

**HUBUNGAN KADAR NEUTROFIL DENGAN LUARAN  
KLINIS PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT**

***ASSOCIATION OF NEUTROPHYL LEVEL WITH CLINICAL  
OUTCOME IN ACUTE ISCHEMIC STROKE***

**LAURA BIANCA SYLVIA HUWAE**



**PASCASARJANA KEDOKTERAN  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU  
(*COMBINED DEGREE*)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT SARAF  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

# **HUBUNGAN KADAR NEUTROFIL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT**

Tesis

Sebagai salah satu Syarat mencapai Gelar Magister

Program Studi

Neurologi

Disusun diajukan oleh

**LAURA BIANCA SYLVIA HUWAE**

Kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
TERPADU  
(COMBINED DEGREE)  
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2013**

## TESIS

# HUBUNGAN KADAR NEUTROFIL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh :

**LAURA BIANCA SYLVIA HUWAE**

Nomor Pokok : P1507209211

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 17 September 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

**dr. Cahyono Kaelan, Sp.PA(K), Ph.D, Sp.S(K)**

Ketua

Ketua Program Studi Biomedik  
Pascasarjana

**Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D**

**dr. Abdul Muis, Sp.S(K)**

Anggota

Direktur Program  
Universitas Hasanuddin

**Prof. Dr. Ir. Mursalim**

## Pembimbing

1. dr. Cahyono Kaelan, Sp.PA(K), Ph.D,Sp.S(K) 1. ....
2. dr. Abdul Muis, Sp.S(K) 2. ....

**Mengetahui,**

Ketua Bagian

Kepala Program Studi

Dr. Muh. Akbar, Sp.S, Ph.D

dr. Abd Muis, Sp.S(K)

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : LAURA BIANCA SYLVIA HUWAE

No.Stambuk : P1507209211

Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu ( *Combined Degree* ) FK.UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 September 2013

Yang menyatakan

**LAURA BIANCA SYLVIA HUWAE**

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur yang setinggi-tingginya saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir yang berjudul : **HUBUNGAN KADAR NEUTROFIL DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROK ISKEMIK AKUT**, yang merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan program studi biomedik konsentrasi pendidikan dokter spesialis terpadu (*Combined Degree*) program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Penulis yakin dan percaya bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat adanya kerja keras dan ketekunan serta kesabaran berbagai pihak yang terlibat. Penulis mempunyai keterbatasan sehingga bantuan baik moril maupun materiil dari berbagai pihak yang telah memberikan saran dan petunjuk sehingga penulis mampu menyelesaikan penulisan tesis ini dengan baik.

Melalui tulisan tesis ini, perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada : dr. Cahyono Kaelan, Sp.PA(K), PH.D, Sp.S sebagai ketua komisi penasehat; dr. Abdul Muis, Sp.S(K), Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K), dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), dan Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A (K) sebagai anggota komisi penasehat atas bantuan dan bimbingannya serta saran yang diberikan muali dari pengajuan judul sampai selesainya tesis ini.

Terima kasih yang sebesar-besrnya juga penulis sampaikan kepada Ketua bagian Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dr. Muhammad Akbar, Sp.S, Ph.D, Ketua Program Studi dr. Abdul Muis, Sp.S (K) yang tidak mengenal lelah mendidik, memberikan arahan dan saran selama dalam masa pendidikan.

Terima kasih penulis haturkan kepada Direktur Program Pascasarjana, ketua Program Studi Biomedik, dan ketua Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Terpadu; para Direktur RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur Rs Labuang Baji, Direktur RS Unhas, Direktur RS Islam Faisal, Kepala RS Pelamonia, Direktur RS Ibnu Sina, Direktur RS Akademis dan direktur RS Haji yang telah memberikan fasilitas tempat dan sarana belajar kepada penulis di masing-masing rumah sakit yang

dipimpinnya, dan kepada Ketua bagian/UP dan staf Anatomi, Fisiologi dan Patologi Anatomi yang telah menerima penulis untuk stase di bagian masing-masing dan telah memberikan ilmu yang mempunyai relevansi dengan bagian Ilmu Penyakit Saraf.

Terima kasih juga kepada teman sejawat Ime, Rahmat, Santi, Thea, Darma, Erwin, Ham, Nadiah, Arie, dan rekan-rekan residen peserta PPDS Ilmu Penyakit Saraf yang selama ini saling membagi pengetahuan dan pengalaman, berdiskusi serta menjalin kerjasama dan persaudaraan selama pendidikan, kepada pak isdar, ibu masse, dan sukur yang selalu siap membantu serta paramedic disemua rumah sakit yang pernah penulis pernah bertugas selama pendidikan.

Penulis tak lupa menyampaikan rasa terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada ayahanda Ir. Th.E.O Huwae; ibunda Maria Huwae dan T. Hutabarat; Suami tercinta dr. Johan Bruiyf Bension serta anak kami tercinta Jacey Belva Gracia Hutagalung, yang senantiasa setia dan sabar, memberikan dukungan penuh dan mendoakan penulis serta saudara-saudara penulis beserta keluarga yang juga senantiasa mendoakan, memberikan nasehat dan dorongan moril selama penulis menjalani pendidikan.

Terakhir kepada semua pihak yang tidak sempat penulis sebut satu persatu namanya, terima kasih atas segala bantuan yang diberikan. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa melindungi, membimbing dan member dorongan kepada penulis dan semoga ilmu yang telah penulis peroleh dapat dijalankan dan dikembangkan untuk tugas kemanusiaan dan pendidikan.

Makassar, September 2013

Penulis

## ABSTRAK

**LAURA BIANCA SYLVIA HUWAE.** Hubungan kadar neutrofil dengan luaran klinis penderita strok iskemik akut (dibimbing oleh Cahyono Kaelan, Abdul Muis, Amiruddin Aliah, Mansyur Arif, Idham Jaya Ganda).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar neutrofil dengan luaran klinis strok iskemik akut.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan longitudinal, pada strok iskemik akut yang dilakukan di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya di Makassar, dari bulan Januari hingga Juni 2013. 40 sampel pasien strok iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi diperiksa kadar neutrofil dan luaran klinis yang dinilai dengan skor *National Institute Of Health Stroke Scale* (NIHSS), yang dilakukan pada onset  $\leq 72$  jam dan hari ke-10 dari onset.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar neutrofil secara bermakna berhubungan dengan luaran strok iskemik akut.

Kata Kunci : Kadar neutrofil, strok iskemik akut, luaran klinis penderita

## ABSTRACT

**LAURA BIANCA SYLVIA HUWAE**, Association Of Neutrophyl Level With Clinical Outcome In Acute Ischemic Stroke (supervised by Cahyono Kaelan, Abdul Muis, Amiruddin Aliah, Mansyur Arif, Idham Jaya Ganda)

This research aimed to investigate the association of neutrophyl level with clinical outcome in acute ischemic stroke.

This is an observational study with longitudinal approach in acute ischemic stroke in Wahidin Sudirohusodo Hospital and the network from January until June 2013. We perform assessment of neutrophil level and clinical outcome using *National Institute Of Health Stroke Scale* (NIHSS) skor in 40 samples acute ischemic stroke patient that comply the inclusion criteria in onset  $\leq 72$  hours and ten days after onset.

The study shows that the increase of neutrophil level has a significant correlation with the clinical outcome of acute ischemic stroke.

**Key Word** : Neutrophyl level, acute stroke ischemic, clinical outcome

**DAFTAR ISI**

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PEMBIMBING	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis penelitian	5
E. Manfaat penelitian	6
II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Defenisi Strok	7
B. Klasifikasi strok	7

C. Faktor resiko strok	8
D. Gambaran klinis	9
E. Patofisiologi strok iskemik	10
F. Peran inflamasi pada strok iskemik akut	11
G. Neutrofil dan Strok Iskemik	13
H. Luaran klinis strok	17
I. Kerangka teori	19
J. Kerangka konsep	20
K. Defenisi operasional dan kriteria	21
III. METODE PENELITIAN	23
A. Desain penelitian	23
B. Tempat dan waktu penelitian	23
C. Populasi penelitian	23
D. Sampel dan cara pengambilan sampel	23
E. Besar sampel	23
F. Kriteria inklusi dan ekskusi	23
1. Kriteria inklusi	23
2. Kriteria eksklusi	24
G. Identifikasi variabel	25
H. Cara kerja	24
I. Analisa data	25
J. Etika penelitian	25
K. Skema Alur Penelitian	26
IV. HASIL PENELITIAN	27
V. PEMBAHASAN	37
VI. SIMPULAN DAN SARAN	44
A. Simpulan	44
B. Saran	44
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN-LAMPIRAN	51

## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian	28
2. Distribusi kadar neutrofil dan skor NIHSS penderita strok iskemik akut onset $\leq$ 72 jam dan hari ke-10 dari onset	29
3. Perbandingan rerata kadar neutrofil penderita strok iskemik akut onset $\leq$ 72 jam dan hari ke-10 dari onset	30
4. Perbandingan Skor NIHSS penderita strok iskemik akut onset $\leq$ 72 jam dan hari ke-10 dari onset	31
5. Perbandingan Kadar Neutrofil dengan skor NIHSS penderita strok iskemik akut onset $\leq$ 72 jam	33
6. Perbandingan kadar neutrofil dan Skor NIHSS penderita strok iskemik akut hari ke-10 dari onset	34
7. Hubungan antara perubahan kadar neutrofil dan skor NIH	34
8. Hubungan antara umur, jenis kelamin, hipertensi dan DM dengan luaran strok	36

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Formulir persetujuan peserta penelitian	47
Lampiran 2. Rekomendasi persetujuan etik	48
Lampiran 3. Lembar skor NIHSS	49
Lampiran 4. Data dasar sampel penelitian	51

## DAFTAR SINGKATAN

TNF	Tumor Necrotizing Factor
IL	Interleukin
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
WHO	World Health Organization
TIA	Transient Iskemic Attack
AF	Atrium Fibrilasi
CBF	Cerebral Blood Flow
COX	cyclooxygenase
INOS	Inducible Nitrat Oksida Synthase
ICAM	Intracellular cell Adhesion Molecule
CT-Scan	Computerized Tomograpy Scaning
DM	Diabetes Melitus
DNA	Deoxynuclead Acid
RS	Rumah Sakit
EDTA	Ethylene Diamine Tetracetic Acid

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. LATAR BELAKANG**

Strok adalah masalah kesehatan utama, salah satu sumber gangguan otak manusia pada masa puncak produktif, menjadi penyebab kematian nomor tiga dan penyebab kecacatan nomor satu.<sup>(Misbach J,2007)</sup> Di Amerika Serikat strok menduduki peringkat ketiga sebagai penyebab kematian setelah penyakit jantung dan kanker. Setiap tahunnya 500.000 orang-orang Amerika terserang strok, 400.000 orang terkena strok iskemik dan 100.000 orang menderita strok hemoragik ( termasuk perdarahan intraserebral dan subarachnoid ) dengan 175 orang diantaranya mengalami kematian. Di Indonesia, walaupun belum ada penelitian epidemiologi yang sempurna, Budiarmo dkk melaporkan mortalitas strok dari survei rumah tangga sebesar 37,3 per 100.000 penduduk.<sup>(Gofir, 2007)</sup>

Meningkatnya usia harapan hidup yang oleh keberhasilan pembangunan nasional dan berkembangnya modernisasi serta globalisasi di Indonesia akan cenderung meningkatkan resiko terjadinya penyakit vaskuler.<sup>(Guideline Stroke, 2011)</sup>

Strok iskemik adalah suatu defisit neurologis yang berlangsung secara tiba-tiba yang disebabkan oleh steosis pembuluh darah fokal atau global akibat berkurangnya suplai oksigen pada daerah yang terlibat. Bila

aliran darah otak terganggu tetapi tidak terlalu berat keadaan iskemik dapat pulih kembali asalkan pengobatan dimulai cukup cepat. Iskemik otak menyebabkan aktivasi mikroglia dan astrosit serta mediator inflamasi lainnya sehingga meningkatkan kerentanan neuron, menyebabkan kerusakan sawar darah otak dan lebih merangsang gliosis. Akibatnya kerusakan dan kematian sel akan terjadi. Selanjutnya, sitokin merangsang ekspresi molekul adhesi dan ekstravasasi neutrofil dan monosit ke dalam jaringan iskemik.<sup>(Lakhan et al 2009)</sup>

Respons inflamatorik pada proses strok iskemik merupakan suatu proses penting yang mempengaruhi perjalanan strok pada fase akut, karena dapat memperberat perjalanan strok iskemik yaitu dengan mempercepat berkembangnya penumbra menjadi infark. Unsur inflamasi berupa unsur seluler seperti neutrofil dan unsur molekuler seperti sitokin. Selama iskemik otak terjadi peristiwa fundamental pada daerah disekitar sel yang mengalami iskemik, antara lain reaksi inflamasi yang dimulai dengan diproduksinya sitokin proinflamasi pada daerah iskemik yang akan menimbulkan pengerahan leukosit. Adanya leukosit terutama neutrofil pada daerah iskemik dapat menimbulkan lesi yang lebih berat (*reperfusion injury*) melalui mekanisme *plugging*, pengeluaran zat mediator vasokonstriksi, pelepasan enzim hidrolitik, lipid peroksidase dan pelepasan radikal bebas.<sup>(Yamasaki Y et al, 1997)</sup>

Kerusakan jaringan otak akibat strok merupakan penyebab perburukan klinis penderita yang dapat berakhir dengan kematian atau

kecacatan. Mekanisme patobiologi yang dapat menjelaskan perburukan keadaan klinis penderita strok hingga kini belum banyak dipahami. Salah satu pendekatan yang dimaksud ialah perihal peranan sitokin dalam proses inflamasi yang terjadi pada masa akut strok iskemik. Sitokin yang dihasilkan oleh limfosit T memegang peranan dalam proses biologi kerusakan jaringan akibat inflamasi. Beberapa sitokin yang bersifat proinflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  dilepaskan pada tahap awal proses iskemik otak, tetapi masih belum jelas bagaimana proses inflamasi tersebut dapat memperburuk gambaran klinis penderita. (Aliyah A, 2005)

Pada penelitian yang dilakukan Suroto disimpulkan bahwa sitokin pro-inflamatorik, terutama IL-8 berperan dalam merekrut neutrofil sebagai komponen penting dalam respons inflamasi pada strok iskemik. (Suroto,2002) Sedangkan Audebert et al, didapatkan peningkatan neutrofil pada pasien dengan strok iskemik akut berhubungan dengan beratnya strok dan terdapat hubungan bermakna antara jumlah volume lesi dan leukosit. (Audebert et al, 2004) Dengan semakin tinggi jumlah leukosit darah, semakin besar volume lesi. Hal ini disebabkan pada leukosit teraktivasi menyebabkan kerusakan lebih jauh pada lesi iskemik melalui mekanisme reperfusi atau cedera sekunder (wang Q, 2007)

Guven H et al pada penelitiannya mengatakan bahwa jumlah leukosit dan neutrofil yang tinggi berhubungan dengan penyakit pembuluh darah dan dapat menjadi prediktor keparahan strok. (Guven H et al,2010) Menurut Hatta SW et al dalam penelitiannya, bahwa semakin tinggi volume lesi

maka semakin tinggi pula jumlah leukosit dan neutrofil baik pada strok iskemik maupun strok hemoragik, sehingga jumlah leukosit yang tinggi dapat digunakan untuk memprediksi besarnya volume lesi.<sup>(Hatta SW,2010)</sup> Sedangkan menurut Buck H.B et al pada penelitiannya menyimpulkan bahwa leukosit perifer dan jumlah neutrofil yang tinggi, tidak termasuk jumlah limfosit berhubungan dengan besarnya volume infark pada strok iskemik akut.<sup>(Buck H B et al,2008)</sup> Pada penelitian Siegler J et al menyimpulkan neutrofil pasien strok iskemik akut dengan skor NIHSS tinggi saat masuk RS berhubungan dengan luaran fungsional yang buruk.<sup>(Siegler J et al,2012)</sup>

Pada penderita strok iskemik diketahui faktor resiko yang dapat meningkatkan kematian dan perburukan klinisnya. NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) menilai luaran klinis neurologis dengan cakupan yang cukup luas, sehingga dapat menggambarkan fungsi otak secara keseluruhan dan merupakan skala penilaian yang dewasa ini sering digunakan untuk penilaian luaran strok iskemik. Berdasarkan hal tersebut di atas dan sejauh penelusuran penulis, penelitian tentang kadar neutrofil dengan luaran strok iskemik belum dilakukan di Makassar, sehingga perlu dilakukan penelitian tentang hubungan kadar neutrofil dengan luaran strok iskemik akut.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : apakah ada

hubungan antara kadar neutrofil dengan luaran klinis penderita strok iskemik akut berdasarkan *The National Institute of Health Stroke Scale*?

### **C. TUJUAN PENELITIAN**

#### **1. TUJUAN UMUM**

Mengetahui hubungan antara kadar neutrofil terhadap luaran klinis penderita strok iskemik akut

#### **2. TUJUAN KHUSUS**

- a. Mengetahui kadar neutrofil penderita strok iskemik akut onset  $\leq 72$  jam
- b. Menetapkan skor NIHSS penderita strok iskemik akut onset  $\leq 72$  jam
- c. Mengetahui kadar neutrofil penderita strok iskemik akut hari ke-10 dari onset
- d. Menetapkan skor NIHSS penderita strok iskemik akut hari ke-10 dari onset
- e. Membandingkan perubahan kadar neutrofil dengan perubahan skor NIHSS onset  $\leq 72$  jam dan hari ke-10 dari onset
- f. mengetahui hubungan kadar neutrofil dengan perubahan skor NIHSS onset  $\leq 72$  jam dan hari ke-10 dari onset

### **D. HIPOTESIS**

Terdapat hubungan antara kadar neutrofil dengan luaran strok iskemik akut berdasarkan skor NIHSS.

### **E. MANFAAT PENELITIAN**

1. Sebagai sumber ilmu pengetahuan mengenai kadar neutrofil dan hubungannya dengan luaran klinis pada penderita strok iskemik akut.
2. Sebagai bahan informasi awal bagi penderita dan keluarganya untuk menjelaskan keluaran klinis pada strok iskemik akut.
3. Sebagai sumber informasi dan bacaan yang diharapkan dapat bermanfaat bagi penelitian selanjutnya

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. DEFINISI STROK**

Strok adalah suatu sindrom yang ditandai oleh defisit neurologi yang menetap yang berlangsung lebih dari 24 jam, menyebabkan gangguan fokal sistem saraf pusat akibat gangguan sirkulasi serebral. <sup>(Aminoff MJ, 2005)</sup>

Menurut WHO Strok adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral baik fokal maupun global, yang berlangsung secara cepat, lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa ditemukannya penyebab lain yang jelas selain gangguan vaskuler. <sup>(Warlow et al 2007)</sup>

#### **B. KLASIFIKASI STROK**

Berdasarkan gambaran klinik, patologi anatomi, sistem pembuluh darah dan stadiumnya, dikenal bermacam – macam klasifikasi strok. Dasar klasifikasi yang berbeda – beda ini perlu, sebab jenis strok mempunyai pengobatan, preventif dan prognosis yang berbeda, walaupun patogenesisnya serupa.

Klasifikasi modifikasi Marshall :

1. Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya :

- a. Strok Iskemik
    1. Transient Iskemic Attack ( TIA )
    2. Trombosis serebri
    3. Emboli serebri
    4. Infark lakurar
  - b. Strok Hemoragik
    1. Perdarahan intraserebral
    2. Perdarahan subarachnoid
    3. Infark hemoragik
2. Berdasarkan stadium/pertimbangan waktu :
- a. *Transient iskemik attack*
  - b. *Strok in evolution*
  - c. *Completed stroke*
3. Berdasarkan sistem pembuluh darah
- a. Sistem karotis
  - b. Sistem vetebrobasiler

### **C. FAKTOR RISIKO**

Faktor resiko strok dibagi 3 yaitu: (1) Faktor resiko yang tak dapat diubah (*non-modifiable risk factor*) meliputi : umur, bangsa / etnis, jenis kelamin dan faktor turunan. (2). Faktor resiko yang bisa dirubah (*modifiable risk factor*) meliputi : hipertensi, penyakit jantung, fibrilasi atrium (AF), diabetes melitus, dislipidemia, merokok, penyakit karotis

asimtomatik, penyakit infeksi, alkohol, riwayat TIA/strok. (3). Faktor resiko yang sedang dalam taraf penelitian epidemiologik : kegemukan, diet, kegiatan fisik, stress, hematokrit, hiperkoagulabilitas, terapi sulih hormon, hiperhomosisteinemia, antibodi anti fosfolipid, faktor–faktor lipoprotein, kontrasepsi oral, proses inflamasi, fibrinogen, ateroma aorta.

( Aliah A, 2004; Becker JU,2010)

#### **D. GAMBARAN KLINIS**

Defisit neurologis yang terjadi tiba-tiba merupakan suatu tanda khas dari strok. Gejala klinis strok berbeda pada berbagai kasus tergantung dari luas dan letak lesinya. Gejala tersebut terdiri dari : (Manzoni 2005, Syahrir 2009)

1. Gejala klinis karotis
  - a. Disfungsi motorik berupa hemiparese kontralateral dan parese motorik saraf cranial ipsilateral dengan parese ekstremitas
  - b. Disfungsi sensorik berupa hemiparese kontralateral, hipestesi saraf cranial ipsilateral dengan hipestesi ekstremitas dan juga berupa parestesi
  - c. Gangguan visual berupa hemianopsia homonim kontralateral
  - d. Gangguan fungsi luhur, seperti afasia dan agnosia
  - e. Gangguan fungsi otonom berupa inkontinensia dan retensi urin, gangguan defekasi, impotensi, gangguan keringat, dan lain-lain
2. Gejala klinis sistem vertebrobasiler
  - a. Disfungsi motorik berupa hemiparese alternans, yaitu parese motorik saraf kranial kontralateral dengan parese ekstremitas

- b. Disfungsi sensorik berupa hemihipestesi alternans, yaitu hipestesi saraf kranial kontralateral dengan hipestesi ekstremitas
- c. Gangguan visual berupa hemianopsia homonym satu atau dua sisi lapangan pandang dan buta total
- d. Gangguan lainnya berupa gangguan keseimbangan, vertigo dan diplopia.

### **E. PATOFISIOLOGI STROK ISKEMIK**

Patofisiologi stroke iskemik dapat dibedakan menjadi 2 bagian besar, yaitu: (1) masalah vaskular, hematologi, dan jantung sebagai awal berkurang atau berhentinya aliran darah (CBF = *cerebral blood flow*); dan (2) masalah perubahan biokimia yang terjadi akibat gangguan aliran darah (iskemik) sehingga dapat terjadi nekrosis dari jaringan saraf, yaitu neuron, sel glia, dan lain-lain.

Setelah penghentian suplai darah akibat oklusi atau hipoperfusi dari pembuluh darah, kematian sel neuronal terjadi pada pusat area infark dalam beberapa menit. Area yang mengelilingi pusat disebut penumbra iskemik, yang terdiri dari kerusakan fungsional tetapi jaringan otak masih hidup yang mendapat suplai darah dari pembuluh kolateral. Area ini dapat berubah menjadi infark akibat kerusakan neuronal sekunder yang dicetuskan oleh gangguan pada kaskade biokimia sehingga menyebabkan efek sitotoksik dan eksitoksik. <sup>(Morris DL, 2001)</sup>

Pada strok iskemik, berkurangnya aliran darah ke otak menyebabkan reaksi hipoksemia daerah regional otak dan menimbulkan reaksi-reaksi berantai yang berakhir dengan kematian sel-sel otak dan unsur-unsur pendukungnya. (Lumbantobing, 2007) Iskemik otak mengakibatkan perubahan dari sel neuron otak secara bertahap, yaitu: (Sjahrir H, 2003; Austen, 1990)

1. Terjadi penurunan aliran darah, pengurangan oksigen, kegagalan energi, terminal depolarisasi dan kegagalan homeostasis ion.
2. Eksitoksisitas dan kegagalan homeostasis ion, *spreading depression*,
3. Terjadi inflamasi
4. Apoptosis

Selama iskemik terjadi perubahan patologis sel, tergantung lamanya iskemik. Pada kerusakan iskemik reversibel, sel kembali normal jika tersedia lagi oksigen dan substrat metabolik melalui restorasi aliran darah dalam waktu singkat. Bila iskemik yang terjadi cukup lama, suatu saat akan terjadi keadaan dimana kerusakan sel semakin parah dan progresivitas kerusakan berlangsung terus menerus sehingga terjadi iskemik yang irreversible. (Rosen HJ, 2005)

## **F. PERAN INFLAMASI PADA STROK ISKEMIK AKUT**

Inflamasi daerah iskemik kompleks dengan ditandai produksi dan interaksi sitokin, kemokin, adhesi molekul, radikal bebas, dan enzim perusak (*cyclooxygenase-2 (COX-2)*, *inducible nitrat oksida synthase*

(iNOS), dan proteinase). Neutrofil dan monosit/makrofag, microglia, astrosit, sel endotel dan neuron terlibat dalam reaksi *inflamasi in situ*.

Inflamasi seluler dimulai dari iskemia endotel mikrovaskuler. Neutrofil sebagai partisipan awal respons mikrovaskuler serebral pada iskemia serebral fokal, dengan cepat memasuki jaringan otak di daerah iskemik, diikuti invasi monosit. Reseptor adhesi leukosit *P-selektin*, ICAM-1 dan *E-selectin* pada endotel mikrovaskuler, dan *counter-receptor* pada leukosit, harus muncul secara cepat. Transmigrasi neutrofil ke dalam jaringan iskemik terjadi pada venule-venule kapiler. . (Alderton W, et al, 2002)

Sel microglia (komponen sel imun intrinsik) mulai mati jam ke-4 setelah iskemik di daerah pusat infark. Komponen sel imun ekstrinsik bermigrasi dari pembuluh darah masuk ke daerah infark. Komponen ekstrinsik (neutrofil) menginfiltrasi pusat infark pada hari 1-3 dan makrofag akan memenuhi seluruh lesi 3-14 hari setelahnya.

Sebaliknya, pada tepi lesi infark, dalam 4-7 hari terjadi pengaktifan microglia yang memperlihatkan perubahan morfologi setelah sebelumnya terjadi infiltrasi makrofag baru terjadi kemudian.

Proses inflamasi dihubungkan dengan pembersihan debris dan proses perbaikan. Mikroglia yang aktif mengalami transformasi menjadi fagosit dan bersama makrofag membatasi infark. Sitokin diperkirakan mempunyai efek menguntungkan pada cedera otak karena hilangnya reseptor TNF  $\alpha$  pada *TNF-reseptor* menyebabkan peningkatan sensitifitas

terhadap iskemia otak dan pemberian IL-1 dapat meningkatkan toleransi terhadap iskemia.

Reperfusi segera setelah sumbatan pembuluh darah dapat menormalkan kembali fungsi neuron, namun bila dilakukan setelah terjadi iskemia, maka reperfusi tidak dapat menghambat kerusakan neuron. Reperfusi pada jaringan yang sudah mengalami iskemia justru akan berbahaya karena menimbulkan peningkatan infiltrasi sel inflamasi dan oksigen yang dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas. Reperfusi jaringan iskemik dengan cepat menimbulkan ekspresi sitokin inflamasi khususnya TNF  $\alpha$  dan IL- $\beta$ . (Alderton W, et al, 2002)

## G. NEUTROFIL DAN STROK ISKEMIK

Neutrofil merupakan salah satu jenis sel granulosit yang memiliki diameter 12-15  $\mu\text{m}$  dengan inti padat khas yang terdiri atas 2 sampai 5 lobus dan sitoplasma yang pucat dengan garis batas tidak beraturan mengandung banyak granula merah lembayung. Neutrofil merupakan populasi terbanyak pada sirkulasi sel darah putih dan menjadi perantara fase yang paling awal dari respon inflamasi. Produksi neutrofil distimulasi oleh *granulocyte colony-stimulating factor*. Pada orang dewasa produksi lebih dari  $1 \times 10^{11}$  per hari, dengan nilai normal  $2,5-7,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ , dan untuk neonatus  $10,0-25,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ . (Sacher R, McPherson R, 2004)

Neutrofil merupakan 70% jumlah leukosit dalam sirkulasi. Neutrofil merupakan lini pertama pertahanan tubuh apabila jaringan rusak atau

benda asing masuk ke dalam tubuh. Biasanya hanya berada dalam sirkulasi kurang dari 48 jam sebelum bermigrasi. Akumulasi neutrofil di otak terjadi 6 jam dari onset iskemik dan berlangsung hingga 6 bertahan dan akan menurun pada hari 10 dan berhubungan dengan keparahan defisit neurologis.<sup>(Segel B.G, Halterman M, Lichtman M, 2011)</sup> Del Zoppo et al menyebutkan bahwa neutrofil berperan dalam maturasi dari *reperfusion injury* yang timbul segera setelah iskemia serebral fokal, yaitu berperan dalam pembentukan edema, peningkatan *postcapillary venule endothelial permeability*, pembentukan radikal bebas superoksida, gangguan integritas jaringan dan akhirnya berkembang menjadi infark.

Berbagai bukti menunjukan bahwa pada strok iskemik akut terjadi proses inflamasi. Bukti tersebut antara lain dengan didapatkannya banyak neutrofil pada jaringan iskemik. Inflamasi seluler dimulai dengan adanya iskemik pada endotel mikrovaskuler. Neutrofil merupakan partisipan awal partisipan awal dari respon mikrovaskuler otak pada iskemik otak fokal, yang dengan cepat memasuki jaringan otak didaerah iskemik, diikuti oleh invasi monosit. Awal pergerakan pada sel-sel radang luar otak kedalam jaringan sistem saraf pusat ini memerlukan adhesi leukosit P-selektin, *Intracellular cell Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan E-selektin pada endotel mikrovaskuler, dan *counter-receptor* (seperti 2 integrin CD 18) pada leukosit, yang harus muncul secara cepat. Transmigrasi neutrofil kedalam jaringan yang iskemik terjadi pada venula paska kapiler.<sup>(Murray RK et al, 1993)</sup>

Hampir seluruh sel dalam otak, termasuk sel endotel, makrofag pervaskuler, mikroglia, astrosit, dan neuron dapat menghasilkan interleukin-1 B (IL-1 B) dan Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Bertemunya sel endotel dengan kedua sitokin tadi memicu pengeluaran ICAM-1 dan E-selektin. Sementara itu, IL-1 B dan TNF  $\alpha$  dapat langsung mematikan sel, utamanya bila sintesis protein terhambat, seperti pada keadaan neuron yang mengalami iskemik ringan. Sitokin merupakan substansi protein imunoregulatorik yang disekresi oleh sel dari sistem imun. Karena semua sitokin merupakan protein atau glikoprotein sedangkan membrane plasma dari sel eukariota tidak permeable terhadap makromolekul, maka sitokin tidak dapat langsung memasuki sel target. Karena itu pengaruh sitokin terhadap fungsi sel harus dilakukan melalui interaksi dengan struktur diluar membrane plasma (disebut reseptor).<sup>(Wang Q et al.2007)</sup>

Pada umumnya, reseptor sitokin terdiri dari 3 bagian :a) menyediakan tempat pengikatan sitokin dan memberikan spesifitas untuk ikatan tertentu (ekstraseluler). b) (transmembran) merupakan dua lapisan fosfolipid dari membrane plasma. C) (intraseluler) memiliki aktifitas enzimatik atau mengikat molekul lain. Sinyal yang berada didalam sel adalah sebagai respon terhadap ikatan sitokin. Sitokin adalah mediator peptide yang memodulasi berbagai fungsi seluler melalui rangkaian otokrin, parakrin, dan endokrin. Pada salah satu riset neuroimunologi didapatkan penemuan bahwa beberapa sitokin dihasilkan dalam

kerusakan otak akut. Kejadian seluler setelah kerusakan otak, khas ditandai dengan invasi leukosit dan aktivasi glia.

Pada stroke iskemik akut umumnya didapatkan peningkatan sitokin pro-inflamatorik seperti IL-1 B dan TNF  $\alpha$ , sedangkan sitokin anti inflamatorik tidak berubah seperti IL-4 atau justru menurun seperti TGF  $\beta$  1. Ekspansi dari ICAM-1 IR pada kapiler dari korteks yang iskemik dan daerah penumbra ini meningkat dari jam ke-3 sampai 24 jam setelah reperfusi atau reoksigenasi. Adanya infiltrasi leukosit yang tampak pada daerah iskemik dari jam 12 sampai 24 setelah reperfusi, menunjukkan bahwa ekspresi molekul adhesi pada sel endotel mendahului infiltrasi leukosit.

Migrasi dari leukosit diduga diarahkan oleh gradient atraktan yang larut transendotel. Produk dari aktivasi komponen dan metabolit arakidonat merupakan kemotaktan yang telah banyak dikenal. Suatu faktor kemotaktik leukosit yang kuat adalah sitokin kemotaktik atau kemokin. Salah satu kemokin yang terkenal yaitu IL 8, dan aktif terhadap neutrofil. Atraktan kimia terhadap neutrofil yang diinduksi sitokin (CINC) yang juga suatu kemokin C-X-C, mungkin merupakan kemotaktan utama yang bertanggung jawab terhadap rekrutmen neutrofil. IL 8 dan CINC dihasilkan oleh sel endotel leukosit, sebagai respon terhadap IL-1 B dan sitokin TNF  $\alpha$ .

Efek leukosit dalam pathogenesis kerusakan iskemik otak adalah :

1. Penurunan aliran darah otak
2. Eksaserbasi kerusakan sawar darah otak atau parenkim

Mikroglia selain sebagai makrofag otak, juga merupakan sumber sitokin yang utama di otak. Dengan adanya stressor iskemik, mikroglia akan mengalami stress dan meningkatkan pengeluaran sitokin IL-1 B dan TNF  $\alpha$  dan mungkin juga IL-6 (sebagai sitokin pro-inflamatorik). Selanjutnya sitokin anti inflamatorik (IL-4, IL-10, TGF B) akan menekan ekspresi IL-8, sedangkan sitokin pro-inflamatorik akan memicu ekspresi IL-8 oleh mikroglia, yang bekerja sebagai kemotraktan terhadap neutrofil.<sup>(Murray RK et al.1993)</sup> Bednar et al menyebutkan bahwa aktivasi neutrofil akan memperberat kerusakan otak pada stroke akut, tetapi hubungan waktu antara aktivasi neutrofil dan kejadian iskemik pada keadaan klinik belum jelas. Dari penelitiannya Bednar mendapatkan bahwa aktivasi neutrofil terjadi pada hari pertama serangan stroke iskemik, menurutnya hal ini dapat dimanfaatkan dalam mempertimbangkan penanganan yang diarahkan terhadap penekanan fungsi neutrofil pada stroke iskemik.<sup>(Suroto 2002)</sup>

## G. LUARAN KLINIS STROK

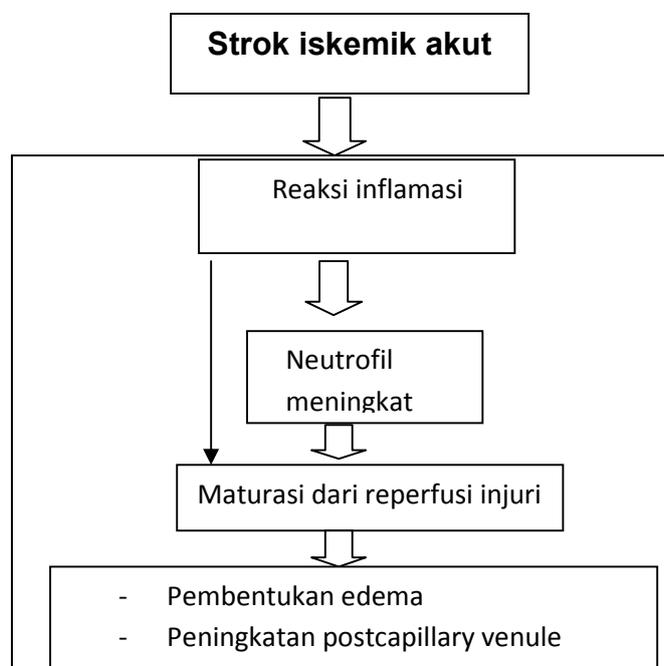
Luaran stroke dapat berupa keadaan penderita pada akhir masa stroke tertentu ( misalnya, hari ke sepuluh setelah onset) dengan sembuh sempurna, cacat, atau bahkan meninggal dunia. Untuk pemantauan kemajuan hasil perawatan masa akut adalah dengan NIHSS. *National Institute of Health Stroke Score* (NIHSS) adalah suatu skala penilaian yang dilakukan pada pasien stroke untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut. Dapat dilakukan dua kali, saat masuk dan saat keluar.

Perbedaan nilai saat masuk dan keluar dapat dijadikan salah satu patokan keberhasilan perawatan.<sup>(Misbach J,2011)</sup> Nilai NIHSS adalah 0-44. Terdiri dari 13 komponen, antara lain <sup>(KNI,2009)</sup>

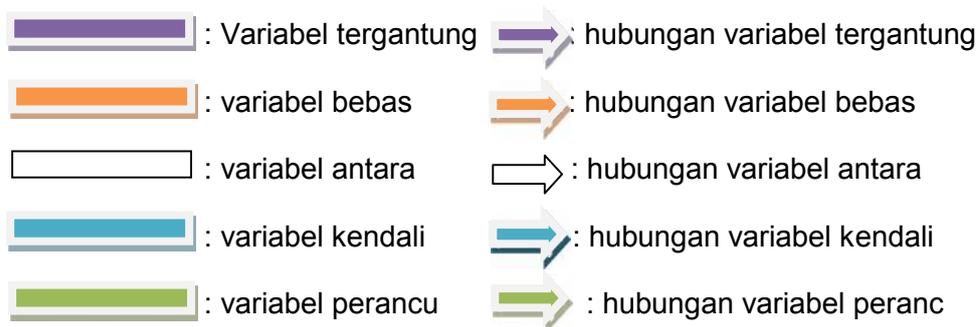
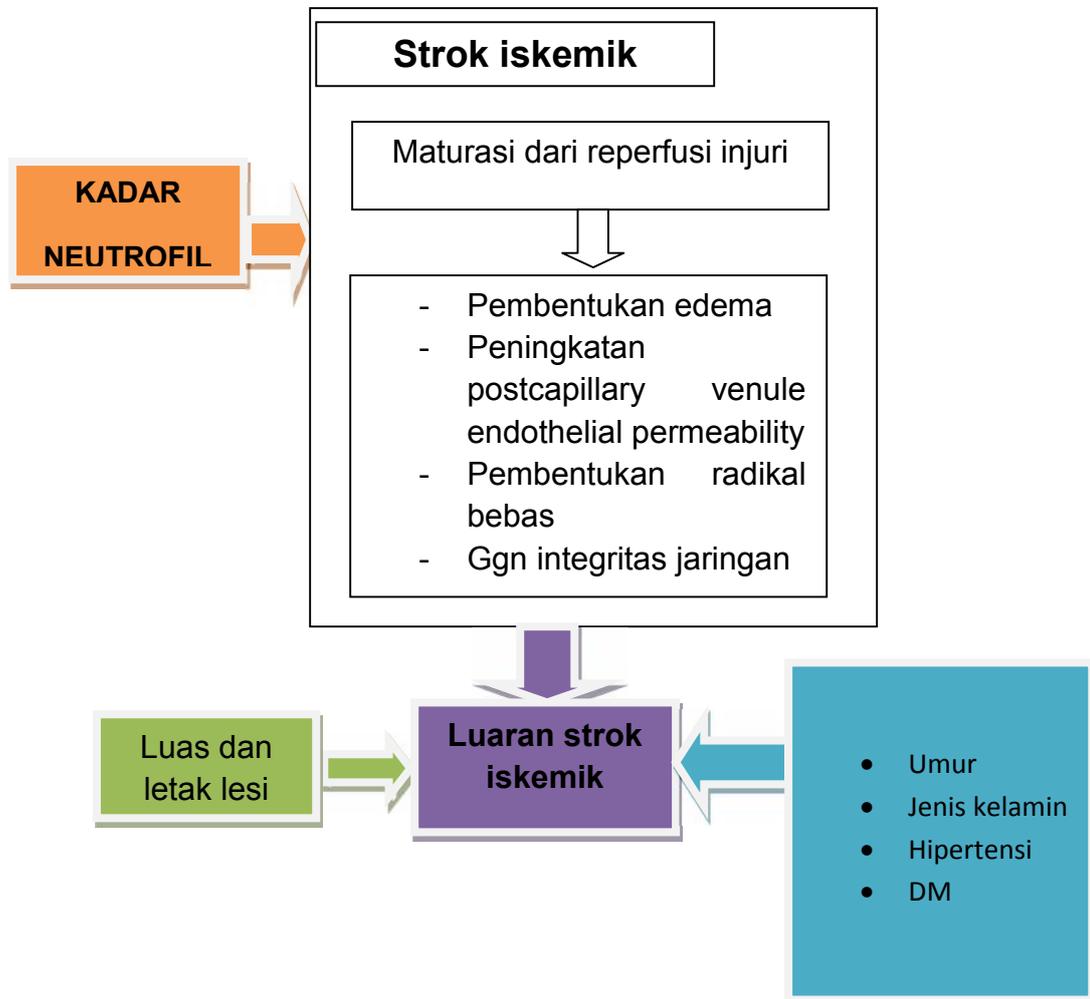
1. Derajat kesadaran, menjawab pertanyaan, mengikuti perintah
2. Gerakan mata konjugat horizontal
3. Lapang pandang pada tes konfrontasi
4. Parese wajah
5. Motorik lengan kanan
6. Motorik lengan kiri
7. Motorik tungkai kanan
8. Motorik tungkai kiri
9. Ataksia anggota badan
10. Sensorik
11. Bahasa terbaik
12. Disartria
13. Neglect/tidak ada atensi

Penilaiannya adalah <4 : strok ringan; Nilai 4-15, sedang dan nilai > 15 :berat. Keunggulan NIHSS, pemeriksaan diperlukan waktu hanya kurang dari 15 menit, telah banyak dilakukan, berguna untuk kondisi strok akut, mudah dipelajari dan strok yang dipakai sederhana dan tingkat reliabilitasnya tinggi. Beberapa factor yang mempengaruhi luaran klinis strok pada fase akut adalah jenis lesi berat, defisit neurologis saat masuk, usia, peningkatan glukosa dan suhu tubuh.<sup>(Adam dan viktor,2005)</sup>

## H. KERANGKA TEORI



## I. KERANGKA KONSEP



## **J. DEFENISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF**

1. Strok iskemik adalah strok yang pada pemeriksaan CT scan otak terdapat lesi hipodens atau isodens yang sesuai gambaran CT scan suatu strok iskemik dan sesuai hasil interpretasi spesialis radiologi
2. Strok iskemik akut adalah penderita strok iskemik yang masuk rumah sakit pada fase akut
3. NIHSS adalah alat pemeriksaan dengan memakai lembar evaluasi yang dikutip dari guideline stroke
4. Luaran strok adalah angka penilaian klinis yang diperoleh dari penggunaan NIHSS pada penderita strok iskemik akut
5. Kadar Neutrofil adalah jumlah neutrofil absolut yang dihitung dengan menggunakan alat t 2000 i.
6. Luaran klinis penderita berdasarkan penilaian NIHSS dibagi dalam 3 kategori yaitu ringan  $< 4$ , sedang  $4-15$ , berat  $> 15$