

**SKRIPSI
JUNI 2024**

Literatur Review
**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT AWAL DENGAN LUARAN KLINIS
PENDERITA STROK**



Oleh:

Andi Nadya Halida

C011181340

PEMBIMBING:

dr. Uleng Bahrin, SpPK(K), Ph.D

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN
STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2024**

Literatur Review

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT AWAL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA
STROK**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Andi Nadya Halida

C011181340

Pembimbing :

dr. Uleng Bahrin, SpPK(K), Ph.D

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2024

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada Seminar akhir di Bagian Departemen Patologi Klinik Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dengan Judul:

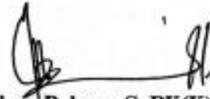
Literatur Review:

HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT AWAL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROK

Hari/Tanggal : Senin, 24 Juni 2024
Waktu : 13.00 WITA
Tempat : Departemen Patologi Klinik RSUH

Makassar, 24 Juni 2024

Mengetahui,



dr. Ulung Bahrun, SpPK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

**BAGIAN DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

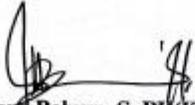
Skripsi dengan Judul:

Literatur Review:

**HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT AWAL DENGAN LUARAN KLINIS
PENDERITA STROK**

Makassar, 24 Juni 2024

Pembimbing,


dr. Ulung Bahrun, SpPK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi dengan Judul:

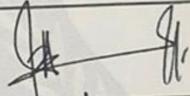
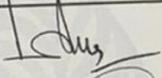
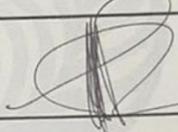
Literatur Review:
HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT AWAL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROK

Disusun dan Diajukan Oleh:

Andi Nadya Halida
C011181340

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Uleng Balrun, SpPK(K), Ph.D	Pembimbing	
2.	Dr.dr. Tenri Esa, M.si, Sp.PK	Penguji 1	
3.	Dr.dr. Liong Boy Kurniawan, M.kes, Sp.PK(K)	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil dekan Bidang Akademik
& Koordinasian Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Agusstim Bukhari, M.Clin.Med., Ph.D., SpGK(K)
197008211999031001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M(K)
19810118 200912 2 003

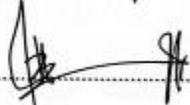
HALAMAN PENGESAHAN

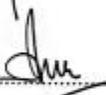
Skripsi ini diajukan oleh:

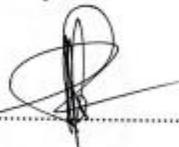
Nama : Andi Nadya Halida
NIM : C011181340
Fakultas/Program Studi: Kedokteran/Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : *Literatur Review*: HUBUNGAN KADAR LEUKOSITOSIS
AWAL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROK

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Uleng Bahrun, SpPK(K), Ph.D (..........)

Penguji 1 : Dr.dr. Tenri Esa, M.si, Sp.PK (..........)

Penguji 2 : Dr.dr. Liong Boy Kurniawan, M.kes, Sp.PK(K) (..........)

Ditetapkan di : Makassar
Tanggal : 24 Juni 2024

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andi Nadya Halida

NIM : C011181340

Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul :

Literatur Review: HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT AWAL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROK

Dengan ini saya menyatakan dengan sejujur-jujur nya bahwa seluruh skripsi ini adalah Hasil Karya Saya, Hasil Penelitian Saya dan Hasil Pengamatan Saya berdasarkan data data yang saya kumpulkan dan rangkum sendiri sehingga terbentuk menjadi Naskah skripsi.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 24 JUNI 2024

Yang Menyatakan



Andi Nadya Halida

C011181340

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa ta'ala karena

atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul : “Literatur Review HUBUNGAN KADAR LEUKOSITOSIS AWAL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROKE”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Nabi Muhammad Shallallahu ‘alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Kedua Orangtua, Andi Darwis Barata & Hasna Sayyid ali , yang tak pernah berhenti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia dan akhirat.
4. Saudara laki-laki dan perempuan, Andi Sophia Naida & Andi Makkulau Pallawarukka beserta keluarga besar Sayyid Ali Asshofie & Andi Makkateru yang telah memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan laporan skripsi ini.
5. Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc. yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
6. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes.,Sp.GK., Sp.PD-KGH(K)., FINASIM, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian
7. dr. Ulang Bahrin, SpPK(K), Ph.D selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada skripsi.
8. Dr. dr. Tenri Esa, M.si, Sp.PK selaku penguji I dan Dr.dr. Liong Boy Kurniawan, M.kes, Sp.PK(K) selaku penguji II, atas kesediaan, saran, dan masukan yang diberikan kepada penulis pada saat seminar proposal hingga seminar akhir yang sangat membantu dalam penyusunan skripsi ini.
9. Salah Satu orang special yang tidak akan saya sebutkan Nama-nya disini, Terima kasih karena sudah Bersabar dalam menghadapi proses saya mengerjakan skripsi. Terima kasih karena sudah selalu menghibur dan sekaligus menjadi tempat sandaran saya selain Allah swt. , Keluarga dan Teman-teman saya.Terima kasih juga karena selalu menyebut nama saya dalam doa-nya.

10. Raudhah Nurul Ainina, Hairunnisa, Rahmi Sulestina S, Zuhra Ayu Ramadhani, Ulfiani Alimuddin, Dwi Novyana Faulia, Sylvania Rizqilitha Ralla, Afifah Rifa Farhana Uskara, dan Febi Melindah MR selaku teman seperjuangan penulis semasa preklinik, yang telah menemani penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, dan tak pernah berhenti untuk saling mendoakan, menyemangati, dan mengingatkan dalam penyelesaian proposal skripsi ini.

11. Annisa Safitri, Rif'at shafwaty Wahab Tahir, Reizy sulaiman Narhan, Maram, Chourouk Hafsia, Duaa al-mashraqi. Selaku teman-teman saya yang tidak membiarkan saya merasa sendiri saat mengulang Mata kuliah selama 2 tahun lamanya, menghibur, menyemangati hingga memotivasi saya bahwa saya tetap akan mencapai tujuan saya sebagai Dokter.

12. Kucing Kesayangan saya dirumah Spicy, Noah, Mosa, Creamy, Putih, Bupe, Poppy, dan shangci. Selaku hewan peliharaan saya yang selalu menemani saya ditengah kesibukan pada saat saya mengetik skripsi saya sehingga saya termotivasi untuk segera menyelesaikan skripsi dan kuliah saya.

13. Teman-teman FIBROSA, Angkatan 2018 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang banyak berkontribusi dalam penyelesaian proposal skripsi

14. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 24 Juni 2024

Andi Nadya Halida

Andi Nadya Halida C011181340

dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.

**“Literatur Review: HUBUNGAN JUMLAH LEUKOSIT AWAL DENGAN LUARAN
KLINIS PENDERITA STROK**

ABSTRAK

Latar Belakang: Strok adalah sindrom defisit neurologis akut dan fokal yang didefinisikan secara klinis disebabkan oleh cedera vaskular (infark, perdarahan) pada sistem saraf pusat. Hal ini menjadi penyebab kematian kedua dan disabilitas di seluruh dunia. Strok bukanlah suatu penyakit tunggal melainkan disebabkan oleh berbagai faktor risiko, proses dan mekanisme penyakit. Hipertensi adalah faktor risiko paling penting yang dapat dimodifikasi kontribusi berbeda untuk subtype yang berbeda. Sebagian besar (85%) jenis penyakit Strok ini adalah iskemik, terutama yang disebabkan oleh arteriosklerosis pembuluh darah kecil, kardioemboli dan atero-tromboemboli arteri besar (Stephen JX Murphy, 2023). Tingginya kadar sel darah putih (WBC) pada Strok iskemik telah terbukti meningkatkan risiko kejadian vaskular baru dan kematian dalam penelitian lanjutan jangka pendek dan menengah, namun efek jangka panjangnya masih belum diketahui. Masih diteliti apakah peningkatan kadar sel darah putih pada pasien strok iskemik berhubungan dengan kejadian vaskular baru dan kematian dalam periode tindak lanjut 10 tahun (Thao Phuong Vo, 2023). Pasien strok iskemik menunjukkan perubahan jumlah leukosit perifer yang mungkin disebabkan oleh Inflamasi serta terjadinya infeksi dini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk Mengetahui jumlah leukosit Awal Dengan Luaran Klinis Penderita Strok

Metode : Desain penelitian ini adalah Literature Review atau tinjauan pustaka. Studi literature review adalah cara yang dipakai untuk mengumpulkan data atau sumber yang berhubungan pada

sebuah topik tertentu yang bisa didapat dari berbagai sumber seperti artikel, buku, internet, dan pustaka lain. Desain penelitian yang diambil dalam penelusuran ilmiah ini adalah mix methods studi, experimental studi, suvey studi, cross sectional studi, analisis korelasi, analisis komparasi, kualitatif studi. Intervensi utama yang ditelaah pada penelusuran ilmiah Hubungan jumlah leukosit awal dengan luaran klinis penderita strok. Outcome yang di ukur dalam penelusuran jumlah leukosit dengan Luaran klinis penderita strok.

Hasil : Berdasarkan hasil penelusuran di Google Scholar dan Pub Med dengan kata kunci Leukosit, jumlah Leukosit, Luaran Klinis strok, dan Hubungan jumlah leukosit dan Luaran klinis strok. Peneliti menemukan 1.528 artikel yang sesuai dengan kata kunci tersebut. 999 artikel tidak berkaitan dengan penelitian. Sebanyak 529 artikel yang ditemukan dilakukan skrining, 400 artikel dieksklusi karena tidak sesuai dengan kriteria. Kemudian dilakukan Asessment kelayakan terhadap 129 artikel *full text*, 114 artikel yang dieksklusi karena duplikasi dan tidak sesuai kriteria inklusi, sehingga didapatkan 13 artikel *full text* yang dilakukan review.

Kesimpulan : Berdasarkan hasil telaah literatur yang dilakukan peneliti, maka dapat disimpulkan beberapa temuan:

1. Secara umum, luaran hasil beragam dari beberapa penelitian. Sehingga jumlah leukosit tidak dapat digunakan sebagai marker untuk menilai luaran klinis pasien strok.
2. Pada pasien strok, leukosit berhubungan dengan risiko jangka pendek, tetapi tidak berhubungan dengan risiko jangka Panjang.

THESIS
FACULTY OF MEDICINE, HASANUDDIN UNIVERSITY
JUNE 2024

Andi Nadya Halida C011181340

Dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.

“Literature Review: RELEVANCE OF INITIAL LEUKOCYTE COUNT AND CLINICAL OUTCOMES IN STROK PATIENTS

ABSTRACT

Background: Strok is a clinically defined acute and focal neurological deficit syndrome caused by vascular injury (infarction, haemorrhage) in the central nervous system. This is the second cause of death and disability worldwide. Strok is not a single disease but is caused by various risk factors, disease processes and mechanisms. Hypertension is the most important modifiable risk factor with different contributions for different subtypes. The majority (85%) of this type of Strok is ischemic, mainly caused by small vessel arteriolosclerosis, cardioembolism and large artery athero-thromboembolism (Stephen JX Murphy, 2023). High white blood cell (WBC) levels in ischemic Strok have been shown to increase the risk of new vascular events and death in short- and medium-term follow-up studies, but the long-term effects remain unknown. It is still being investigated whether increased white blood cell levels in ischemic Strok patients are associated with new vascular events and death in the 10-year follow-up period (Thao Phuong Vo, 2023). Ischemic Strok patients show changes in the number of peripheral leukocytes which may be caused by inflammation and early infection. The aim of this study was to determine the initial leukocyte count and clinical outcomes of Strok sufferers

Method: The design of this research is a Literature Review. A literature review study is a method used to collect data or sources related to a particular topic which can be obtained from various sources such as articles, books, the internet and other libraries. The research design used in this

scientific investigation is a mixed methods study, experimental study, survey study, cross-sectional study, correlation analysis, comparative analysis, and qualitative study. The main interventions examined in the scientific research were the relationship between initial leukocyte count and clinical outcomes in Strok sufferers. Outcomes are measured by tracing the number of leukocytes and clinical outcomes of Strok sufferers.

Results: Based on search results on Google Scholar and Pub Med with the keywords Leukocytes, Leukocyte Count, Clinical Outcomes of Strok, and the Relationship between Leukocyte Counts and Clinical Outcomes of Strok. Researchers found 1,528 articles that matched these keywords. 999 articles were unrelated to the research. A total of 529 articles were screened, 400 articles were excluded because they did not meet the criteria. Then a feasibility assessment was carried out on 129 *full text* articles, 114 articles were excluded because they were duplicates and did not meet the inclusion criteria, resulting in 13 *full text* articles which were reviewed.

Conclusion: Based on the results of the literature review conducted by researchers, it can be concluded

some findings:

1. In general, the results vary from several studies. So the count of leukocytes cannot be used as a marker to assess the clinical outcome of stroke patients..
2. In stroke patients, leukocytes are associated with short-term risk, but not associated with long-term risk..

DAFTAR GAMBAR DAN TABEL

1. Gambar 1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)/ Alur pencarian dan penyeleksian literature
2. Gambar 2. Pencitraan nuklir peradangan saraf dengan leukosit berlabel radiolabel. Gambar CT non-kontras format radiologi berpasangan dari pasien dengan Strok iskemik akut pada arteri serebral tengah kortikal pada 16 jam setelah onset klinis
3. TABEL 1. SINTESA JURNAL

DAFTAR SINGKATAN

PICOS: *Population, Intervention, Comparison, Outcome, and Study Design*

PRISMA: *Preffered Reporting items for systematic Reviews and Meta-analyses*

MNJ : *Malang Neurology Journal*

NIHSS: *National Institutes of Health Strok Scale*

INJ: *International Journal of Strok*

ICH: *Intracerebral Haemorrhagic*

CT-SCAN: *Computerized Tomography scan*

AIS: *Accute Ischemic Strok*

IVT: *Intravenous thrombolysis*

NLR: *Neutrofil:limfosit Ratio*

AL : *Admission Leukocytosis*

IVH: *Intraventrikular*

GCS0: *Glasgow Coma Scale*

LVO: *Large Vessel Occlusion*

PH: *Parenchyme Haemorrhagic*

ACOT1: *Acyl-CoA thioesterase 1*

PTGR2: *gen yang mengkode enzim yang terlibat dalam metabolisme prostaglandin*

HR : *Hazard Ratio*

CI : *Citicoline*

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xii
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	2
BAB 2.....	4
TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Definisi Strok.....	4
2.2 Epidemiologi Strok.....	4
2.3 Klasifikasi Strok.....	5
2. 4 Strok Hemoragik.....	6
2.5 Faktor Risiko.....	7
2.6. Leukosit.....	9
BAB 3.....	12
METODE PENELITIAN.....	12
3.1 METODE.....	12
3.2 STRATEGI PENCARIAN.....	12
3.2.2 KRITERIA INKLUSI PENELITIAN.....	12
3.2.3 KRITERIA EKSKLUSI.....	13
3.3 SINTESIS DATA.....	13
3.4 PENELUSURAN ARTIKEL.....	14
BAB 4.....	15

HASIL DAN PEMBAHASAN.....	Error! Bookmark not defined.
<i>Tabel 1 Sintesa Jurnal</i>	Error! Bookmark not defined.
4.1 Leukosit Dengan Luaran Klinis Strok.....	Error! Bookmark not defined.
BAB 5	30
PENUTUP.....	30
5.1 KESIMPULAN	30
5.2 SARAN	30
DAFTAR PUSTAKA.....	31

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Strok merupakan salah satu penyakit serebrovaskular serius yang paling umum, juga merupakan penyebab kematian nomor lima di Amerika Serikat dan penyebab utama kecacatan berat. Strok menjadi salah satu alasan penyebab utama pasien mendapatkan rawat inap karena penyakit neurologis. Menurut Asosiasi Jantung Amerika tahun 2020 tentang Statistik Penyakit Jantung dan Strok memperkirakan bahwa prevalensi Strok di Amerika Serikat pada tahun 2016 adalah 2,5%, setara dengan 7 juta orang Amerika berusia lebih dari 20 tahun yang menderita Strok, hampir 800.000 kejadian Strok, dan hampir 150.000 kematian. Usia merupakan salah satu faktor risiko demografis yang paling penting, dan meskipun kejadian Strok telah menurun dalam beberapa tahun terakhir, risiko Strok seumur hidup meningkat karena bertambahnya populasi. Penurunan kejadian Strok sejak tahun 1999 berkorelasi dengan perbaikan dalam pengendalian faktor risiko kardiovaskular, hipertensi, diabetes mellitus, hiperlipidemia, dan penurunan tingkat merokok, serta pengobatan pencegahan Strok yang lebih baik terhadap aritmia jantung (Steven, 2021)

Strok adalah penyebab kematian kedua di dunia (Feigin, 2022), dengan kasus kematian dalam 1 bulan sebesar 13,5% (Zhang, 2020). Bahkan pada pasien yang bertahan dalam bulan pertama masa pemulihan, angka kematian dan kesakitan jangka panjang tetap tinggi. Selain angka kematian yang tinggi, pasien dengan Strok iskemik juga mempunyai risiko lebih tinggi untuk mengalami Strok berulang meskipun telah melakukan pengobatan pencegahan yang optimal. Menurut studi nasional Denmark, risiko kekambuhan Strok diperkirakan sebesar 4, 10, dan 13% untuk risiko 1, 5, dan 10 tahun, masing-masing (Skajaa, 2021). Strok berulang seringkali terbukti lebih mematikan dan melumpuhkan dibandingkan Strok pertama. Meskipun penyebab kekambuhan Strok sebagian besar masih belum diketahui, peradangan mungkin merupakan faktor risiko utama, karena peradangan akut dan kronis berkontribusi terhadap aterosclerosis dan dengan demikian pembentukan trombus (Libby, 2018). Peradangan seperti Leukosit telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian iskemik baru dan kematian. Namun, ketika menganalisis risiko Strok berulang, penelitian sebelumnya tidak secara eksplisit memperhitungkan risiko kematian dan

adanya infeksi saat masuk rumah sakit tidak disesuaikan secara konsisten, sehingga berpotensi menghasilkan bias yang signifikan (Zheng & Zeng, 2018).

Pada pasien dengan Strok iskemik, peningkatan jumlah leukosit telah dikaitkan dengan tingkat keparahan Strok saat masuk rumah sakit dengan hasil fungsional yang buruk. Namun, penelitian sebelumnya tidak mengontrol faktor perancu. Kami masih menduga bahwa Leukosit yang lebih tinggi merupakan prediktor independen terhadap tingkat keparahan Strok, tingkat kecacatan yang lebih besar, dan mortalitas 30 hari setelah Strok iskemik akut (Furlan, 2021). Pasien Strok iskemik menunjukkan perubahan jumlah leukosit perifer yang mungkin disebabkan oleh respons inflamasi serta terjadinya infeksi dini (aurora, 2020)

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana Hubungan jumlah leukosit Awal Dengan Luaran Klinis Penderita Strok

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui Hubungan jumlah leukosit Awal Dengan Luaran Klinis Penderita Strok berdasarkan kajian kelimiahian dari berbagai referensi yang didapatkan peneliti untuk dijadikan data penelitian sekunder.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi berbagai pihak yang menjadi sasaran penelitian, sebagai berikut:

1. Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat bagi peneliti secara langsung sebagai media pembelajaran untuk lebih memahami konsep dan praktis dari topik penelitian yang diteliti, terutama dari pendekatan teoretik dan konseptual.

2. Bagi Pembaca

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan ilmu dan tambahan khazanah di dunia kedokteran dan kesehatan.

3. Bagi Peneliti selanjutnya

Penelitian ini diharapkan menjadi sumber inspirasi bagi peneliti selanjutnya untuk meneliti topik yang sama dengan pendekatan yang berbeda.

\

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Strok

2.1.2 Definisi Strok

Strok merupakan satu kondisi klinis yang berupa sindrom klinis akut dan gangguan neurologis yang berkaitan dengan cedera vaskular pada sistem saraf pusat. Strok merupakan salah satu penyakit dengan jumlah penyebab kematian terbesar di dunia. Strok tidak hanya merupakan kondisi atau penyakit tunggal, seringkali Strok diikuti atau menyebabkan penyakit lainnya (Murphy & Werring, 2020).

Strok biasanya ditandai dengan deficit neurologis secara mendadak karena infark otak atau biasa disebut Strok iskemik. Biasanya juga ditandai dengan adanya perdarahan intraselebral, yang juga merupakan penyebab utama dari disabilitas pada orang dewasa bahkan hingga menyebabkan kematian. Sebuah penelitian di *Framingham Heart Study* menjelaskan bahwa risiko Strok dalam seumur hidup menunjukkan bahwa satu dari lima wanita dewasa mengalami Strok dan satu dari enam pria mengalami Strok selama hidupnya. Meskipun begitu, penyebab utama dan faktor risiko Strok masih belum dapat dijelaskan secara rinci. Strok dapat secara langsung disebabkan oleh gangguan monogenik, yaitu mutasi langka pada satu gen yang dapat menyebabkan berbagai penyakit. Namun, dalam sebagian besar kasus, faktor risiko genetik berkontribusi pada risiko Strok (Chauhan & Debette, 2016).

2.1.3 Epidemiologi Strok

Strok menyebabkan penderita sebanyak sekitar, 13,7 juta orang secara global per tahun dan merupakan salah satu penyebab tertinggi kematian di dunia, dengan sekitar, 5,5 juta kematian per tahun. Diperkirakan, 1 dari 4 orang dewasa akan mengalami Strok dalam hidupnya dan terdapat lebih dari 80 juta orang penderita Strok secara global. Penderita Strok ini mewakili populasi berisiko tinggi dan merupakan fokus dari strategi pencegahan sekunder (Campbell et al., 2019).

Ditinjau dari angka kejadian Strok iskemik, kejadian dan prevalensi Strok iskemik mengalami peningkatan setiap wkatunya secara signifikan. Pada tahun 2016, jumlah kejadian secara global untuk penderita Strok iskemik adalah sekitar 9,5 juta penderita. Pada tahun 2017 terdapat 2,7 juta kematian akibat Strok iskemik. Insiden global, kematian dan tahun hidup yang disesuaikan dengan disabilitas yang disebabkan iskemik menurun selama periode 1990-2013 (Campbell et al., 2019).

2.1.4 Klasifikasi Strok

a. **Strok Iskemik**

Strok iskemik didefinisikan oleh hilangnya aliran darah secara tiba-tiba ke area otak sehingga menyebabkan hilangnya fungsi neurologis. Hal ini disebabkan oleh trombosis atau emboli yang menyumbat pembuluh darah otak yang memasok area tertentu dari otak. Selama mengalami Strok terdaapat titik kritis di mana kerusakan otak tidak dapat dipulihkan dan zona penumbra ketika otak dapat kehilangan fungsi karena berkurangnya aliran darah tetapi tidak secara permanen (Phipps & Cronin, 2020).

Strok iskemik merupakan jenis penyakit yang kompleks dengan gejala yang kurang pasti. Strok iskemik dapat menyebabkan manifestasi yang beragam, seperti Strok trombotik, Strok emboli, dan hipoperfusi sistemik maupaun thrombosis vena. Klasifikasi Strok iskemik menurut klasifikasi TOAST dapat dibedakan menjadi 5 kategori yaitu, pertama aterosklerosis arteri besar, yang didiagnosis dari temuan klinis dan radiologis >50% oklusi atau stenosis pada arteri otak utama atau arteri kortikal cabang. Kedua yaitu penyakit pembuluh darah kecil, didefinisikan sebagai sindrom lakunar klinis (tanpa disfungsi kortikal), sedangkan lesi CT atau MRI harus kurang dari 1,5 cm. Ketiga, kardioemboli, jika ada, setidaknya, satu faktor risiko jantung utama untuk emboli tanpa bukti subtipe Strok lainnya. Empat adalah etiologi lain yang ditentukan, jika ada bukti faktor risiko Strok lainnya (kondisi hiperkoagulasi atau vaskulopati nonaterosklerotik) dan tidak adanya fitur subtipe Strok lainnya. Dan terakhir adalah Strok etiologi yang belum ditentukan, jika ada lebih dari satu penyebab potensial dan tidak ada etiologi yang ditemukan dari pemeriksaan. Identifikasi subtipe Strok dilakukan setelah semua data yang direkam telah ditinjau (Harris et al., 2018).

1) Patofisiologi Strok iskemik

Mekanisme Strok iskemik dapat dijelaskan bahwa kebanyakan Strok iskemik berasal dari tromboemboli, dengan sumber emboli yang umum adalah aterosklerosis arteri besar dan penyakit jantung, terutama fibrilasi atrium. Penyebab lain dari Strok iskemik termasuk penyakit pembuluh darah kecil, yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah dan bias juga disebabkan oleh penyakit diabetes melitus yang banyak ditemukan di Kawasan Asia. Secara proporsional penyebab umum pada pasien yang lebih muda, adalah diseksi arteri, vaskulitis, foramen ovale paten dengan emboli paradoks yaitu, ketika trombus vena memasuki sirkulasi sistemik dan serebral dan gangguan hematologi. Deteksi penyebab Strok iskemik sangat penting karena dapat membantu dalam strategi terapi untuk pencegahan Strok berulang (Campbell et al., 2019).

2) Faktor risiko

Faktor risiko yang paling banyak dihubungkan dengan kondisi Strok iskemik seperti hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, riwayat myocardial infarction, dan atrial fibrillation. Hipertensi menjadi salah satu faktor risiko Strok iskemik karena hipertensi menyebabkan penyakit pembuluh darah kecil dengan mengubah pembuluh darah otak melalui deposit fibrinoid di pembuluh darah kecil dan hipertrofi otot polos, sehingga menyebabkan iskemia otak di bagian yang terkena (Harris et al., 2018).

Diabetes melitus juga menjadi salah satu faktor risiko Strok iskemik yang dijelaskan oleh beberapa penelitian. Patogenesis makrovaskular dan komplikasi mikrovaskuler terjadi secara bersamaan memicu Strok iskemik pada penderita diabetes dan dapat terjadi karena komplikasi makro atau mikrovaskuler (Harris et al., 2018).

2.1.5 Strok Hemoragik

Strok hemoragik disebabkan karena pendarahan di otak akibat pecahnya pembuluh darah. Strok hemoragik dapat dibagi menjadi intracerebral hemorrhage (ICH) dan subarachnoid hemorrhage (SAH). Strok hemoragik juga menunjukkan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi dan signifikan terhadap luaran Strok. Perkembangan Strok hemoragik menyebabkan luaran yang memburuk. Diagnosis

dan pengobatan dini penting dilakukan karena kondisi ini dapat menyebabkan perluasan area perdarahan, yang cenderung cepat, menyebabkan hilangnya kesadaran secara tiba-tiba dan disfungsi neurologis (Unnithan et al., 2022).

1) Patofisiologi Strok hemoragik

Patofisiologis Strok hemoragik dibedakan berdasarkan tipenya. ICH atau perdarahan intraserebral dapat dijelaskan dengan terjadinya pecah atau perdarahan pada arteri penetrans. Arteri penetrans adalah sebuah cabang dari pembuluh darah superficial. Hal tersebut dapat disebabkan oleh diathesis maupun adanya penggunaan antikoagulan. Biasanya, hematoma membesar dalam 3 jam sampai 12 jam.

Pembesaran hematoma terjadi dalam 3 jam pada sebagian besar kasus. *Perihematoma edema* meningkat dalam 24 jam dan dapat mencapai puncaknya saat sekitar 5 hingga 6 hari, dan berlangsung sampai 14 hari. Ada area hipoperfusi di sekitar hematoma. Faktor penyebab penurunan ICH adalah perluasan hematoma, perdarahan intraventrikular, edema perihematoma, dan inflamasi. Hematoma serebelar menghasilkan hidrosefalus dengan kompresi ventrikel keempat pada tahap awal (Unnithan et al., 2022).

2) Faktor risiko Strok hemoragik

Secara umum faktor risiko paling utama dari Strok hemoragik adalah hipertensi. Hipertensi dapat memicu perdarahan pada pembuluh darah. Selain itu riwayat dan keturunan hipertensi memicu lebih besar peluang mengalami Strok hemoragik dibandingkan yang tidak memiliki riwayat hipertensi sebelumnya.

2.1.6 Faktor Risiko

Ada beberapa faktor risiko yang dapat menjadi variable linear penyebab terjadinya Strok, berikut beberapa faktor risiko dari Strok:

b. Faktor Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang tidak dapat diubah oleh manusia. Seiring bertambahnya usia, maka fungsi tubuh akan menurun dan rentan terhadap Strok pada usia lanjut. Meskipun demikian, Strok tidak hanya berkaitan dengan usia

lanjut, namun ditambah dengan faktor risiko lain Strok dapat muncul pada usia remaja.

c. Faktor genetic

Faktor genetik telah banyak dibuktikan di beberapa penelitian berkaitan dengan kejadian Strok. Salah satunya melalui penelitian studi asosiasi *genome-wide* yang menunjukkan bahwa single-nucleotide polymorphisms (SNPs) secara signifikan berhubungan dan menjadi faktor risiko kejadian Strok (Kim et al., 2021).

d. Diabetes Melitus

Penderita diabetes melitus tercatat 1.5 hingga 3 kali lebih rentan terkena Strok dibandingkan yang bukan merupakan penderita diabetes melitus. Penyebab utama kelainan metabolik tersebut adalah karena faktor risiko *proatherogenic* dan penimbunan lemak abnormal di arteri, hipertensi, hiperglikemia yang juga memiliki peluang 1.5 kali lipat peningkatan risiko Strok. Perubahan aterosklerotik pada pembuluh darah ekstrakranial dan intrakranial disebabkan karena resistensi insulin oleh sel dan hiperinsulinemia yang menyebabkan diabetes dan bukan karena kadar glukosa yang tinggi atau faktor risiko lainnya (Alloubani et al., 2018).

e. Hipertensi

Hipertensi sangat berhubungan erat dengan kondisi Strok. Kondisi tekanan darah yang tinggi dapat memicu pecahnya pembuluh darah dan menyebabkan Strok. Hipertensi merupakan faktor risiko yang paling umum untuk Strok. Penyebab Strok dan konsekuensi hemodinamikanya bersifat heterogen sehingga pengelolaan tekanan darah pada pasien Strok menjadi kompleks membutuhkan diagnosis yang akurat dan definisi tujuan terapi yang tepat (Wajngarten & Sampaio Silva, 2019).

f. Obesitas

Obesitas meningkatkan risiko Strok karena hubungannya dengan keadaan protrombotik dan proinflamasi atau Refeeding Syndrome berat lainnya yang terkait dengan penyakit vaskular seperti HBP, DM, atau dislipidemia. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan independen antara BMI dan risiko Strok, meskipun hasilnya bertentangan dalam beberapa aspek (Soto-Cámara et al., 2020).

g. Displidemia

Dislipidemia pada dasarnya adalah penebalan pembuluh darah, sehingga proses peredaran darah terganggu. Dislipidemia merupakan faktor risiko utama penyakit vaskular aterosklerotik, termasuk Strok iskemik. Terapi obat diperlukan dalam pengobatan dislipidemia, serta memperlambat perkembangan aterosklerosis, menstabilkan plak yang rentan pecah, mengurangi risiko trombotik arteri, dan meningkatkan prognosis (Putri & Hidajah, 2019).

2.2 Luaran Klinis Strok

Pengukuran luaran klinis Strok yang sudah menjadi standar emas dalam dunia kedokteran adalah *The National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). NIHSS dapat mengungkapkan penilaian secara sistematis dan terukur untuk mengukur secara kuantitatif deficit neurologis, evaluasi pada pasien penderita Strok akut, menentukan luaran klinis yang muncul, serta dapat mengetahui terapi yang tepat untuk penderita Strok. NIHSS adalah skala klinis yang paling luas digunakan pada pasien dengan Strok akut. Kelebihan NIHSS termasuk kesederhanaan, kecepatan, dan kesepakatan antara dokter. Evaluasi klinis pada Strok sirkulasi posterior masih menjadi batasan NIHSS (Olivato et al., 2016).

2.3. Leukosit

Sel darah putih, atau leukosit (dalam Bahasa Yunani; leuko = putih dan cyte = sel), adalah bagian dari sistem kekebalan tubuh, berpartisipasi dalam respon imun bawaan dan humoral. Mereka bersirkulasi dalam darah dan meningkatkan respons inflamasi dan seluler terhadap cedera atau patogen. Sel darah putih merupakan salah satu bagian dari susunan sel darah manusia yang memiliki peranan utama dalam hal sistem imunitas atau membunuh kuman dan bibit penyakit yang ikut masuk ke dalam aliran darah manusia (Alyssa, 2022)

Leukosit juga dikenal sebagai komponen seluler darah yang tidak memiliki hemoglobin, memiliki nukleus, mampu melakukan motilitas, dan melindungi tubuh dari infeksi dan penyakit. Leukosit melakukan aktivitas pertahanannya dengan menelan bahan asing dan sisa-sisa sel, menghancurkan agen infeksi dan sel kanker, atau memproduksi antibodi (Kara Rogers, 2024)

Sumsum tulang kita terus-menerus memproduksi leukosit karena umurnya terbatas hanya 1 hingga 3 hari. Leukosit disimpan dalam darah dan jaringan limfatik. Jumlah leukosit

merupakan indikator kesehatan. 4.000-11.000 per μL darah adalah jumlah normal leukosit, yaitu 1% dari total volume darah pada orang dewasa. (Kara Rogers, 2024)

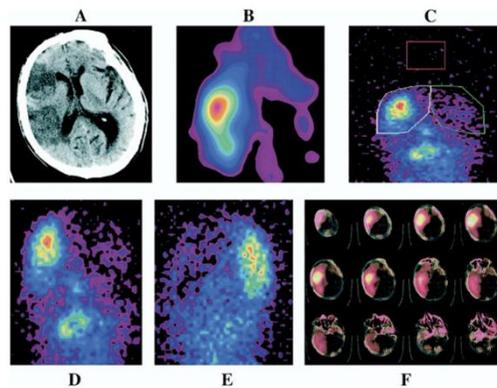
2.3.1 Leukosit pada strok

Pada pasien dengan strok iskemik akut, jumlah leukosit meningkat saat masuk rumah sakit berhubungan dengan tingkat keparahan Strok di awal, lesi strok yang lebih besar, hasil fungsional yang buruk saat keluar dari rumah sakit, Strok berulang, infark miokard, dan kematian 30 hari setelah Strok (Boehme AK, et al., 2014). Peningkatan jumlah sel darah putih mungkin merupakan indikator aktifnya sistem imun. Pada pasien strok iskemik akut, terjadi peningkatan inflamasi yang menjadi penanda dari berbagai penyebab. Pertama, hal itu bisa diinduksi oleh lesi strok itu sendiri. Di otak yang sehat, ada sangat sedikit sel darah putih perifer, namun sejumlah besar sel darah putih menyusup ketika Strok iskemik terjadi. Lesi pada strok iskemik di otak menghasilkan mediator inflamasi dan kerusakan terkait pola molekuler, yang pada gilirannya mengaktifkan mobilisasi dan migrasi sel imun. Infiltrasi berbagai jenis sel darah putih dapat menyebabkan kerusakan melalui berbagai mekanisme (Ewgenia Barow, et al., 2022)

Hasil studi literatur menunjukkan bahwa banyak peneliti yang berminat dan tertarik dalam penelitian mengenai hubungan jumlah leukosit awal dengan luaran klinis pada pasien Strok. Hal tersebut karena pada asumsi dasarnya bahwa ada hubungan antara keduanya, meskipun dalam proses penelitian ini banyak hasil yang menunjukkan bahwa hubungan keduanya kurang signifikan, dan efek antara leukosit kurang berkorelasi terhadap luaran klinis yang timbul. (Furlan, 2021)

Menurut penelitian Julio Furlan, jumlah leukosit yang lebih tinggi berhubungan secara signifikan dengan tingkat kerusakan yang lebih besar ($p < 0,0001$), tingkat kecacatan yang lebih besar ($p = 0,0005$), risiko lebih tinggi terkena Strok Sirkulasi Anterior Total ($p < 0,0001$) dan 30 hari yang lebih tinggi mortalitas ($p < 0,0001$) setelah penyesuaian terhadap potensi perancu utama. Kurva Kaplan-Meier menunjukkan bahwa leukosit abnormal berhubungan dengan angka kematian yang lebih tinggi setelah Strok iskemik akut ($p = 0,001$). Namun tidak terdapat hubungan bermakna antara Leukosit dengan lama rawat inap di pusat perawatan Strok akut ($p = 0,9877$) (Julio Furlan, et al., 2023)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah leukosit yang lebih tinggi pada pasien Strok iskemik akut awal berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk sehubungan dengan derajat gangguan dan kecacatan, risiko Strok iskemik lebih lanjut, dan mortalitas 30 hari. Mengingat besarnya ukuran sampel dari database yang dikumpulkan secara prospektif ini, hasil tersebut telah disesuaikan dengan tepat untuk beberapa potensi perancu utama. Sebagai catatan, lama rawat inap di pusat perawatan Strok akut tidak dipengaruhi secara buruk oleh leukosit saat masuk rumah sakit. Bisa disimpulkan bahwa Ketika jumlah leukosit tinggi pada saat awal masuk rumah sakit karena strok, akan terjadi Tingkat kecacatan yang lebih besar (seperti kelumpuhan) dalam jangka waktu yang pendek. (Julio Furlan, et al., 2023)



Gambar 2 Pencitraan nuklir peradangan saraf dengan leukosit berlabel radiolabel. Gambar CT non-kontras format radiologi berpasangan dari pasien dengan Strok iskemik akut pada arteri serebral tengah kortikal pada 16 jam setelah onset klinis (Wunder A & Klohs J, 2018)