengan 72 jam, yang terdiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan CT-Scan/MRI Kepala.
- c. Menyatakan tidak berkeberatan disertakan dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan oleh pasien atau wali pasien.

III.4.2. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien dengan infeksi
- b. Memiliki riwayat konsumsi obat-obatan yang mempengaruhi trombosit yaitu penggunaan antiplatelet dan/atau antikoagulan dalam 3 hari terakhir, serta obat-obatan yang mempengaruhi jumlah limfosit yaitu antibiotik dan obat golongan glukokortikoid dalam 7 hari terakhir.

III.5. PERKIRAAN BESAR SAMPEL

Besar sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini menggunakan rumus sebagai berikut

$$n = \frac{Z\alpha^2 \times p \times q}{d^2}$$

n = jumlah sampel minimal yang diperlukan

$Z\alpha$ = variat standar normal (dengan tingkat kepercayaan 95% $Z\alpha = 1,96$)

p = proporsi penyakit atau keadaan yg akan dicari (dari kepustakaan)

d = derajat kesalahan yang masih dapat diterima (ditetapkan peneliti)

Jumlah sampel minimal yang diperlukan sebanyak 36.

III.6. PEMERIKSAAN DAN PENGAMBILAN DATA SAMPEL

III.6.1. Cara Kerja

1. Penelitian dilakukan pada sampel yang memenuhi kriteria inklusi
2. Data yang diperoleh dinyatakan sebagai data primer
3. Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan analisa statistik yang sesuai dengan tujuan penelitian

III.6.2. Alat dan Bahan

1. Formulir informasi untuk subjek penelitian dan surat pernyataan kesediaan untuk mengikuti penelitian
2. Alat pemeriksaan fisik neurologi: palu refleks, funduskopi, penlight
3. Pengukuran kadar limfosit dan trombosit dilakukan di laboratorium
4. Kuesioner NIHSS

III.6.3. Prosedur Penelitian

1. Pada hari pertama, peneliti memberikan penjelasan mengenai prosedur penelitian, dan melakukan:
 - Pencatatan identitas pasien
 - Anamnesis pasien/ keluarga
 - Pemeriksaan fisik
 - CT-scan kepala tanpa kontras
 - Apabila pasien memenuhi syarat dalam kriteria inklusi dan eksklusi, serta bersedia diikutsertakan dalam penelitian, maka pasien/wali diminta menandatangani surat persetujuan untuk mengikuti prosedur penelitian disaksikan oleh pihak keluarga dan pihak rumah sakit.
 - Pasien dilakukan pemeriksaan kadar leukosit 1x saat masuk rumah sakit.

- Pasien dilakukan pemeriksaan kadar trombosit 1x saat masuk rumah sakit.
- Dilakukan penilaian rasio trombosit limfosit dengan membagi jumlah trombosit terhadap jumlah limfosit absolut
- Mengisi kuesioner NIHSS sesuai dengan kondisi pasien saat masuk rumah sakit.

2. Data yang diperoleh dicatat, kemudian dianalisis.

III.7. IDENTIFIKASI VARIABEL

- a. Variabel tergantung (dependen): Derajat klinis
- b. Variabel bebas (independen): Rasio trombosit limfosit
- c. Variabel perancu: luas dan lokasi lesi, penyakit sistemik berat, aktivitas fisik, infeksi, obat-obatan, usia dan jenis kelamin
- d. Variabel kontrol: Infeksi, penggunaan antibiotik dan/atau antiplatelet dan/atau glukokortikoid

III.8. DEFINISI OPERASIONAL

- a. Stroke iskemik lakunar didefinisikan sebagai adanya defisit neurologis dalam bentuk hemiparese, hemihipestesi, disartria, aphasia, ataupun defisit neurologi lain yang terjadi secara tiba-tiba dengan perlangsungan kurang atau sama dengan 72 jam, ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan dibuktikan

dengan adanya lesi hipodense diameter kurang dari 15mm pada CT-scan ataupun MRI kepala.

- b. Kadar limfosit serum adalah jumlah limfosit yang diambil dalam bentuk sampel darah vena sebanyak 3 cc saat pasien pertama kali masuk di instalasi gawat darurat, yang selanjutnya diperiksa di laboratorium menggunakan *Hematoanalyzer*. Hasil pemeriksaan diklasifikasikan ke dalam 3 kategori, menurun ($<0,6 \times 10^3/\mu\text{L}$), normal ($0,6-3,4 \times 10^3/\mu\text{L}$), dan meningkat ($>3,4 \times 10^3/\mu\text{L}$).
- c. Kadar trombosit adalah jumlah trombosit diambil dalam bentuk sampel darah vena sebanyak 3 cc saat pasien pertama kali masuk di instalasi gawat darurat, yang selanjutnya diperiksa di laboratorium menggunakan *Hematoanalyzer*. Hasil pemeriksaan diklasifikasikan ke dalam 3 kategori, menurun ($<150.000 \text{ sel}/\text{mm}^3$), normal ($150.000-450.000 \text{ sel}/\text{mm}^3$), dan meningkat ($>450.000 \text{ sel}/\text{mm}^3$).
- d. Rasio trombosit limfosit diperoleh dengan membagi jumlah trombosit terhadap limfosit absolut, serta diklasifikasikan ke dalam dua kategori, tinggi (Lebih atau sama dengan 180) dan rendah (kurang dari 180).
- e. Derajat klinis diukur dengan menggunakan penilaian NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) yang dapat memberikan informasi mengenai severitas klinis dan derajat kasus stroke. Skor hasil NIHSS berkisar antara 0-42 dan

diklasifikasikan ke dalam 4 kategori, >25 (Sangat berat), 14-25 (Berat), 5-14 (Sedang), dan <5 (Ringan).

- f. Penyakit infeksi adalah pasien yang menderita penyakit infeksi yang ditandai dengan adanya demam atau suhu tubuh $> 37,5^{\circ} \text{C}$ selama kurang dari 1 minggu, data diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan radiologi thoraks.
- g. Penyakit sistemik berat adalah (penyakit katup jantung, penyakit paru, penyakit gagal ginjal, penyakit hepar) yang diderita dalam 1 tahun terakhir sebelum terkena stroke.
- h. Penggunaan antiplatelet adalah pasien yang sedang mengonsumsi obat antiplatelet dalam 3 hari terakhir sebelum dilakukan pemeriksaan.
- i. Penggunaan antikoagulan adalah pasien yang sedang mengonsumsi obat antikoagulan dalam 3 hari terakhir sebelum dilakukan pemeriksaan.
- j. Penggunaan antibiotik adalah pasien yang sedang mengonsumsi obat antibiotik dalam 7 hari terakhir sebelum dilakukan pemeriksaan.
- k. Penggunaan glukokortikoid adalah pasien yang sedang mengonsumsi obat golongan glukokortikoid dalam 7 hari terakhir sebelum dilakukan pemeriksaan.

III.9. METODE ANALISIS

- a. Data yang diperoleh akan dianalisa secara deskriptif mengenai karakteristik sampel
- b. Dilakukan analisa *cross sectional* untuk mencari hubungan antar variabel. Uji *spearman correlation* dilakukan untuk menilai hubungan rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis.
- c. Penelitian dilakukan dengan taraf kepercayaan 95%.

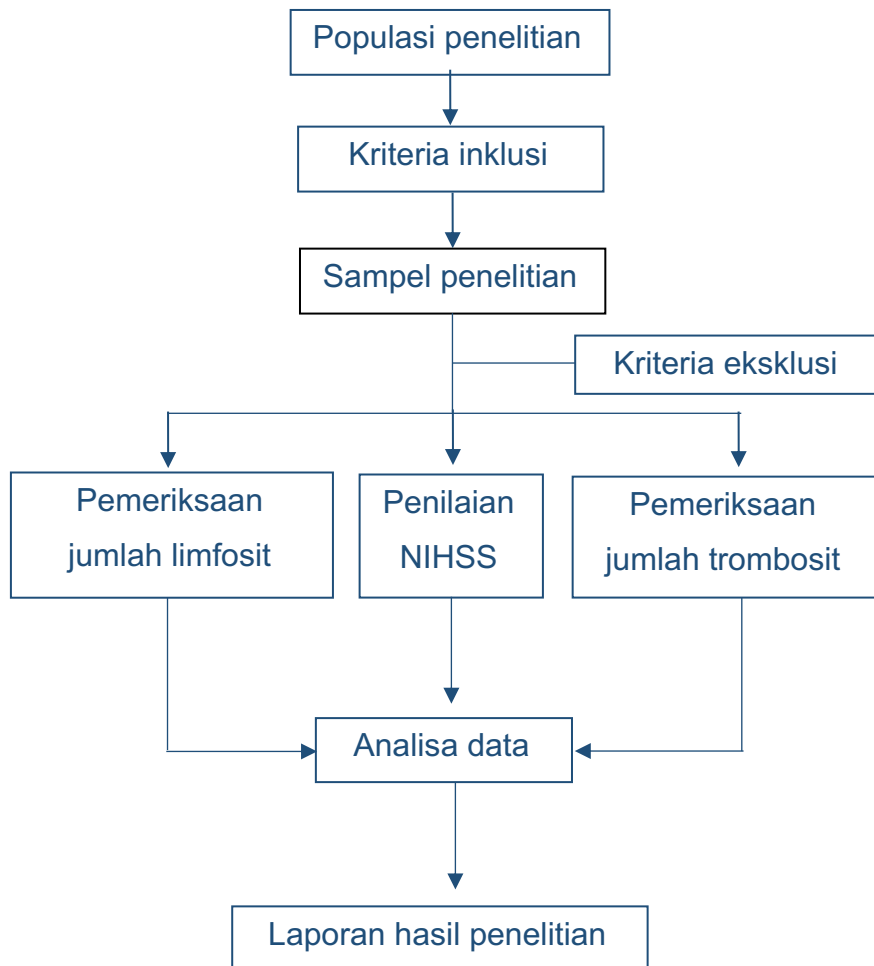
III.10. IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta surat pernyataan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Setiap subyek yang ikut serta dalam penelitian ini :

1. Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud, tujuan, dan kegunaan penelitian, termasuk risiko yang dapat terjadi.
2. Diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian atau tidak. Kepada pasien atau keluarga pasien yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan.
3. Penelitian ini tetap mengutamakan pelayanan standar yang sama dan selalu mengindahkan etik yang berlaku kepada setiap pasien sampel.

III.11. ALUR PENELITIAN



BAB 4

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dengan mengambil sampel secara *consecutive sampling* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring mulai bulan Maret 2021, dan terdapat 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel yang diambil merupakan pasien stroke iskemik akut usia lebih dari 18 tahun dan onset kurang dari 72 jam yang masuk ke instalasi gawat darurat dan terdiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan CT-Scan kepala tanpa kontras. Sampel yang memenuhi kriteria dilakukan pemeriksaan darah rutin oleh laboratorium untuk menilai jumlah limfosit dan trombosit, dan dilakukan pula pemeriksaan NIHSS oleh peneliti guna menilai derajat klinis. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan persetujuan komite etik penelitian fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin.

Variabel yang dianalisa dalam penelitian ini adalah rasio trombosit limfosit sebagai variabel bebas (*independen*) dan derajat klinis stroke iskemik akut sebagai variabel tergantung (*dependen*). Selanjutnya, variabel kontrol pada penelitian ini adalah infeksi dan penggunaan antibiotik dan/atau antiplatelet dan/atau glukokortikoid. Variabel perancu adalah luas lesi, hipertensi, dan diabetes melitus.

IV.1. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN

Pada penelitian ini, diperoleh 40 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik subjek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, dan faktor risiko stroke iskemik.

Tabel 2. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

Karakteristik		(n)	(%)	Mean	SD
Usia	21-30	2	5.0	56.45	11.48
	31-40	2	5.0		
	41-50	3	7.5		
	51-60	21	52.5		
	61-70	8	20.0		
	71-80	4	10.0		
Jenis Kelamin	Laki-laki	29	72.5		
	Perempuan	11	27.5		
Faktor Risiko	Hipertensi	Ya	34	85.0	
		Tidak	6	15.0	
	Diabetes mellitus	Ya	12	30.0	
		Tidak	28	70.0	
	Hiperkolesterolemia	Ya	5	12.5	
		Tidak	35	87.5	
	Penyakit jantung	Ya	6	15.0	
		Tidak	34	85.0	
	Merokok	Ya	5	12.5	
		Tidak	35	87.5	
Total		40	100.0		

Sumber: Data Primer

Tabel 1 menunjukkan karakteristik subjek penelitian, dimana rentang usia sampel yang paling banyak adalah 51-60 tahun (52.5%) dan paling sedikit pada rentang 21-30 dan 31-40 tahun (5%). Nilai rata-rata usia adalah 56.45 tahun dengan standar deviasi 11.48. Subjek penelitian terdiri atas 29 laki-laki (72.5%) dan 11 perempuan (27.5%). Berdasarkan faktor risiko, 34

(85%) subyek penelitian memiliki riwayat hipertensi dan 11 (27.5%) tanpa riwayat hipertensi. Selanjutnya, 12 (30%) subjek penelitian memiliki riwayat diabetes mellitus dan 28 (70%) tanpa riwayat diabetes mellitus. Terdapat 5 (12.5%) subjek yang memiliki riwayat hiperkolesterolemia dan 35 (87.5%) tanpa riwayat hiperkolesterolemia. Untuk faktor risiko penyakit jantung dan merokok, 6 (15%) subjek memiliki riwayat penyakit jantung dan 34 (85%) tanpa penyakit jantung, sementara 5 (12.5%) subjek memiliki riwayat merokok dan 35 (87.5%) tanpa riwayat merokok.

Tabel 3. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Karakteristik	Minimal	Maksimal	Median	Mean	SD
Trombosit	57×10^3	427×10^3	139×10^3	258×10^3	169×10^3
Limfosit	0.3×10^3	5.2×10^3	1.9×10^3	2.0×10^3	1.1×10^3
RTL	28.68	970.21	139.89	185.67	169.77
NIHSS	2	14	57	6.98	11.48

NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; RTL: Rasio trombosit limfosit

Sumber: *Data Primer*

Tabel 2 menunjukkan distribusi karakteristik subjek penelitian. Dari total 40 sampel, nilai trombosit minimal adalah 57×10^3 dan maksimal 427×10^3 . Selanjutnya, nilai median untuk trombosit adalah 139×10^3 dan rerata 258×10^3 dengan standar deviasi 169×10^3 . Untuk jumlah limfosit, nilai minimal adalah 0.3×10^3 dan maksimal 5.2×10^3 . Nilai median untuk limfosit adalah 1.9×10^3 dengan rerata 2.0×10^3 dan standar deviasi 1.1×10^3 . Pada penilaian rasio trombosit limfosit, didapatkan nilai minimal adalah 28.68 dan

maksimal 970.21. Selanjutnya, nilai median untuk rasio trombosit limfosit adalah 139.89 dengan rerata 185.67 dan standar deviasi 169.77. Nilai minimal, maksimal, median, rerata, dan standar deviasi untuk NIHSS masing-masing adalah 2, 14, 57, 6.98, dan 11.48.

IV.2. HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT DENGAN DERAJAT KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, terdapat 26 (65%) subjek memiliki rasio trombosit limfosit yang rendah dan 14 (35%) memiliki rasio trombosit limfosit tinggi. Selanjutnya, 11 (28%) subjek memiliki skor NIHSS ringan dan 29 (73%) memiliki skor NIHSS sedang saat pertama kali masuk ke instalasi gawat darurat. Untuk subjek dengan rasio trombosit limfosit rendah, 10 (25%) memiliki skor NIHSS ringan dan 16 (40%) memiliki skor NIHSS sedang. Terdapat 1 (2.5%) subjek dengan rasio trombosit limfosit tinggi yang memiliki skor NIHSS ringan, dan 13 (32.5%) memiliki skor NIHSS sedang. Selanjutnya, tidak terdapat subjek yang memiliki skor NIHSS berat dan sangat berat.

Uji *chi square* dilakukan untuk menilai hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis stroke iskemik akut berdasarkan *National Institute of Health Stroke Scale*. Pengujian dilakukan dengan taraf kepercayaan 95%, artinya hasil dianggap signifikan secara statistik jika nilai *p* kurang dari 0.05. Tabel 3 memperlihatkan nilai *p* sebesar 0.034 yang berarti terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis berdasarkan NIHSS. Selanjutnya, tabel 4 menunjukkan hasil uji korelasi *Spearman* yang juga memperlihatkan

hasil signifikan secara statistik (nilai p 0.035). Nilai r pada uji korelasi *Spearman* menunjukkan hasil yang positif, artinya terdapat hubungan yang linear antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis berdasarkan skor NIHSS. Nilai Odds Ratio yang didapatkan adalah 8.125 yang artinya bahwa sampel dengan rasio trombosit limfosit tinggi memiliki peluang 8.125 kali untuk memiliki nilai NIHSS lebih tinggi dibandingkan sampel dengan rasio trombosit limfosit rendah. Meskipun demikian, koefisien 0.335 hanya menunjukkan korelasi yang rendah.

Tabel 4. Uji korelasi antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis stroke iskemik akut berdasarkan NIHSS*

Variabel	Nilai p	Nilai r
RTL	0.035	0.335
NIHSS		

NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; RTL: Rasio trombosit limfosit

**Spearman correlation test*

Sumber: *Data Primer*

Tabel 5. Hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis stroke iskemik akut berdasarkan NIHSS*

RTL	NIHSS						Total	p-value	OR	
	Sedang		Ringan		Berat	Sangat Berat				
	Frekuensi	Persen	Frekuensi	Persen						
	(n)	(%)	(n)	(%)						
Tinggi	13	32.5%	1	2.5%	0	0	14	35%	0.034	8.125
Rendah	16	40%	10	25%	0	0	26	65%		
Total	29	72.5%	11	27.5%	0	0	40	100%		

RTL: Rasio Trombosit Limfosit; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; OR: *Odds Ratio*

*uji chi square

Sumber: *Data Primer*

BAB 5

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan mengambil sampel secara *consecutive sampling* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring mulai bulan Maret 2021 hingga akhirnya terdapat 40 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis stroke iskemik akut yang dinilai berdasarkan NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*).

Tabel 1 menunjukkan karakteristik subjek penelitian, dimana rentang usia sampel yang paling banyak adalah 51-60 tahun (52.5%) dan paling sedikit pada rentang 21-30 dan 31-40 tahun (5%). Hal ini sejalan dengan studi tahun 2018 yang memperlihatkan bahwa insidensi stroke iskemik cenderung meningkat mulai pada usia 55 tahun.(Akbar et al., 2018) Usia merupakan faktor risiko stroke yang tidak dapat dimodifikasi. Insidensi stroke iskemik cenderung meningkat seiring dengan penambahan usia, dimana akan terjadi perubahan mikro dan makrosirkulasi serebral, serta peningkatan kejadian disfungsi endotel yang akhirnya akan meningkatkan risiko terjadinya stroke iskemik.(Peters, 2006) Selanjutnya, penambahan usia juga berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit hipertensi dan diabetes mellitus, sehingga ikut meningkatkan angka kejadian stroke iskemik. Beberapa studi memperlihatkan bahwa angka kejadian hipertensi cenderung meningkat pada wanita usia di atas 65 tahun, dan angka

kejadian diabetes mellitus paling tinggi pada usia 50 sampai 80 tahun.(Yao et al., 2012)

Berdasarkan jenis kelamin, angka kejadian stroke secara keseluruhan dilaporkan lebih tinggi pada laki-laki. Merujuk pada tabel 3, terdapat 29 (72.5%) subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki dan 11 (27.5%) berjenis kelamin perempuan. Hal ini sejalan dengan studi tahun 2018 yang memperlihatkan angka kejadian stroke lebih tinggi pada laki-laki.(Akbar et al., 2018) Hal ini juga sesuai dengan studi lain yang melaporkan insidensi stroke lebih tinggi 25-33% pada laki-laki dibandingkan perempuan. Terdapat tiga teori yang dapat menjelaskan fenomena ini. Pertama, efek positif estrogen terhadap sirkulasi serebral. Paparan estrogen yang lebih tinggi pada perempuan dapat memberikan efek protektif terhadap kejadian stroke iskemik, setidaknya untuk jenis non kardioemboli.(Appelros et al., 2009) Efek protektif estrogen telah secara konsisten terbukti baik pada model stroke eksperimental binatang percobaan maupun pada manusia, bahkan pada individu yang secara genetik menderita hipertensi dan diabetes. Estrogen terbukti dapat memperbaiki derajat fisiologi bahkan histologi pada kasus oklusi arteri serebral, iskemi otak global, dan cedera otak protrombotik. Efek proteksi dari estrogen dapat berupa peningkatan reperfusi serebral pasca iskemik, maupun pembatasan disfungsi endotel pembuluh darah.(Hurn and Brass, 2003)

Penjelasan selanjutnya mengenai angka kejadian stroke yang lebih tinggi pada laki-laki adalah faktor risiko tekanan darah. Beberapa studi telah

memperlihatkan bahwa tekanan darah cenderung lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan dengan usia yang sama.(Appelros et al., 2009) Studi lain menunjukkan bahwa angka merokok dan obesitas lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan.(Everett and Zajacova, 2015)

Beberapa studi memperlihatkan bahwa perempuan cenderung memiliki derajat klinis stroke yang lebih buruk dibanding laki-laki. Perempuan dilaporkan lebih banyak mengalami afasia, gangguan lapangan pandang, serta disfagia dibanding laki-laki. Stroke pada perempuan lebih banyak berkaitan dengan sirkulasi anterior, sementara laki-laki lebih banyak mengalami gejala serebelum dan batang otak, serta insidensi lebih tinggi pada sirkulasi posterior dibandingkan yang ditemukan pada perempuan. Meskipun demikian, penjelasan yang mendasari fenomena ini masih kurang dibahas dan data yang ada masih saling bertolakbelakang.(Santalucia et al., 2013)

Pada penelitian ini, faktor risiko yang paling sering ditemukan adalah hipertensi (85%), diikuti dengan diabetes mellitus (30%), penyakit jantung (15%), merokok (12,5%), dan hiperkolesterolemia (12.5%). Hal ini telah didukung oleh beberapa studi yang menyatakan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko yang paling utama terhadap kejadian stroke iskemik, dan prevalensinya bahkan dilaporkan lebih tinggi dibandingkan pada kasus stroke hemoragik.(Habibi-koolae et al., 2018) Hipertensi memiliki efek signifikan terhadap struktur pembuluh darah otak. Hipertensi memicu pembentukan plak aterosklerosis pada arteriol dan arteri serebral, yang selanjutnya dapat berujung pada oklusi arteri dan cedera iskemik.

Hipertensi juga memicu proses lipohialinosis dari areterior dan arteri yang menyuplai daerah substansia alba, sehingga menyebabkan infark pada daerah tersebut. Pada kondisi peningkatan tekanan intraluminal yang berlangsung kronis, sel-sel otot polos pembuluh darah akan mengalami hipertrofi, hiperplasia, ataupun perubahan struktur yang menyebabkan penyempitan lumen pembuluh darah.(Yu et al., 2011)

Hipertensi dapat menyebabkan gangguan proses relaksasi endotel pembuluh darah otak, yang selanjutnya meningkatkan tonus pembuluh darah. Disfungsi endotel juga menyebabkan produksi oksida nitrat yang berlebih, sehingga meningkatkan permeabilitas pembuluh darah serbral dan berujung pada edema serebri.(Yu et al., 2011) Jika dikaitkan dengan derajat klinis, tekanan darah yang ekstrim, baik sangat rendah ataupun sangat tinggi, berkaitan dengan derajat klinis yang buruk pasca stroke iskemik. Tekanan darah yang rendah dapat menyebabkan hipoperfusi pada daerah iskemik, sedangkan tekanan darah yang tinggi dapat menyebabkan cedera reperfusi dan berujung pada edema sekunder.

Hubungan Rasio Trombosit Limfosit Dengan Derajat Klinis Stroke Iskemik Akut Berdasarkan NIHSS

Uji *chi square* dilakukan untuk menilai hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis stroke iskemik akut berdasarkan *National Institute of Health Stroke Scale*. Tabel 3 memperlihatkan nilai p sebesar 0.034 yang berarti terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis berdasarkan

NIHSS. Selanjutnya, tabel 4 menunjukkan hasil uji korelasi *Spearman* yang juga memperlihatkan hasil signifikan secara statistik (nilai p 0.035). Nilai r pada uji korelasi *Spearman* menunjukkan hasil yang positif, artinya terdapat hubungan yang linear antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis berdasarkan skor NIHSS. Nilai Odds Ratio yang didapatkan adalah 8.125 yang artinya bahwa sampel dengan rasio trombosit limfosit tinggi memiliki peluang 8.125 kali untuk memiliki nilai NIHSS sedang dibandingkan sampel dengan rasio trombosit limfosit rendah. Meskipun demikian, koefisien 0.335 hanya menunjukkan korelasi yang rendah.

Rasio trombosit limfosit merupakan hasil pembagian nilai trombosit absolut terhadap nilai limfosit absolut. Nilai potong optimal untuk rasio trombosit limfosit adalah 180 (sensitivitas 77% dan spesifisitas 44%), dimana nilai < 180 dikategorikan rendah, dan nilai ≥ 180 dikategorikan tinggi. (Simadibrata et al., 2020) Rasio trombosit limfosit merupakan penanda inflamasi yang setidaknya memiliki dua keuntungan. Pertama, parameter ini merupakan indikator komprehensif yang memberikan informasi tambahan terhadap indikator inflamasi lain yang telah ada. Selanjutnya, parameter ini ditampilkan dalam bentuk rasio, sehingga lebih stabil dibandingkan parameter darah tunggal yang dapat bervariasi karena faktor-faktor lain seperti hidrasi berlebih, dehidrasi, dll. Untuk kasus stroke iskemik akut, nilai rasio trombosit limfosit yang tinggi dikatakan berkaitan dengan peningkatan luas daerah infark dan insidensi prognosis buruk pada pasien. (Xu et al., 2019)

Berdasarkan *triad of Virchow's* terdapat tiga faktor yang berperan dalam patofisiologi trombosis, yaitu kelainan dinding pembuluh darah, perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah. Ketiga faktor tersebut saling berkaitan, tetapi besarnya peranan masing-masing faktor tidak sama. Pada trombosis arteri, faktor yang paling penting adalah kelainan dinding pembuluh darah, sedang pada trombosis vena yang terpenting adalah adanya stasis dan hiperkoagulabilitas. Trombosis arteri sering terjadi pada plak aterosklerotik yang mengalami ruptur sehingga disebut aterotrombosis. Menurut teori "*response to injury*" aterogenesis dimulai oleh cedera minimal yang kronis pada endotel vaskular dan diikuti interaksi antara lipid, sel endotel, monosit, trombosit, limfosit dan sel otot polos. Pada kasus stroke iskemik, peningkatan rasio trombosit limfosit dapat terjadi melalui dua mekanisme. Disfungsi endotel akan melepaskan faktor *von Willebrand* yang selanjutnya menyebabkan aktivasi dan peningkatan jumlah trombosit. (Setiabudy, 2012) Peningkatan jumlah dan aktivasi trombosit akan menyebabkan agregasi yang berujung pada penurunan aliran darah otak sehingga menyebabkan cedera iskemik. Cedera iskemik akan menyebabkan proses inflamasi dan meningkatkan limfosit sel T CD4⁺ dan CD8⁺ sehingga berujung pada peningkatan rasio trombosit limfosit. Di sisi lain, cedera iskemik juga dapat mengaktivasi aksis hipotalamus hipofisis adrenal dan meningkatkan sekresi kortisol. Peningkatan sekresi kortisol akan menekan konsentrasi limfosit. Beberapa studi telah secara jelas memperlihatkan korelasi negatif antara jumlah limfosit dengan severitas aterosklerosis. Kondisi stres akut juga akan

mengaktivasi sistem saraf simpatis yang menyebabkan distribusi limfosit ke organ-organ limfatik dan memicu apoptosis limfosit sehingga berujung pada penurunan konsentrasi limfosit. Selanjutnya, kombinasi antara peningkatan jumlah trombosit dan penurunan jumlah limfosit akan berujung pada peningkatan rasio trombosit limfosit. Studi tahun 2016 memperlihatkan bahwa rasio trombosit limfosit mewakili kondisi inflamasi protrombotik pada pasien stroke iskemik akut, dimana nilai rasio trombosit limfosit yang tinggi berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk karena rekanalisasi yang kurang serta peningkatan luas daerah infark.(Altintas et al., 2016)(Sharma and Gandhi, 2020)

Selanjutnya, studi di India pada tahun 2020 juga memperlihatkan bahwa peningkatan rasio trombosit limfosit pada kasus stroke iskemik akut akan memberikan derajat klinis yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan rasio trombosit limfosit yang lebih rendah (nilai p 0.0001; nilai r 0.8564).(Sharma and Gandhi, 2020) Hal ini juga sejalan dengan penelitian tahun 2019 di China yang memperlihatkan bahwa nilai rasio trombosit limfosit yang tinggi secara independen berkaitan dengan derajat klinis yang buruk dan mortalitas 3 bulan pada pasien stroke iskemik akut. Rasio trombosit limfosit yang tinggi mengindikasikan revaskularisasi, deteriorasi neurologi dini dan disfungsi imunitas sistemik, sehingga memperburuk prognosis.(Xu et al., 2019) Penggunaan rasio trombosit limfosit dapat dipertimbangkan sebagai modalitas yang cukup efektif dalam menilai prognosis pasien stroke iskemik akut. Meskipun demikian, nilai korelasi yang didapatkan pada penelitian ini adalah lemah. Korelasi lemah

kemungkinan disebabkan oleh beberapa variabel perancu seperti usia, jenis kelamin, aktivitas fisik, serta lokasi lesi yang belum dapat dikontrol pada penelitian ini.

Nilai Odds Ratio yang didapatkan adalah 8.125 yang artinya bahwa sampel dengan rasio trombosit limfosit tinggi memiliki peluang 8.125 kali untuk memiliki nilai NIHSS sedang dibandingkan sampel dengan rasio trombosit limfosit rendah. Meskipun demikian, koefisien 0.335 hanya menunjukkan korelasi lemah. Korelasi yang lemah kemungkinan disebabkan karena tidak dilakukan pengontrolan terhadap faktor-faktor lain yang mempengaruhi derajat klinis, seperti usia, jenis kelamin, penyakit jantung, tekanan darah, dan diabetes mellitus. Terdapat 16 sampel rasio trombosit limfosit rendah dengan nilai NIHSS sedang, yang bertolakbelakang dengan hasil penelitian secara umum dan kemungkinan berkontribusi terhadap korelasi yang lemah. Dari 16 sampel tersebut, 6 orang memiliki riwayat diabetes mellitus, dan 10 orang lainnya tanpa riwayat diabetes namun sudah berusia di atas 55 tahun. Diabetes mellitus dikatakan berkaitan dengan derajat klinis yang buruk pasca stroke iskemik. Hiperglikemia dapat memicu terjadinya edema serebri sehingga mempengaruhi derajat klinis. (Rabinstein et al., 2019) Selanjutnya, Usia merupakan faktor risiko stroke yang tidak dapat dimodifikasi. Insidensi stroke iskemik cenderung meningkat seiring dengan penambahan usia, dimana akan terjadi perubahan mikro dan makrosirkulasi serebral, serta peningkatan kejadian disfungsi endotel yang akhirnya akan mempengaruhi derajat klinis stroke iskemik. (Peters, 2006)

Keterbatasan penelitian

Pada penelitian ini, pemeriksaan laboratorium hanya terbatas pada limfosit secara umum, sehingga tidak dapat dibedakan apakah yang berperan adalah limfosit B, limfosit T, ataupun sel NK.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Terdapat hubungan antara rasio trombosit limfosit dengan derajat klinis stroke iskemik akut, semakin tinggi nilai rasio trombosit limfosit maka semakin buruk derajat klinis stroke iskemik akut.
2. Pasien dengan rasio trombosit limfosit tinggi memiliki peluang 8.125 kali untuk memiliki derajat klinis sedang dibandingkan pasien dengan rasio trombosit limfosit rendah.

6.2. Saran

1. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut yang dapat secara lebih rinci menilai jenis limfosit mana yang berperan terhadap derajat klinis stroke iskemik akut.
2. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan metode kasus kontrol disertai pengontrolan faktor perancu, dan pengambilan sampel dengan pengacakan untuk hasil yang lebih mewakili populasi.
3. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menilai apakah pemberian anti inflamasi pada stroke iskemik akut dapat memberikan perbaikan derajat dan luaran klinis.
4. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut yang menilai apakah jumlah trombosit atau jumlah limfosit yang paling berperan terhadap derajat klinis stroke iskemik akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., Marsh, E.E., 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24, 35–41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- Akbar, M., Misbach, J., Alfa, A.Y., Syamsudin, T., Tjahjadi, Mi., Haddani, M.H., Zakaria, T.S., Birawa, A.B.P., Tugaworo, D., Setyopranoto, I., Purwata, T.E., Made, O.A.I., 2018. Clinical features of transient ischemic attack or ischemic stroke patients at high recurrence risk in Indonesia. *Neurol. Asia* 7.
- Alharbi, A.S., Alhayan, M.S., Alnami, S.K., Traad, R.S., Aldawsari, M.A., Alharbi, A., Sharif, A.O.A., Alboqami, S.T., Alshammari, S.A., Alzeer, M.K.S., Alshammari, M.A., n.d. Epidemiology and Risk Factors of Stroke. *Arch. Pharm. Pract.* 10, 7.
- Altintas, O., Altintas, M.O., Tasal, A., Kucukdagli, O.T., Asil, T., 2016. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy. *Neurol. Res.* 38, 759–765. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1215030>
- Anrather, J., n.d. Inflammation and Stroke: An Overview. *Inflamm. Stroke* 10.
- Appelros, P., Stegmayr, B., Terént, A., 2009. Sex Differences in Stroke Epidemiology: A Systematic Review. *Stroke* 40, 1082–1090. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540781>
- Aster, J.C., Bunn, H.F., 2017. Pathophysiology of blood disorders. McGraw-Hill Education, New York.
- Bladowski, M., Gawrys, J., Gajeci, D., Szahidewicz-Krupska, E., Sawicz-Bladowska, A., Doroszko, A., 2020. Role of the Platelets and Nitric

- Oxide Biotransformation in Ischemic Stroke: A Translative Review from Bench to Bedside. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2020/2979260>
- Caplan, L.R., Caplan, L.R. (Eds.), 2016. *Caplan's stroke: a clinical approach*, Fifth edition. ed. Cambridge University Press, Cambridge ; New York.
- Deb, P., Sharma, S., Hassan, K.M., 2010. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology* 17, 197–218. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.12.001>
- Donkor, E.S., 2018. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res. Treat.* 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>
- Everett, B., Zajacova, A., 2015. Gender Differences in Hypertension and Hypertension Awareness Among Young Adults. *Biodemography Soc. Biol.* 61, 1–17. <https://doi.org/10.1080/19485565.2014.929488>
- Ghose, S.K., Ahmed, K.G.U., Chowdhury, A.H., Hasan, A.H., Saha, K., Mahmud, R., Joy, N.I., Biswas, R., Sarkar, M.S.R., Rahman, M.M., Sina, H., Arifuzzaman, M., Alam, I., Hossain, M.M., Karim, A.R., Habib, M., 2018. Assessment of Initial Stroke Severity by National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) Score at Admission. *J. Dhaka Med. Coll.* 26, 90–93. <https://doi.org/10.3329/jdmc.v26i2.38765>
- Habibi-koolaei, M., Shahmoradi, L., Niakan Kalhori, S.R., Ghannadan, H., Younesi, E., 2018. Prevalence of Stroke Risk Factors and Their Distribution Based on Stroke Subtypes in Gorgan: A Retrospective Hospital-Based Study—2015-2016. *Neurol. Res. Int.* 2018, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/2709654>
- Hedna, V.S., Bodhit, A.N., Ansari, S., Falchook, A.D., Stead, L., Heilman, K.M., Waters, M.F., 2013. Hemispheric Differences in Ischemic Stroke: Is Left-Hemisphere Stroke More Common? *J. Clin. Neurol.* 9, 97. <https://doi.org/10.3988/jcn.2013.9.2.97>

- Holinstat, M., 2017. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 36, 195–198. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9677-x>
- Hurn, P.D., Brass, L.M., 2003. Estrogen and Stroke: A Balanced Analysis. *Stroke* 34, 338–341. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000054051.88378.25>
- Jameson, J.L. (Ed.), 2020. *Harrison's manual of medicine*, 20th edition. ed. McGraw-Hill Education, New York.
- Jin, R., Yang, G., Li, G., 2010. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J. Leukoc. Biol.* 87, 779–789. <https://doi.org/10.1189/jlb.1109766>
- Kurniawan, M., Suharjanti, I., Pinzon, R., 2016. PPK Perdossi 2016.pdf.
- Kusnardi, B., Machfoed, M.H., 2013. KORELASI ANTARA AGREGASI TROMBOSIT TERHADAP ADENOSINE DIPHOSPHATE DENGAN KELUARAN FUNGSIONAL STROKE ISKEMIK AKUT 30, 5.
- Kwah, L.K., Diong, J., 2014. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J. Physiother.* 60, 61. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2013.12.012>
- Laredo, C., Zhao, Y., Rudilosso, S., Renú, A., Pariente, J.C., Chamorro, Á., Urra, X., 2018. Prognostic Significance of Infarct Size and Location: The Case of Insular Stroke. *Sci. Rep.* 8, 9498. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27883-3>
- Liu, R., Pan, M.-X., Tang, J.-C., Zhang, Y., Liao, H.-B., Zhuang, Y., Zhao, D., Wan, Q., 2017. Role of neuroinflammation in ischemic stroke. *Neuroimmunol. Neuroinflammation* 4, 158. <https://doi.org/10.20517/2347-8659.2017.09>
- Lyden, P., 2017. Using the National Institutes of Health Stroke Scale: A Cautionary Tale. *Stroke* 48, 513–519. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015434>
- Margraf, A., Zarbock, A., 2019. Platelets in Inflammation and Resolution. *J. Immunol.* 203, 2357–2367. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900899>

- Peters, R., 2006. Ageing and the brain. *Postgrad. Med. J.* 82, 84–88.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036665>
- Powers, W.J., Rabinstein, A.A., Ackerson, T., Adeoye, O.M., Bambakidis, N.C., Becker, K., Biller, J., Brown, M., Demaerschalk, B.M., Hoh, B., Jauch, E.C., Kidwell, C.S., Leslie-Mazwi, T.M., Ovbiagele, B., Scott, P.A., Sheth, K.N., Southerland, A.M., Summers, D.V., Tirschwell, D.L., on behalf of the American Heart Association Stroke Council, 2019. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 50.
<https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
- Rabinstein, A.A., Albers, G.W., Brinjikji, W., Koch, S., 2019. Factors that may contribute to poor outcome despite good reperfusion after acute endovascular stroke therapy. *Int. J. Stroke* 14, 23–31.
<https://doi.org/10.1177/1747493018799979>
- Ragelytė, A., Rudokaitė, G., Žaliaduonytė-Pekšienė, D., Zabiela, V., 2019. Stroke Severity and Outcomes in Patients with and without Atrial Fibrillation. *Open Med. J.* 6, 58–63.
<https://doi.org/10.2174/1874220301906010058>
- Reinholdsson, M., Palstam, A., Sunnerhagen, K.S., 2018. Prestroke physical activity could influence acute stroke severity (part of PAPSIGOT). *Neurology* 91, e1461–e1467.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006354>
- Riley, L.K., Rupert, J., 2015. Evaluation of Patients with Leukocytosis 92, 8.
- Ropper, A.H., Samuels, M.A., Klein, J., 2019. Adams and Victor's principles of neurology, Eleventh edition. ed. McGraw-Hill Education, New York.
- Rost, N.S., Bottle, A., Lee, J., Randall, M., Middleton, S., Shaw, L., Thijs, V., Rinkel, G.J.E., Hemmen, T.M., the Global Comparators Stroke

- GOAL collaborators, 2016. Stroke Severity Is a Crucial Predictor of Outcome: An International Prospective Validation Study. *J. Am. Heart Assoc.* 5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002433>
- Santalucia, P., Pezzella, F.R., Sessa, M., Monaco, S., Torgano, G., Anticoli, S., Zanolì, E., Maimone Baronello, M., Paciaroni, M., Caso, V., 2013. Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: Results from a hospital-based registry. *Eur. J. Intern. Med.* 24, 167–171. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.10.004>
- Sartor, E.A., Albright, K., Boehme, A.K., Morales, M.M., Shaban, A., Grotta, J.C., Savitz, S.I., Martin-Schild, S., 2014. The NIHSS Score and its Components can Predict Cortical Stroke 10.
- Schrör, K., Huber, K., 2015. Platelets, inflammation and anti-inflammatory drugs in ACS and CAD. *Thromb. Haemost.* 114, 446–448. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0632>
- Setiabudy, R., 2012. Hemostasis dan Trombosis, 5th ed. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sharma, D., Gandhi, N., 2020. Role of Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) and its Correlation with NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) for Prediction of Severity in Patients of Acute Ischemic Stroke. *J. Assoc. Physicians India* 69.
- Shen, Y., Huang, X., Zhang, W., 2019. Platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor of mortality for sepsis: interaction effect with disease severity—a retrospective study. *BMJ Open* 9, e022896. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022896>
- Simadibrata, D.M., Pandhita, B.A.W., Ananta, M.E., Tango, T., 2020. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (preprint). *Hematology*. <https://doi.org/10.1101/2020.08.21.20166355>
- the Stroke Registry in Chang Gung Healthcare System (SRICHS) Investigators, Liu, C.-H., Wei, Y.-C., Lin, J.-R., Chang, C.-H., Chang,

- T.-Y., Huang, K.-L., Chang, Y.-J., Ryu, S.-J., Lin, L.-C., Lee, T.-H., 2016. Initial blood pressure is associated with stroke severity and is predictive of admission cost and one-year outcome in different stroke subtypes: a SRICHS registry study. *BMC Neurol.* 16, 27. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0546-y>
- Thon, J.N., Italiano, J.E., 2012. Platelets: Production, Morphology and Ultrastructure, in: Gresele, P., Born, G.V.R., Patrono, C., Page, C.P. (Eds.), *Antiplatelet Agents, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 3–22. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29423-5_1
- Twomey, L., G. Wallace, R., M. Cummins, P., Degryse, B., Sheridan, S., Harrison, M., Moyna, N., Meade-Murphy, G., Navasiolava, N., Custaud, M.-A., P. Murphy, R., 2019. Platelets: From Formation to Function, in: Lasakosvitsch, F., Dos Anjos Garnes, S. (Eds.), *Homeostasis - An Integrated Vision*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80924>
- Wagner, D.D., Burger, P.C., 2003. Platelets in Inflammation and Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23, 2131–2137. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000095974.95122.EC>
- Wicaksana, H.Y., Adrianto, Y., Rehatta, N.M., 2017. Correlation between white blood cell count and clinical severity based on NIHSS in acute ischemic stroke patients. *Bali Med. J.* 6, 130. <https://doi.org/10.15562/bmj.v6i1.435>
- Xu, J.-H., He, X.-W., Li, Q., Liu, J.-R., Zhuang, M.-T., Huang, F.-F., Bao, G.-S., 2019. Higher Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated With Worse Outcomes After Intravenous Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke. *Front. Neurol.* 10, 1192. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01192>
- Yang, C., Hawkins, K.E., Doré, S., Candelario-Jalil, E., 2019. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in

- ischemic stroke. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* 316, C135–C153.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
- Yang, M., Pan, Y., Li, Z., Yan, H., Zhao, X., Liu, L., Jing, J., Meng, X., Wang, Yilong, Wang, Yongjun, 2019. Platelet Count Predicts Adverse Clinical Outcomes After Ischemic Stroke or TIA: Subgroup Analysis of CNSR II. *Front. Neurol.* 10, 370.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00370>
- Yao, X., Lin, Y., Geng, J., Sun, Y., Chen, Y., Shi, G., Xu, Q., Li, Y., 2012. Age- and Gender-Specific Prevalence of Risk Factors in Patients with First-Ever Ischemic Stroke in China. *Stroke Res. Treat.* 2012, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2012/136398>
- Ye, G., Chen, Q., Chen, X., Liu, Ying-ying, Yin, T., Meng, Q., Liu, Ying-chao, Wei, H., Zhou, Q., 2019. The prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure: A cohort study. *Sci. Rep.* 9, 10639. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47143-2>
- Yilmaz, G., Arumugam, T.V., Stokes, K.Y., Granger, D.N., 2006. Role of T Lymphocytes and Interferon- γ in Ischemic Stroke. *Circulation* 113, 2105–2112.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.593046>
- Yu, J.-G., Zhou, R.-R., Cai, G.-J., 2011. From Hypertension to Stroke: Mechanisms and Potential Prevention Strategies: Hypertension and Stroke Prevention. *CNS Neurosci. Ther.* 17, 577–584.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00264.x>
- Yun, S.-H., Sim, E.-H., Goh, R.-Y., Park, J.-I., Han, J.-Y., n.d. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *BioMed Res. Int.* 6.

LAMPIRAN

Lampiran 1: Analisis Data

Rasio Trombosit * NIHSS Crosstabulation

Count

		NIHSS		Total
		Ringan	Sedang	
Rasio Trombosit	Kurang Dari 180	10	16	26
	Lebih atau sama dengan 180	1	13	14
Total		11	29	40

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.477 ^a	1	.034		
Continuity Correction ^b	3.044	1	.081		
Likelihood Ratio	5.202	1	.023		
Fisher's Exact Test				.061	.036
Linear-by-Linear Association	4.365	1	.037		
N of Valid Cases	40				

Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate

Estimate			8.125
ln(Estimate)			2.095
Standardized Error of ln(Estimate)			1.113
Asymptotic Significance (2-sided)			.060
Asymptotic 95% Common Odds	Lower		.917
Confidence Ratio	Bound		
Interval	Upper		72.021
	Bound		
	ln(Common	Lower	-.087
	Odds Ratio)	Bound	
	Upper		4.277
	Bound		

Nonparametric Correlations

Correlations

		NIHSS	Rasio Trombosit
Spearman's rho	NIHSS	1.000	.335*
	Correlation Coefficient		
	Sig. (2-tailed)	.	.035
	N	40	40
Rasio Trombosit	Rasio Trombosit	.335*	1.000
	Correlation Coefficient		
	Sig. (2-tailed)	.035	.
	N	40	40

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
NIHSS	.147	40	.030	.938	40	.029
Rasio Trombosit Limfosit	.200	40	.000	.692	40	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 2: Data Penelitian

No	Usia	Jenis Kelamin	NIHSS	Leukosit	Limfosit persen	Limfosit absolut	Trombosit	Rasio Trombosit Limfosit
1	57	Perempuan	9	8040	14,20%	1141,68	257000	225,11
2	47	Perempuan	3	26090	4%	1043,6	280000	268,30
3	51	Laki-laki	6	11300	16,60%	1875,8	426000	227,10
4	58	Laki-laki	6	8900	24,60%	2189,4	210000	95,92
5	53	Laki-laki	3	15670	8,20%	1284,94	218000	169,66
6	53	Laki-laki	6	8900	32,90%	2928,1	287000	98,02
7	59	Laki-laki	10	15690	2,40%	376,56	199000	528,47
8	60	Laki-laki	10	13860	11,40%	1580,04	242000	153,16
9	57	Laki-laki	10	10800	10%	1080	245000	226,85
10	51	Laki-laki	7	7500	36,10%	2707,5	236000	87,17
11	74	Laki-laki	3	6430	22,40%	1440,32	200000	138,86
12	58	Laki-laki	9	9100	37,70%	3430,7	284000	82,78
13	65	Laki-laki	2	12860	10,40%	1337,44	213000	159,26
14	28	Perempuan	14	10220	24,70%	2524,34	427000	169,15
15	72	Laki-laki	6	7700	15%	1155	266000	230,30
16	78	Laki-laki	5	4700	7,50%	352,5	342000	970,21
17	56	Laki-laki	6	11300	10%	1130	280000	247,79
18	58	Perempuan	8	11500	10%	1150	346000	300,87
19	54	Laki-laki	6	7760	7,10%	550,96	295000	535,43
20	46	Laki-laki	10	8250	13,90%	1146,75	332000	289,51
21	75	Laki-laki	11	9490	32,30%	3065,27	229000	74,71
22	63	Perempuan	12	5600	27,20%	1523,2	240000	157,56
23	37	Laki-laki	4	13000	14,70%	1911	266000	139,19
24	53	Perempuan	4	7510	23,60%	1772,36	258000	145,57
25	68	Perempuan	3	9800	23,60%	2312,8	284000	122,79
26	55	Laki-laki	3	13030	40,50%	5277,15	215000	40,74
27	55	Perempuan	12	15120	25,10%	3795,12	286000	75,36
28	36	Perempuan	6	6490	33,50%	2174,15	208000	95,67
29	47	Laki-laki	4	7800	23,50%	1833	91000	49,65
30	68	Laki-laki	6	19460	21,60%	4203,36	298000	70,90
31	68	Laki-laki	7	13400	22,40%	3001,6	180000	59,97
32	70	Laki-laki	9	12610	15,90%	2004,99	251000	125,19
33	59	Laki-laki	10	6240	16,30%	1017,12	143000	140,59
34	26	Laki-laki	9	8510	19,20%	1633,92	312000	190,95
35	52	Laki-laki	10	14300	13,90%	1987,7	57000	28,68
36	61	Laki-laki	6	14900	26,10%	3888,9	251000	64,54
37	57	Laki-laki	4	10100	25,80%	2605,8	236000	90,57
38	63	Perempuan	4	8630	26,40%	2278,32	248000	108,85
39	51	Perempuan	8	4000	33,50%	1340	410000	305,97
40	59	Laki-laki	6	9610	23,50%	2258,35	440000	194,83

Lampiran 3: Form Data Penelitian

IDENTITAS PASIEN

Nama :

Rekam Medis :

Usia :

Jenis Kelamin :

DATA ANAMNESIS

Keluhan Utama :

Onset Kejadian :

Riwayat Hipertensi :

Riwayat DM :

Riwayat Kolesterol :

Riwayat Merokok :

Riwayat Jantung :

DATA PEMERIKSAAN PENUNJANG

CT-Scan Kepala Tanpa Kontras :

Kadar Leukosit :

Kadar Limfosit :

Kadar Trombosit :

Skor NIHSS :

Rasio Trombosit Limfosit :

Lampiran 4: Form Persetujuan Tertulis

FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :
Umur :
Alamat :

Setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut berpartisipasi pada penelitian ini.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini tanpa kehilangan hak saya untuk mendapat pelayanan kesehatan kedepannya. Juga saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Bila terjadi perbedaan pendapat dikemudian hari kami akan menyelesaikannya secara kekeluargaan.

NAMA	TANDA TANGAN	TGL/BLN/THN
Klien
Saksi 1.....
Saksi 2.....

Penanggung Jawab Penelitian	Penanggung Jawab Medis
Nama : Raissa Alfaathir Heri Alamat : Jalan Tupai Nomor 22 Telepon : 081355998893	Nama: dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA Alamat: Jalan Korban 40000 jiwa Telepon: 081340472233

Lampiran 5 : Formulir NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale)

Nama Pasien:.....

Umur:

Jenis Kelamin:

AKTIVITAS		NILAI Onset < 72 jam
1.a. Derajat Kesadaran	0 = Sadar penuh	
	1 = Somnolen	
	2 = Stupor	
	3 = Koma	
1.b. Menjawab Pertanyaan	0 = Dapat menjawab 2 pertanyaan dengan benar (mis, bulan berapa dan usia)	
	1 = Hanya dapat menjawab 1 pertanyaan dengan benar/tidak dapat bicara karena terpasang pipa endotrakea/disatria	
	2 = Tidak bisa menjawab kedua pertanyaan dengan benar/afasia/stupor	
1.c. Mengikuti Perintah	0 = Dapat melakukan 2 perintah dengan benar (mis, buka mata dan tutup mata)	
	1 = Hanya dapat melakukan satu perintah dengan benar	
	2 = Tidak dapat melakukan kedua perintah dengan benar	
2. Gerakan mata	0 = Normal	
	1 = Gerakan abnormal hanya pada satu mata	
	2 = Deviasi konyugat yang kuat atau paresis konyugat total pada kedua mata	
3. Lapang pandang pada tes konfrontasi	0 = Tidak ada gangguan	
	1 = Kuadranopia	
	2 = Hemianopia total	
	3 = Hemoanpia total	
	4 = Hemianopia bilateral/buta kortikal	
4. Parese wajah	0 = Normal	
	1 = Paresis ringan	
	2 = Paresis parsial	
	3 = Paresis total	
5. Motorik lengan kanan	0 = Tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat lengannya selama 10 detik	
	1 = Lengan menyimpang ke bawah sebelum 10 detik	
	2 = Lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh	
	3 = Tidak dapat melawan gravitasi	
	4 = Tidak ada gerakan	
	X = Tidak dapat diperiksa	
6. Motorik lengan kiri	Idem no, 5	
7. Motorik tungkai kanan	Idem no.5, lengan diganti tungkai	

8. Motorik tungkai kiri	Idem no. 7	
9. Ataksia anggota badan	0 = Tidak ada	
	1 = Pada satu ekstremitas	
	2 = Pada dua atau lebih ekstremitas	
	x = Tidak dapat diperiksa	
10. Sensorik	0 = Normal	
	1 = Defisit parsial yaitu merasa tapi berkurang	
	2 = Defisit total yaitu jika pasien tidak merasa atau terdapat gangguan bilateral	
11. Bahasa terbaik	0 = Tidak ada afasia	
	1 = Afasia ringan-sedang	
	2 = Afasia berat	
	x = Tidak dapat bicara (bisu)/afasia global/koma	
12. Disartria	0 = Artikulasi normal	
	1 = Disartria ringan-sedang	
	2 = Disartria berat	
	x = Tidak dapat diperiksa	
13. Neglect	0 = Tidak ada	
	1 = Parsial	
	2 = Total	
Nilai total:		

Lampiran 6 : Persetujuan Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 144/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2021

Tanggal: 8 Maret 2021

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH21020073	No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	dr. Raissa Alfaathir Heri	Sponsor	
Judul Peneliti	Hubungan Rasio Trombosit-Limfosit Dengan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	4 Maret 2021
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	4 Maret 2021
Tempat Penelitian	RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Jejaring di Makassar		
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 8 Maret 2021 sampai 8 Maret 2022	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan