

**JUMLAH LEUKOSIT SEBAGAI INDIKATOR
KELUARAN PENYAKIT STROKE ISKEMIK**

*(LEUKOCYTE COUNT AS OUTPUT INDICATOR
OF ISCHEMIC STROKE DISEASE)*



**Tesis
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

MAGISTER ILMU BIOMEDIK

**Sholihul Muhibbi
G4A002077**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
JUNI
2004**

TESIS

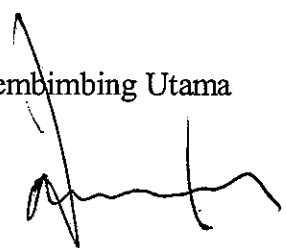
**JUMLAH LEUKOSIT SEBAGAI INDIKATOR
KELUARAN PENYAKIT STROKE ISKEMIK**

Disusun oleh
Sholihul Muhibbi
G4A002077

Telah dipertahankan didepan Tim Penguji
Pada tanggal 17 Juni 2004
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

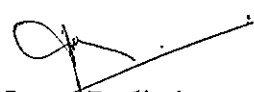
Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama



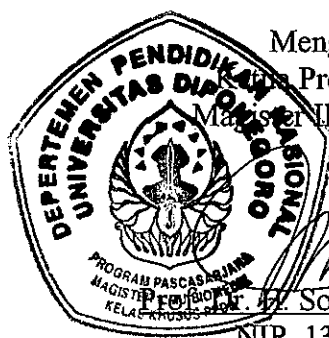
Dr. Amin Husni, M Sc, Sp. S (K)
NIP. 130 529 447

Pembimbing Kedua



Dr. Imam Budiwiyono, Sp.PK
NIP. 131 125 893

Mengetahui,
Program Studi
Magister Ilmu Biomedik




Dr. Soebowo, Sp.PA(K)
NIP. 130 352 549

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka

Semarang, 17 Juni 2004

Penulis

RIWAYAT HIDUP SINGKAT

A. Identitas

Nama : Sholihul Muhibbi
Tempat / Tgl lahir : Gresik / 19 Juni 1966
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki

B. Riwayat Pendidikan

1. SD Muhammadiyah II Gresik : Lulus tahun 1978
2. SMP Muhammadiyah Gresik : Lulus tahun 1981
3. SMA Negeri Gresik : Lulus tahun 1984
4. FK UNIBRAW Malang : Lulus tahun 1991
5. Spesialisasi Ilmu Penyakit Saraf UNDIP : (1999 – 2004)
6. Magister Ilmu Biomedik UNDIP : (2002 – 2004)

C. Riwayat Pekerjaan

1. Tahun 1992 – 1995 : Dokter Batalyon Infanteri 741/Satya Bhakti
Wirottama Kodam IX Udayana
2. Tahun 1995 – 1996 : Kepala Rumah sakit Lapangan Baucau Timor Timur
3. Tahun 1996 – 1998 : Wakil Kepala Rumah sakit TK IV Wira Husada Dili
Timor Timur

D. Riwayat Keluarga

1. Nama Orang tua Ayah: H.M. Sholichin Adjib
Ibu : Hj. Mu'afah
2. Nama Istri : Ir. Retno Indriastuti
3. Nama Anak : - Arina Aulia Hanindata
- Dini Safira Hapsari

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNYA kepada kita semua, sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tugas-tugas dalam rangka mengikuti spesialisasi di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi serta Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Dalam rangka melengkapi tugas tersebut, maka tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialisasi dan magister yang kami tempuh. Adapun judul tesis saya adalah "Jumlah leukosit sebagai indikator keluaran penyakit stroke iskemik". Dengan tesis ini saya berharap dapat memberikan sumbangan bagi masyarakat maupun pihak rumah sakit dalam pengetahuan terutama mengenai stroke iskemik..

Dalam kesempatan ini, saya ingin menyampaikan terima kasih sebsar-besarnya kepada seluruh guru saya dalam menempuh pendidikan spesialisasi di Bidang Ilmu Penyakit Saraf dan Program Magister Ilmu Biomedik.

Pertama-tama ucapan terima kasih saya sampaikan kepada yang terhormat Bapak Dr. M. Noerjanto, Sp.S(K) selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP RSUP Dr.Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk dapat menuntut pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak DR. Dr. Bambang Hartono, Sp.S(K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Dr. Amin Husni, Sp.S(K), MSc. selaku pembimbing materi serta metodologi dalam penelitian ini yang tidak mengenal lelah dan jemu selalu memberikan bimbingan dan petunjuk hingga tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Bapak Dr. Imam Budiwiyono, Sp.PK selaku pembimbing materi dalam penelitian ini yang telah meluangkan waktu dan tenaga, memberikan bimbingan dan pengarahan hingga tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. Endang Kustiowati, Sp.S(K), sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan bantuan, bimbingan dan perhatian kepada saya dalam upaya menyelesaikan pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak dan Ibu guru saya, Bapak Dr. Setiawan, Sp.S(K), Bapak Dr. Soedomo Hadinoto, Sp.S(K), Bapak Dr. RB.Wirawan, Sp.S(K), Ibu Dr. M.I. Widiastuti Samekto, Sp.S(K), MSc., Bapak Dr. M. Naharuddin Jenie, Sp.S(K), Bapak Dr. Y. Mardiyanto, Sp.S, Bapak Dr. Soetedjo, Sp.S(K), Dr. Dodik Tugasworo, Sp.S, Dr. Dani Rahmawati, Sp.S, Dr. Aris Catur Bintoro, Sp.S dan Dr. Retnaningsih, Sp.S yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr. Soeharjo Hadisaputro, Sp.PD selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang membuka peluang kepada siapa saja yang memenuhi syarat untuk meningkatkan ilmu pengetahuan.

Kepada yang terhormat Bapak Direktur RSUP Dr.Kariadi Semarang serta Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. dr. H. Soebowo, Sp.PA(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr.Tjahjono, Sp.PA,FIAC selaku pengelola Program Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS Program Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberikan motivasi untuk dapat menyelesaikan studi.

Kepada semua guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik selaku nara sumber yang telah senantiasa memberikan pengarahan, referensi dan dorongan moril selama mengikuti pendidikan magister dan penyusunan tesis ini.

Kepada yang terhormat Bapak Prof. DR. Dr. SM Lumbantobing, Sp.S(K) dan Prof. DR. Dr. Suroto, Sp.S(K) yang dengan kemurahan dan kebesaran hatinya berkenan mengcopikan full paper yang kami perlukan sebagai

referensi meskipun dengan hanya dengan berkorespondensi surat dan tidak kami kenal secara pribadi sebelumnya.

Kepada semua sejawat residen Ilmu Penyakit Saraf yang saya cintai, seluruh paramedis Bangsal, Poliklinik Saraf, Poliklinik EEG-EMG, dan juga Bapak Sibud, Bapak Swastomo Djaya serta Ibu Dwi Yuliasuti yang telah banyak membantu saya dalam mengikuti pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf serta magister ilmu biomedik.

Ucapan terima kasih ini secara khusus saya sampaikan kepada kedua orang tua dan mertua saya tercinta yang telah banyak memberi bantuan dan dorongan moril maupun materiil untuk keberhasilan saya dalam mencapai cita-cita.

Ucapan terima kasih secara tulus juga saya sampaikan kepada istri tercinta Ir. Retno Indriastuti dan anak-anakku Arina Aulia Hanindita & Dini Safira Hapsari tercinta serta saudara-saudara saya tersayang yang dengan penuh pengertian, kesabaran dan cinta kasih telah banyak berkorban, memberi semangat dan dorongan baik moril maupun materiil sehingga penulisan tesis ini dapat terselesaikan.

Kepada para pasien penelitian saya, atas kerja samanya yang baik saya ucapkan terima kasih yang mana penelitian ini tidak akan pernah ada tanpa kerja sama yang baik dari bapak maupun ibu sekalian.

Saya sadari bahwa tesis ini masih belum sempurna, untuk itu saya mengharapkan saran-saran dari semua pembaca, khususnya dokter spesialis saraf agar tesis ini dapat lebih sempurna.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini saya tidak lupa mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila selama dalam pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap saya yang kurang berkenan di hati. Semoga Allah swt selalu melindungi kita semua. Amin.

Semarang, Juni 2004

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN	ii
RIWAYAT HIDUP	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
ABSTRAK	xii
1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang penelitian	1
1.2. Rumusan masalah	3
1.3. Tujuan penelitian	3
1.4. Manfaat penelitian	3
2. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Anatomi dan fisiologi otak	5
2.2. Stroke	6
2.3. Prognosis stroke	7
2.4. Patogenesis leukositosis pada stroke iskemik	9
2.4.1. Leukosit	9
2.4.2. Reperfusion injury	12
2.4.3. Peranan sitokin pada reperfusion injury	12
2.4.4. Peranan leukosit dalam reperfusion injury	13
2.5. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	16
2.6. Kerangka teori	17
2.7. Hipotesis penelitian	18
3. METODE PENELITIAN	19
3.1. Kerangka konsep	19
3.2. Identifikasi variabel	19
3.3. Desain penelitian	19
3.4. Populasi dan sampel	20
3.4.1. Populasi penelcian	20
3.4.2. Populasi terjangkau	20
3.4.3. Sampel penelitian	20
3.4.3.1. Kriteria inklusi	20
3.4.3.2. Kriteria eksklusi	20
3.4.3.3. Cara pengambilan sampling	21
3.5. Besar sampel	21
3.6. Cara pengambilan data	21

3.7.	Alur kerja	22
3.8.	Batasan operasional dan variabel	22
3.9.	Analisis data	24
3.9.1.	Analisis diskriptif	24
3.9.2.	Uji hipotesis	24
3.9.2.1.	Perubahan jumlah leukosit fase akut	24
3.9.2.2.	Leukosit sebagai indikator keluaran dengan pengukuran skor NIHSS	24
3.9.2.3.	Leukosit sebagai indikator keluaran dengan pengukuran skor NIHSS secara klinis	24
3.9.2.4.	Jumlah leukosit dengan keluaran memburuk	24
4	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	26
4.1.	Hasil penelitian	26
4.1.1.	Gambaran umum	26
4.1.2.	Data analisis	27
4.1.2.1.	Perbedaan antara jumlah leukosit fase akut dan sesudahnya	27
4.1.2.2.	Hubungan jumlah leukosit awal dan skor NIHSS	28
4.1.2.3.	Hubungan jumlah leukosit awal dan skor NIHSS secara klinis	30
4.1.2.4.	Jumlah leukosit dengan keluaran memburuk	28
4.1.2.5.	Pasien meninggal	32
4.2.	Pembahasan	33
4.2.1	Gambaran umum	33
4.2.2.	Data analitik	33
4.2.2.1.	Perbedaan antara jumlah leukosit fase akut dan sesudahnya	33
4.2.2.2.	Hubungan jumlah leukosit awal dengan skor NIHSS dan skor NIHSS secara klinis	34
4.2.2.3.	Jumlah leukosit dengan keluaran memburuk	35
4.2.2.4.	Pasien meninggal	36
4.3.	Keterbatasan	37
5	KESIMPULAN DAN SARAN	38
5.1.	Kesimpulan	38
5.2.	Saran	38
	DAFTAR PUSTAKA	40
	LAMPIRAN	43

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kematian dan jeleknya <i>outcome</i> sesudah stroke	8
2	Gambaran umum pasien	26
3	Hubungan jumlah leukosit awal dan skor NIHSS	28
4	Hubungan jumlah leukosit awal dan skor klinis NIHSS	30
5	Resume risiko relatif pemburukan keluaran dan jumlah leukosit darah tepi	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Gambaran diagramatis sel asal sumsum tulang	10
2	Jumlah leukosit T1 (12 – 72 jam onset) dan T2 (10 hari onset)	27
3	Hubungan jumlah leukosit awal dan skor NIHSS T1 (12 – 72 jam onset)	28
4	Hubungan jumlah leukosit awal dan skor NIHSS T2 (10 hari onset)	29
5	Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor NIHSS T1-T2 (12 – 72 jam onset - 10 hari onset)	29
6	Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor klinis NIHSS T1 (12 – 72 jam onset)	31
7	Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor klinis NIHSS T2 (10 hari onset)	31
8	Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor klinis NIHSS T1-T2 (12 – 72 jam onset - 10 hari onset)	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Kuwesener	43
2 Data	47
3 Hasil analisa	50

JUMLAH LEUKOSIT SEBAGAI INDIKATOR KELUARAN PENYAKIT STROKE ISKEMIK

Latar belakang dan Tujuan. Pada pasien stroke iskemik akut telah dipahami terdapat reaksi inflamasi yang dimulai dengan diproduksi sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan TNF pada daerah iskemik yang akan menimbulkan pengerahan leukosit. Adanya leukosit pada daerah iskemik dapat menimbulkan lesi lebih berat (*reperfusion injury*) melalui mekanisme *plugging*, pengeluaran vasokonstriksi, melepaskan enzim hidrolitik, lipid peroksidase dan pelepasan radikal bebas. Melalui pengukuran jumlah leukosit darah tepi pada 12 – 72 jam onset diharapkan bisa dipergunakan sebagai indikator beratnya penyakit yang dinilai dengan skoring NIHSS hari pertama, ke sepuluh, dan perubahan skor diantaranya.

Metoda. Enam puluh tujuh pasien yang pertama kali mengalami stroke iskemik akut dengan onset 12 – 72 jam dilakukan penghitungan jumlah leukosit dan skor NIHSS, pada hari ke 10 onset dilakukan penghitungan jumlah leukosit dan skor NIHSS ulang. Agar dapat diartikan secara klinis dilakukan transformasi data NIHSS menjadi bentuk klinis. Perkembangan defisit neurologis dinilai dari selisih skor yang didapat nilai awal dan hari ke 10. Dilakukan uji beda rerata antara jumlah leukosit pertama dan kedua, dilaksanakan juga uji hubungan antara jumlah leukosit pertama dengan berbagai keluarannya.

Hasil. Jumlah leukosit pada pasien stroke iskemik fase akut $8.623 + 785$ dan jumlah leukosit hari ke sepuluh $8.466 + 722$ dengan $p < 0,001$. Didapatkan hubungan yang kuat antara jumlah leukosit awal dengan skor NIHSS awal, skor NIHSS hari ke sepuluh, selisih skor NIHSS awal-hari ke sepuluh, nilai klinis NIHSS awal, dan nilai klinis NIHSS hari ke sepuluh dengan $p < 0,001$ serta didapatkan hubungan antara jumlah leukosit awal selisih nilai klinis NIHSS awal-hari ke sepuluh $p < 0,022$. Jumlah leukosit yang mengisyaratkan perburukan keluaran > 8.650 , sensitivitas 83,3% dengan $RR = 3,171$ (CI 95%, 0,392 – 25,636)

Simpulan. Terdapat perubahan jumlah leukosit pada pasien stroke iskemik akut, jumlah leukosit 12 – 72 jam onset dapat dipergunakan sebagai indikator keluaran penyakitnya. Jumlah leukosit > 8.650 pada pasien stroke iskemik akut mengisyaratkan pemburukan keluarannya.

Kata kunci : leukosit, stroke iskemik akut, indikator, prognosis

LEUKOCYTE COUNT AS OUTPUT INDICATOR OF ISCHEMIC STROKE DISEASE

Background And Purpose: Patients with acute ischemic stroke, had been comprehended that there was inflammation reaction precedes producing proinflammatory cytokin IL-1 and TNF at ischemic area that will make the leukocyte conscription. The existence of leukocyte at ischemic area will caused the heavier of severity of the lesion (reperfusion injury) through the plugging mechanism, expenditure vasoconstriction, hydrolytic enzyme release, free radical, and lipid peroxides release. Measurement of blood leukocyte count at 12 - 72 hours onset is expected could be utilized as one indicator of disease severity which assessed by NIHSS score at first day, the tenth day, and score changing among the first and the tenth day.

Methods: Sixty seven patients with first time of acute ischemic stroke within 12 - 72 hours onset, were enumerated the leukocyte count and NIHSS score, at the tenth days onset the leukocyte count and NIHSS score was also measured. In order can interpreted clinically, NIHSS data was transformed become the clinical form. Improvement of neurological deficit was assessed from the difference score among early and the tenth days value. It was conducted compare mean test among of first leukocyte count and second, relation test among first times leukocyte count and its various outcome too.

Result: In acute phase of ischemic stroke, leukocyte count $8,623 + 785$ and at tenth days leukocyte count $8,466 + 722$ sig. < 0.001 . There was strong relation among early leukocyte count with the early score NIHSS, NIHSS score at tenth days, difference of NIHSS score at first and tenth days, early clinical value of NIHSS, and NIHSS score clinically at tenth days by $p < 0.001$. There was a significant correlation among early leukocyte count with difference of early clinical value of NIHSS fist and tenth day ($p < 0.022$). Blood leukocyte $\geq 8,650$ cell/mm³ was determine os cut of point for prediction of worse stroke outcome sensitivity 83.3% with RR = 3.171 (CI 95%, 0,392 - 25,636).

Conclusion: There was difference of the leukocyte count in stroke patient with acute phase ischemic, the leukocyte count in 12 - 72 hours onset can be utilized as indicator of its outcome. The leukocyte count more than 8,650 at acute ischemic stroke patient signed the worsening outcome.

Keyword: leukocyte, acute ischemic stroke, indicator, prognosis.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang penelitian.

Insiden Stroke di Amerika Serikat kurang lebih 500.000 – 700.000 orang/tahun dengan angka kematian kurang lebih 150.000 orang dan angka kecacatan tinggi yang akan diderita pada waktu yang lama, pada saat ini diderita tidak kurang dari 3.000.000 orang. Pasien-pasien yang selamat dari stroke ini mendapatkan kecacatan neurologis maupun fungsinya dengan berbagai derajat yang ada, termasuk paralisis, afasia, hilangnya lapang pandang penglihatan, defisit memori dan perubahan kepribadian. Kurang lebih 31% pasien yang selamat ini memerlukan bantuan guna memenuhi aktifitas kehidupan sehari-harinya.¹⁻³

Stroke Non Hemoragik yang disebabkan oleh trombosis atau emboli yang menyumbat aliran darah ke otak adalah kurang lebih 83% dari keseluruhan stroke, 17% sisanya merupakan stroke hemoragik yang meliputi perdarahan intra serebral dan perdarahan sub arachnoid.¹⁻³

Pada penelitian mengenai hubungan antara akumulasi leukosit pada infark serebri dengan *outcome* fungsional neurologis, dilakukan pelabelan leukosit dengan indium-111, diinjeksikan intra vena dan dilakukan pemeriksaan *Single Photon Emission Computer Thomography* (SPECT) pada 42 pasien dengan stroke iskemik (22 emboli, 17 trombosis, 3 TIA). Tiga belas pasien dengan emboli serebri dan 3 pasien dengan trombosis serebral menunjukkan akumulasi yang intensif dari leukosit pada daerah dengan aliran darah yang rendah. Akumulasi leukosit tidak nampak pada pasien dengan TIA (*Transient Ischemic Attack*).

Akumulasi leukosit lebih banyak pada daerah bagian tengah iskemia. Akumulasi leukosit tidak didapatkan pada pasien dengan keluaran fungsional ringan dan ukuran infark pada CT scan dan atau MRI yang kecil. Akumulasi leukosit setempat tampak pada semua pasien dengan infark hemoragik, tetapi derajat hemoragik pada CT scan tidak mempunyai pengaruh secara signifikan dengan jumlah akumulasi leukosit. Akumulasi leukosit abnormal berhubungan dengan penurunan *Cerebral Blood Flow* (CBF) selama fase akut stroke emboli. Secara klinis didapatkan hubungan antara akumulasi leukosit dengan *outcome* fungsi neurologis yang buruk pada pasien stroke emboli akut. Penelitian ini juga menyatakan bahwa leukosit mempunyai kontribusi terhadap kerusakan jaringan iskemik otak dan menunjukkan bahwa akumulasi leukosit setempat mempunyai efek merusak otak yang mengalami iskemia.⁴

Klinikus yang dapat mengetahui kemungkinan perkembangan penyakit pada awal perawatan seorang pasien amat membantu untuk menetapkan langkah selanjutnya yang akan diambil seperti menentukan pengobatan maupun pemberian informasi awal bagi keluarga pasien. Pada pasien stroke iskemik beberapa faktor diketahui meningkatkan risiko kematian dan pemburukan keluarannya seperti panas, hiperglikemia, rendahnya skor ADL, lesi yang besar dan efek massa.³ Pada daerah dengan fasilitas kesehatan yang minimal perlu lebih mendayagunakan pemeriksaan sederhana yang bisa dilakukan, dengan diketahuinya adanya akumulasi leukosit pada daerah iskemik dan bisa dipergunakan sebagai indikator keluaran, penulis mencoba meneliti apakah

terdapat juga peningkatan jumlah leukosit pada darah tepi dan apakah jumlah leukosit bisa dipergunakan sebagai indikator keluarannya.

1.2. Rumusan masalah

Bertolak dari uraian diatas permasalahan dirumuskan sebagai berikut :

- a. Apakah terdapat perubahan jumlah leukosit darah tepi pasien stroke iskemik akut.
- b. Apakah jumlah leukosit darah tepi pada pasien stroke iskemik akut dapat dipergunakan sebagai indikator keluaran penyakit.

1.3. Tujuan penelitian

Umum : Untuk mengetahui apakah jumlah leukosit yang terjadi pada pasien stroke iskemik akut dapat dipergunakan sebagai indikator keluaran penyakitnya.

Khusus :

- a. Mengetahui adanya perubahan jumlah leukosit darah tepi pada pasien stroke iskemik akut
- b. Mengetahui jumlah leukosit pada pasien stroke iskemik akut sebagai indikator keluaran penyakitnya

1.4. Manfaat penelitian

Dengan diketahuinya jumlah leukosit darah tepi pada pasien stroke iskemik akut dan kemungkinan keluarannya dapat dipergunakan sebagai :

- a. Sumber informasi bagi daerah dengan sarana kesehatan yang terbatas

- b. Bahan informasi awal bagi pasien dan keluarganya tentang prognosis stroke yang dialaminya
- c. Sebagai pertimbangan untuk membuat keputusan yang rasional bila didapatkan keterbatasan sumberdaya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi dan fisiologi otak

Berat otak manusia dewasa kira-kira 1.500 gram, merupakan 2% dari berat badan total, tetapi otak memerlukan 20% dari seluruh kebutuhan oksigen tubuh dalam keadaan istirahat. Kebutuhan oksigen yang relatif besar dan aktifitas metabolik otak yang terjadi terus menerus, dibandingkan dengan cadangan energi otak yang kecil, maka untuk integritas struktural dan fungsionalnya, otak sangat bergantung pada konstannya sirkulasi darah otak yang memberi oksigen dan glukosa, serta mengangkut sisa-sisa produk metabolisme dari otak. Hilangnya suplai darah ke otak dalam beberapa menit, dapat merusak jaringan otak. Kenyataan tersebut, merupakan bukti bahwa otak merupakan organ penting dan rumit dalam kebutuhan suplai darah, dibanding organ lain pada tubuh manusia.^{3,5}

Otak tidak mempunyai cadangan glukosa maupun oksigen. Jumlah darah yang mengalir di otak, atau yang lazim disebut *Cerebral Blood Flow* (CBF) adalah 50 ml setiap 100 gram jaringan otak setiap menit. Bila aliran darah menurun sampai dengan 20 ml per 100 gram setiap menitnya, maka timbul perubahan (kelainan) dari gelombang rekam otak, bila aliran darah akan menurun lebih lanjut sampai dengan 10 ml per 100 gram setiap menit, akan terjadi gangguan fungsi otak yang lebih berat dan bila menurun sampai 5 ml per 100 gram, maka jaringan otak tidak akan bertahan hidup lebih lama. Aliran darah otak yang turun sampai dibawah 10 ml/100 gram/menit merupakan ambang kritis

mulainya kerusakan sel yang ireversibel. Disamping terjadi perubahan aktifitas listrik neuron, terjadi pula perubahan metabolisme serebral.⁵

Glukosa adalah suatu sumber energi yang dibutuhkan otak, bila dioksidasi maka akan dipecah menjadi CO_2 dan H_2O . Secara fisiologis 90% glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara komplit, hanya 10% yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat (metabolisme aerob). Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob (siklus Krebs) adalah 38 mol ATP permol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob dihasilkan hanya 2 mol ATP per mol glukosa. Energi ini diperlukan untuk kelangsungan integritas neuron yaitu kerja dari pompa sodium yang mengeluarkan natrium dan kalium ke ruang ekstra seluler dan mempertahankan ion kalium dalam sel. Kadar kalium intra seluler 20 – 100 kali lebih tinggi dari pada ekstra seluler dan di intraseluler kadar natrium 5 – 15 kali lebih kecil dibandingkan ekstra seluler.^{3,5-7}

2.2. Stroke

Menurut WHO pada tahun 1986 definisi stroke adalah tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler.⁸

Patofisiologi stroke mencakup dua rangkaian proses meliputi^{6,7}

- a. Vaskuler, secara hematologis atau kardiak yang menyebabkan pengurangan dan perubahan pada aliran darah lokal otak
- b. Perubahan seluler kimiawi yang disebabkan oleh iskemia dan kegagalan metabolisme aerob sehingga menimbulkan rangsangan berlebihan dari

reseptor glutamat, penimbunan berlebihan ion-ion dalam sel dan akibat buruk dari reaksi peradangan.

Eksitatorik neurotransmitter. Neurotransmitter glutamat merupakan neurotransmitter eksitatorik yang banyak diimplikasikan dalam patofisiologi stroke iskemik. Dalam keadaan normal, neurotransmitter glutamat terkonsentrasi dalam ujung saraf dan didalam proses transmisi neuronal yang bersifat eksitatorik. Glutamat diekspresikan kedalam ruangan ekstra seluler dengan cepat akan direuptake kedalam oleh sel.⁷ Pada keadaan patologis, terjadi gangguan akibat disfungsi sel berupa ekkses dari glutamat karena gangguan reuptake glutamat akibat kekurangan ATP, juga dikarenakan kebocoran glutamat akibat kerusakan dinding (sitolisis) dan nekrosis sel.⁷

Penimbunan ion-ion intraseluler. Penurunan ATP yang dihasilkan oleh neuron karena iskemik yang dialaminya menyebabkan kegagalan fungsi pompa ion sehingga terjadi penimbunan ion-ion intra seluler, hal ini diperberat dengan adanya rangsangan neurotransmitter eksitatorik yang juga menyebabkan masuknya ion-ion Ca^{2+} dan Na^+ .^{6,7}

Inflamasi. Inflamasi (peradangan) didefinisikan sebagai suatu reaksi lokal pada interfase pembuluh-pembuluh darah mikro yang menyebabkan translokasi sel dan cairan intra vaskuler ke jaringan untuk membatasi dan mematikan agen-agen penyebab trauma, serta melindungi dan memperbaiki jaringan tersebut.^{7,9,10}

2.3. Prognosis stroke

Sangat penting membedakan antara prognosis dan kesembuhan alami (*natural history*) karena keduanya sangat berbeda. Kesembuhan alamiah merujuk

pada perkembangan penyakit dari *onset* dan tidak diobati sedangkan prognosis merujuk kepada kemungkinan hasil yang didapatkan dari pengobatan yang diberikan setelah diagnosis pada pasien ditetapkan. Biasanya meskipun tidak selalu, prognosis lebih baik dibandingkan dengan kesembuhan alamiah. Pada kenyataannya tidak didapatkan kesembuhan alamiah (secara harfiah) karena meskipun pada negara sedang berkembang, pasien yang telah didiagnosis dengan stroke biasanya akan mendapatkan pengobatan minimal atau tanpa pengobatan serta tidak dilaporkan mengenai prognosis penyakit ini.¹¹

Tabel 1: Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kematian dan jeleknya *outcome* sesudah stroke :¹¹

Gambaran demografis

- Peningkatan umur

Gambaran klinis

Umum

- Atrial fibrilasi
- Gagal jantung
- Serangan jantung iskemik
- Diabetes mellitus
- Panas
- Inkontinensia urine
- Riwayat stroke sebelumnya

Neurologis

- Penurunan tingkat kesadaran
- Gangguan motorik berat
- Gangguan proprioseptif
- Disfungsi visuospasial
- Gangguan kognitif
- *Total anterior circulation syndrome*
- Rendahnya skor ADL

Pemeriksaan sederhana

- Hiperglikemia
- Tingginya hematokrit
- Abnormalitas EKG

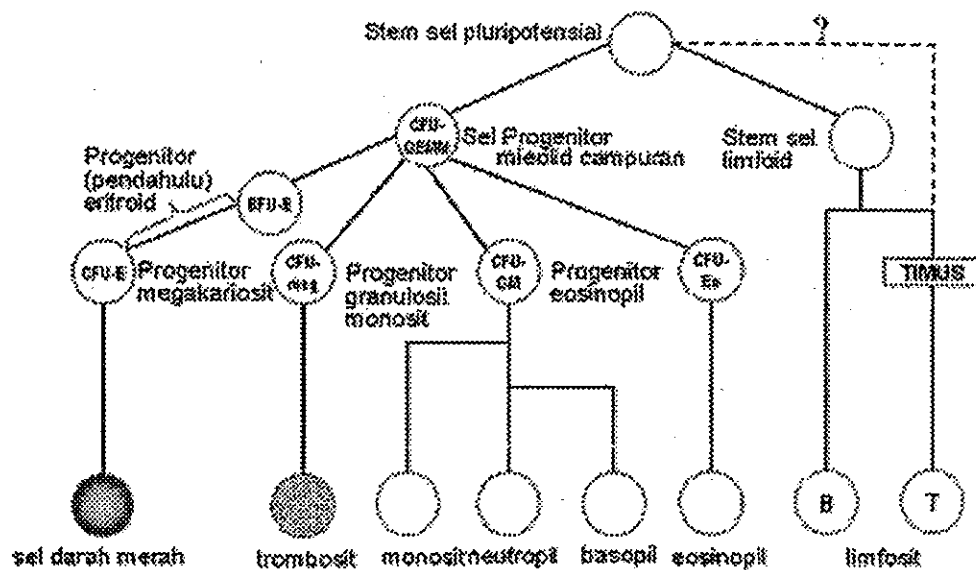
Pemeriksaan canggih (CT / MRI)

- Lesi yang besar
 - Adanya efek massa
 - Darah intraventrikular
 - Hidrocephalus
-

2.4. Patogenesis leukositosis pada stroke iskemik

2.4.1. Leukosit

Diduga sekarang bahwa sel asal umum (pluripotensial), setelah sejumlah pembelahan sel dan langkah diferensiasi, menjadi urutan sel progenitor untuk tiga jalur sel sumsum tulang utama : a. Eritroid; b. Granulosit dan Monositik; dan c. Megakariosit, sebagaimana sel asal limfoid. Walaupun penampilan sel asal pluripotensial mungkin serupa dengan limfosit kecil atau sedang, kehadirannya dapat ditunjukkan dengan tehnik kultur. Keberadaan sel progenitor terpisah untuk tiga garis sel tersebut juga telah diperlihatkan oleh tehnik biakan diluar tubuh (in-vitro). Prekursor mieloid yang paling dini dideteksi membentuk granulosit, eritroblas, monosit dan megakariosit dan diberi istilah CFU_{GEMM} (CFU = colony forming unit in culture medium). Progenitor yang lebih matang dan khusus dinamakan CFU_{GM} (granulosit dan monosit), CFU_{Eo} (eosinofil), CFU_e (eritroid) dan CFU_{meg} (megakariosit), BFU_e (burst forming unit, eritrosit) merupakan progenitor eritroid yang lebih dini daripada CFU_e. Sel asal (stem sel) juga memiliki kemampuan untuk memperbarui diri kembali, sehingga walaupun sumsum tulang adalah tempat utama produksi sel baru, jumlah sel keseluruhan tetap konstan pada keadaan seimbang dan normal. Akan tetapi, sel prekursor sanggup memberi respon terhadap berbagai rangsang dan pesan hormonal dengan meningkatnya satu atau lain garis sel bila kebutuhan meningkat.¹²



Gambar 1. Gambaran diagramatis sel asal sumsum tulang Hoffbrand AV, Petit JE. Color atlas of clinical Hematology. 2000

Tiga perempat dari sel-sel yang berinti di sumsum tulang memproduksi leukosit. Stem sell ini berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi granulosit (neutrophil, eosinofil dan basofil), monosit dan limfosit, yang bersama terdiri absolut hitung leukosit.¹²

Pematangan sel leukosit di sumsum tulang dan pelepasan ke sirkulasi dipengaruhi oleh berbagai faktor interleukin, faktor nekrosis tumor (TNF) dan beberapa komponen *complement*. Kira-kira 90% dari leukosit berada di penyimpanannya di sumsum tulang, 2 – 3% di sirkulasi dan 7 – 8% berlokasi di jaringan^{12,13}

Didalam sumsum tulang sel-sel digolongkan menjadi dua kelompok : satu kelompok adalah proses sintesa dan pematangan DNA, sedangkan kelompok yang lain pada fase penyimpanan yang menunggu pelepasan kedalam sirkulasi. Sel-sel yang dalam penyimpanan ini secara cepat dapat merespon berdasarkan kebutuhan

untuk meningkatkan leukosit sampai 2 – 3 kali lipat leukosit di sirkulasi dalam 4 – 5 jam.^{12,13}

Dalam sirkulasi, neutrofil di golongan kedalam dua *pool*. Satu *pool* di sirkulasi bebas dan yang kedua adalah *pool* di tepi dinding pembuluh darah. Ketika ada stimulasi oleh infeksi, inflamasi, obat atau toksin metabolik *pool* sel yang di tepi akan melepaskan diri ke dalam sirkulasi.^{12,13}

Setelah terjadi kematian sel, leukosit dilepaskan dalam sirkulasi dan jaringan, yang memerlukan waktu hanya beberapa jam (3 – 6 jam). Jenis leukosit yang dikerahkan pada peradangan akut ini adalah PMN (neutrofil) migrasi leukosit paling banyak terjadi pada 24 – 72 jam setelah onset iskemik kemudian menurun sampai hari ke 7.¹⁵ Perkiraan lama hidup leukosit adalah 11 – 16 hari, termasuk pematangan disumsum tulang dan penyimpanannya yang merupakan sebagian besar masa kehidupannya.¹³

Penyebab peningkatan jumlah leukosit pada dasarnya didasari oleh dua penyebab dasar yaitu :¹³

- a. Reaksi yang tepat dari sumsum tulang normal terhadap stimulasi eksternal [infeksi, inflamasi (nekrosis jaringan, infark, luka bakar, artritis), stress (over exercise, kejang, kecemasan, anastesi), obat (kortikosteroid, lithium, β agonis), trauma (splenektomi), anemia hemolitik, leukomoid maligna].
- b. Efek dari kelainan sumsum tulang primer (leukemia akut, leukemia kronis, kelainan mieloproliferatif)

2.4.2. *Reperfusion Injury*

Kembalinya perfusi darah ke jaringan otak yang iskemik penting untuk kembalinya fungsi normal otak. Akan tetapi kembalinya aliran darah dapat juga menimbulkan kerusakan otak yang lebih progresif, sehingga menimbulkan disfungsi jaringan dan infark lebih lanjut. *Reperfusion injury* ini disebabkan oleh banyak faktor tetapi tampaknya lebih banyak disebabkan oleh respon inflamasi, yaitu dengan kembalinya aliran darah beberapa proses inflamasi akan memperkuat lesi iskemik.^{7,9,14-17}

2.4.2.1 Peranan sitokin pada *reperfusion injury*

Sitokin adalah protein berberat molekul kecil (8 – 30.000) yang mempunyai berbagai aktifitas biologis, aktif pada konsentrasi yang kecil. Sitokin timbul sebagai reaksi primer terhadap stimulasi dari luar dan tidak ada pada hemostasis yang normal.^{14,15}

Sebagai konsekuensi langsung ketidak seimbangan ion dan akumulasi kalsium bebas yang timbul akibat lesi iskemik otak, maka dilepaskan asam amino bebas dan *pro inflammatory* lain hasil metabolisme lemak. Hal ini dipercaya meningkatkan, menimbulkan dan melepaskan kaskade sitokin *pro inflammatory*.⁹ Pada kaskade *pro inflammatory* yang pertama dikeluarkan adalah IL-1 dan TNF α , sitokin ini yang kemudian merangsang dikeluarkannya sitokin *pro inflammatory* yang lain (spt IL-6 dan IL-8), aktivasi dan infiltrasi dari leukosit dan memproduksi anti inflamasi sitokin (termasuk IL-4 dan IL-10 yang mungkin merupakan negatif feedback kaskade ini)^{9,14,15}

Sitokin *pro inflammatory* ini diproduksi oleh bermacam-macam sel (seperti sel neuron, mikroglia, astrosit dan leukosit), sitokin ini menyebabkan apoptosis sel SSP, diferensiasi dan proliferasi seperti pengaruh akibat infiltrasi oleh leukosit. Peningkatan kadar IL-1, TNF α , IL-6 dan IL-8 telah diamati pada iskemia SSP¹⁴⁻¹⁶ Konsentrasi IL-1 β mulai muncul setelah 1 – 3 jam maksimal pada 12 jam tetap ada sampai 5 hari dan konsentrasi TNF α mulai muncul setelah 3 – 6 jam maksimal pada 12 jam tetap ada sampai 5 hari.⁹

Beberapa bukti tidak langsung tentang keterlibatan interleukin pada iskemia SSP didapat dari sejumlah penelitian klinis yakni dengan dijumpai kadar IL-6 di cairan serebro spinal dan plasma sebagai faktor prediksi kembalinya fungsi pada pasien dan berkorelasi dengan ukuran infark.¹⁴

Bukti lain menunjukkan bahwa sitokin merupakan komponen kunci pada aktivasi dan pengerahan leukosit di SSP. IL-1, TNF α , IL-6 dan IL-8 telah diketahui mengaktifasi leukosit dan meningkatkan adesi pada leukosit (CD-18), endotel dan sel astrosit (ICAM-1).^{14,15-19}

2.4.2.2 Peranan leukosit dalam *reperfusion injury*

Masuknya leukosit ke otak yang mengalami iskemik dimulai dengan adesi ke endotel sampai di jaringan otak melalui beberapa tahap :

- a. Migrasi leukosit dari darah ke otak dimulai dengan interaksi leukosit-endotel dengan rolling yang diperantarai oleh P-selektin dan E-selektin pada permukaan endotel, dan L-selektin pada leukosit. Sejak aktivasi ini leukosit melekat pada tepi endotel melalui reseptor glikoprotein dinding

leukosit (disebut sebagai CD-18 atau β 2-integrin) dan ligand dari endotel, intracellular adhesion molecule (ICAM-1).^{9,14,15,17,20,22}

- b. Membran leukosit yang terdiri dari glikoprotein yang kompleks yang bertanggung jawab terhadap perlekatan ini disebut CD-18 (β 2-integrin). Komplek ini terdiri dari 3 heterodimers, ketiganya mempunyai unit beta yang sama (seringkali disebut sebagai CD-18) dan yang membedakan satu dengan lainnya adalah subunit α . Tiga subunit α ini dinamakan Leukocyte function antigen (LFA-1 atau CD-11a, ada pada semua leukosit), MAC-1 (CD-11b, ada pada kebanyakan PMN dan monosit), dan P150 (CD-11c, ada pada neutrophil dan monosit).^{9,14,15}
- c. Reseptor-reseptor yang sesuai untuk *CD-18 integrin complex* adalah golongan molekul adesi seperti *intracellular adhesion molecule (ICAM)*. ICAM-1 secara luas terdapat pada banyak sel dan berikatan dengan LFA-1 dan MAC-1, ICAM-2 hanya terdapat pada sel endotel dan leukosit dan hanya berikatan dengan LFA-1 saja. Tidak seperti ICAM-2 yang ada pada keadaan normal, ICAM-1 muncul dengan adanya induksi oleh sitokin peradangan seperti IL-1 dan TNF α . Seperti yang disampaikan didepan bahwa CD-18/ICAM-1 merangsang peningkatan adesi neutrophil setelah stroke.^{9,14,15}
- d. Leukosit tampak pada jaringan SSP yang mengalami iskemik telah dimengerti sebagai respon patofisiologi terhadap adanya lesi. Bukti yang baru menyatakan bahwa leukosit bisa juga secara langsung terlibat dalam patogenesis dan perluasan dari lesi SSP setelah perfusi ulang.⁴⁻¹⁴ Dua

mekanisme keterlibatan leukosit dalam *reperfusion injury* adalah pada tingkat sirkulasi menyumbat mikrosirkulasi dan mediator vasokonstriktor serta pada jaringan otak melepaskan enzim hidrolitik, lipid peroksidase dan pelepasan radikal bebas.¹⁷⁻¹⁹

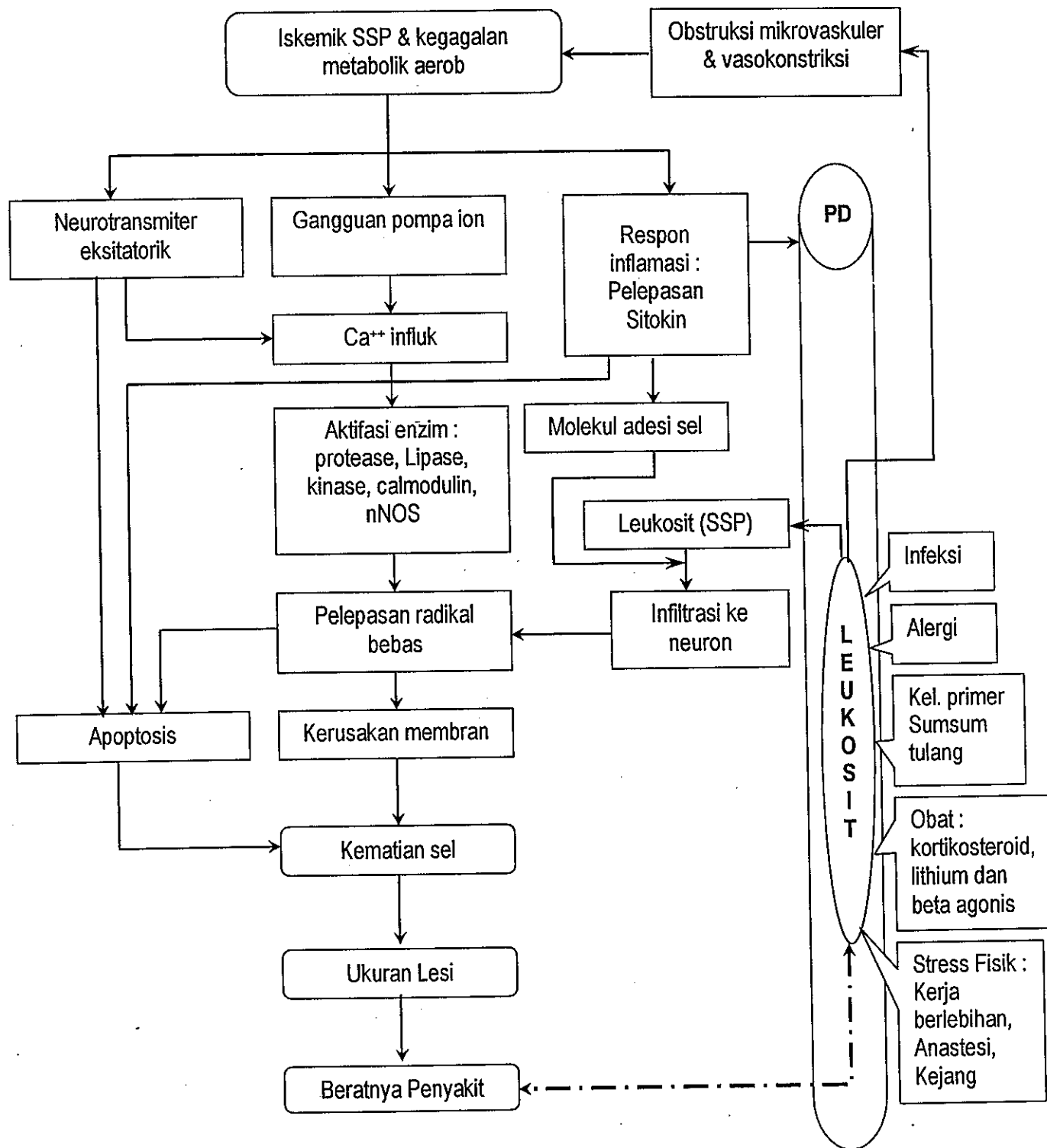
Dengan menggunakan antibodi spesifik monoklonal yang secara langsung menghalangi menempelnya leukosit ke reseptor, penyumbatan mikrosirkulasi dan infiltrasi dapat diturunkan. Pada penelitian hewan percobaan yang mengalami stroke yang diberikan antibodi yang mengikat molekul CD-18 leukosit atau ligand sel endotel yaitu ICAM-1 didapatkan adanya penurunan kerusakan akibat stroke.¹⁴ Akan tetapi pada penelitian yang lain pemberian enlimomab (anti ICAM-1) didapatkan hasil yang buruk yang mungkin karena timbulnya antibodi terhadap enlimomab tersebut.²³

Pengerahan leukosit ke jaringan otak pada pasien stroke iskemik akut merupakan salah satu hasil dari reaksi iskemik SSP, leukosit muncul setelah terjadi pelepasan sitokin pada daerah iskemik yang merangsang leukosit yang berada di *marginal pool* dan leukosit matur di sumsum tulang memasuki sirkulasi. Jenis leukosit yang dikerahkan pada peradangan akut ini adalah neutrofil. Leukosit itu sendiri dapat menimbulkan lesi yang lebih luas pada daerah iskemik dengan cara menyumbat mikrosirkulasi dan vasokonstriksi serta infiltrasi ke neuron kemudian melepaskan enzim hidrolitik, pelepasan radikal bebas dan lipid peroksidase.

2.5. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) merupakan pemeriksaan defisit neurologis pada pasien stroke, mempunyai sifat kuantitatif (skor 0 – 42), dan meliputi pemeriksaan : derajat kesadaran, gerakan mata konyugat horisontal, lapangan pandang, paresis wajah, kekuatan motorik, ataxia, sensorik, bahasa, disartria dan neglek. (selengkapnya lihat lampiran 1 dan batasan operasional).^{24,25} Untuk penggolongan secara klinis dapat digolongkan dengan batasan nilai > 25 sangat berat, nilai 16 sampai 25 berat, nilai 5 sampai 15 sedang dan nilai kurang dari 5 ringan.^{25,26}

II.6. Kerangka teori



Keterangan :
 Hubungan antar variabel yang diteliti = ← . . . →

2.7. Hipotesis penelitian

- Terjadi reaksi inflamasi pada stroke iskemik akut
- Pada reaksi inflamasi terjadi peningkatan jumlah leukosit

Jumlah leukosit darah tepi pasien stroke iskemik akut dapat dipergunakan sebagai indikator keluaran penyakitnya

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Kerangka konsep.

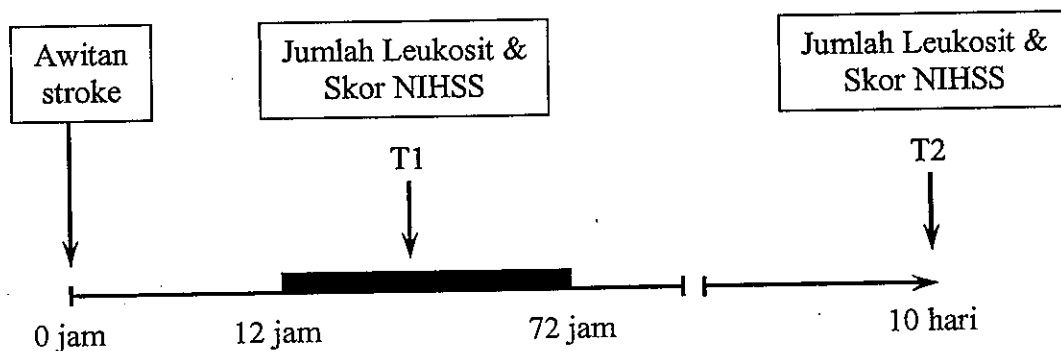


3.2. Identifikasi variabel

- Variabel tergantung : Skor NIHSS
- Variabel bebas : Jumlah leukosit darah tepi

3.3. Desain penelitian :

Penelitian ini merupakan study prognostik dengan desain kohort. Pengambilan data primer dari pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RS Dr.Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. mulai bulan September 2003 sampai selesai dengan semua sampel diperiksa yang meliputi kegiatan sebagai berikut : persiapan, pengumpulan data dan penyusunan laporan.



3.4. Populasi dan sampel

3.4.1. Populasi penelitian

Pasien stroke iskemik akut

3.4.2. Populasi terjangkau

Pasien stroke iskemik akut yang dirawat di instalasi rawat inap RS Dr. Kariadi Semarang.

3.4.3. Sampel penelitian

Sampel adalah pasien stroke iskemik akut yang dirawat di instalasi rawat inap RS Dr. Kariadi Semarang dengan kriteria sebagai berikut :

3.4.3.1. Kriteria inklusi :

- a. Pasien stroke iskemik akut dengan onset < 72 jam yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RS Dr.Kariadi Semarang.
- b. Pasien / keluarga setuju sebagai peserta penelitian.

3.4.3.2. Kriteria eksklusi :

- a. Tidak dilakukan CT scan
- b. Ditemukan adanya fokus infeksi
- c. Riwayat demam sebelum onset
- d. Riwayat kelainan darah
- e. Riwayat pemakaian obat kortikosteroid
- f. Riwayat kejang
- g. Riwayat alergi
- h. Penderita stroke campuran : infark dan hemoragik
- i. Stroke ulang
- j. Dehidrasi

3.4.3. Cara Pengambilan sampling :

Metode *consecutif sampling*, pasien yang memenuhi syarat dipergunakan sebagai subyek, pengambilan subyek dilakukan sampai jumlah sampel terpenuhi.

3.5. Besar sampel ²⁷

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \times PQ}{d^2}$$

N : besar sampel

$Z_{1-\alpha/2}$: tingkat kepercayaan (90%) = 1,65

P : perkiraan proporsi populasi (0,5)

Q : $1 - P = 1 - 0,5 = 0,5$

d : persentase point asumsi dari nilai yang sebenarnya (10%)

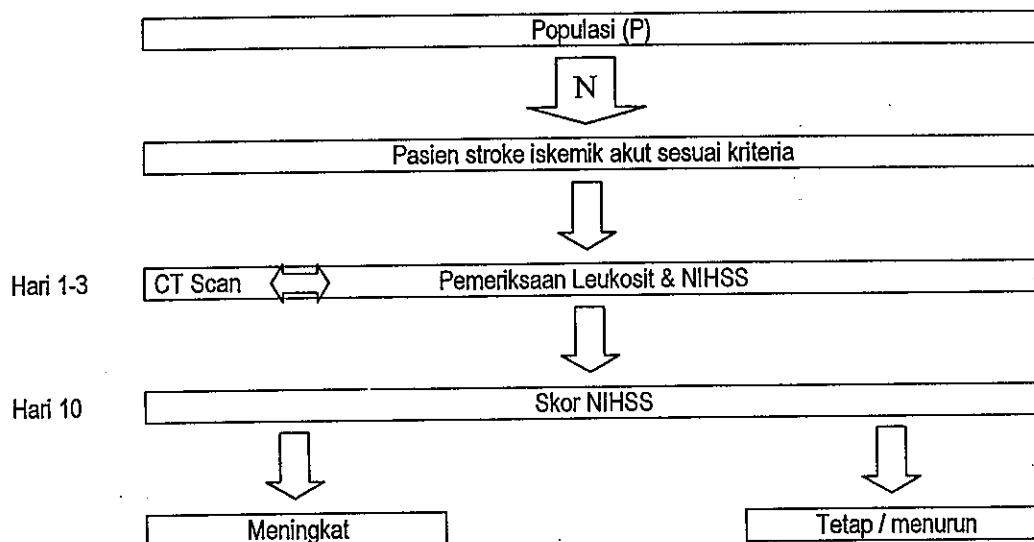
N = 68 + 10% = 75

3.6. Cara pengambilan data.

Dilaksanakan pemeriksaan jumlah leukosit darah tepi (vena) pada pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria penelitian pada jam ke 12 – 72 jam dari onset dengan menggunakan *Autoanalizer hematologi Coulter T 540* defisit neurologisnya dengan penilaian National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), pemeriksaan CT Scan dilakukan untuk membuktikan diagnosis stroke iskemik, Pasien dikelola sesuai dengan protap (asam asetil salisilat 2 X 160 mg/hari, pentoxifillin 15 mg/BB/hari dan piracetam 4 X 3 gram/hari 5 hari pertama selanjutnya 4 X 1.200 mg/hari), pada hari ke 10 perawatan dilakukan pemeriksaan ulang jumlah leukosit dan skor NIHSS.

Pasien yang pulang dari perawatan sebelum hari ke 10 dan mengalami komplikasi infeksi selama penelitian dikeluarkan dari penelitian.

3.7. Alur kerja



3.8. Batasan operasional dan variabel :

No	Variabel	Batasan operasional	Instrumen	Kategori
1.	Stroke iskemik akut	Tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global), dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskuler dan sudah dilakukan CT Scan dengan hasil terdapat area hipodens pada parenchym otak	CT Scan	Ya, tidak
2.	Jumlah Leukosit	Jumlah leukosit tiap mm ³ . Penghitungan pada darah vena dengan menggunakan mesin dalam interval 50	Autoanalyzer hematologi Coulter T 540	Data interval
3.	NIHSS	Skor yang dipergunakan untuk mengukur derajat defisit neurologis terdiri dari 13 item (lihat lampiran) hasil penilaian antara 0 – 42	Kuesener	Data interval
4.	Derajat kesadaran	Penilaian umum reaksi pasien terhadap stimulus pemeriksa saat pertama kali diperiksa. 0=sadar penuh, 1=somnolen, 2=stupor, 3=koma	Kuesener	0, 1, 2, 3
5.	Menjawab pertanyaan	Menjawab dua pertanyaan. 0=menjawab benar kedua pertanyaan, 1= menjawab benar satu pertanyaan, 2=kedua jawaban salah	Kuesener	0, 1, 2
6.	Mengikuti perintah	Melakukan dua perintah. 0=melaksanakan dengan benar kedua perintah, 1= melaksanakan dengan benar satu perintah, 2=kedua perintah salah	Kuesener	0, 1, 2
7.	Gerakan mata konyugat horisontal	Kemampuan mata bergerak secara horisontal saat istirahat dan pada saat bergerak, pasien disuruh melirik ke kiri atau kanan, 0=normal, 1=gerakan abnormal hanya pada satu mata, 2=deviasi konyugat yang kuat atau paresis konyugat total pada kedua mata	Kuesener	0, 1, 2

8.	Lapangan pandang pada tes konfrontasi	Luas lapangan pandang, menghitung jari pada semua kuadran tiap mata dites tersendiri, 0=tidak ada gangguan, 1=hemianopsi parsial, 2=hemianopsia total, 3=hemianopsia bilateral termasuk buta kortikal	Kuesener	0, 1, 2, 3
9.	Paresis wajah	Pasien diperiksa dengan melihat wajah pasien dan tidak adanya gerakan muka spontan, pergerakan wajah yang dievaluasi adalah gerakan volunter dengan menyuruh meringis atau tersenyum untuk menggerakkan garis nasolabial pada pasien dengan penurunan kesadaran dilakukan respon nyeri, 0=normal, 1=paresis ringan, 2=paresis parsial, 3=paresis total	Kuesener	0, 1, 2, 3
10.	Motorik lengan	Menggerakkan dan menahan lengan pada posisi 90° (duduk) 45° (berbaring) selama 10 detik, 0=tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat kedua lengannya selama 10 detik, 1=lengan menyimpang kebawah sebelum 10 detik, 2=lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh, 3=tidak dapat melawan grafitasi, 4=tidak ada gerakan, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 3, 4, 9
11.	Motorik tungkai	Menggerakkan dan menahan lengan pada posisi 30° (berbaring) selama 5 detik, 0=tidak ada simpangan bila pasien disuruh mengangkat kedua tungkainya selama 5 detik, 1=tungkai menyimpang kebawah sebelum 5 detik, 2=tungkai terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh, 3=tidak dapat melawan grafitasi, 4=tidak ada gerakan, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 3, 4, 9
12.	Ataksia anggota badan	Dilakukan pemeriksaan telunjuk hidung dan tumit lutut, 0=dapat melakukan secara benar, 1=dapat melaksanakan satu dari dua dengan baik, 2=pasien tidak dapat melaksanakan keduanya dengan baik gerakan tidak akurat atau canggung atau buruk, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 9
13.	Sensorik	Pemeriksaan tusukan jarum pada bagian proksimal keempat anggota gerak dan mengamati reaksi yang dirasakan, 0=tidak didapatkan defisit sensoris, 1=kehilangan sebagian, 2=defisit berat	Kuesener	0, 1, 2
14.	Bahasa terbaik	Mengidentifikasi benda dan membaca kalimat, 0=tidak ada afasia, 1=afasia ringan – sedang, 2=afasia berat, 3=diam saja	Kuesener	0, 1, 2, 3
15.	Disartria	Membaca dan mengucapkan kata-kata yang ada pada lembaran, 0=artikulasi normal, 1=disartria ringan – sedang, 2=disartria berat, 9=tidak dapat diperiksa	Kuesener	0, 1, 2, 9
16.	Neglect/tidak ada atensi	Diberikan rangsangan sensori dan visual yang kontinyu dari satu sisi, 0=tidak ada, 1=parsial, 2=total	Kuesener	0, 1, 2

3.9. Analisis data

Data yang diperoleh dilakukan cleaning, koding dan ditabulasi serta dianalisa dengan menggunakan SPSS for Windows 10.0.^{28,29}

Analisa data meliputi analisa diskriptif dan analisa untuk menguji hipotesis.

3.9.1. Analisis diskriptif

Analisa diskriptif dilakukan pada variabel yang akan dinilai baik distribusi data (mean dan standart deviasi) dan normalitas data bagi data yang akan dianalisa secara parametrik.

3.9.2. Uji hipotesis

3.9.2.1. Perubahan jumlah leukosit fase akut

Tes Wilcoxon (non parametrik) antara jumlah leukosit awal dengan jumlah leukosit hari ke 10.

3.9.2.2. Leukosit sebagai indikator keluaran dengan pengukuran skor NIHSS

Uji Sperman's rho (non parametrik) antara jumlah leukosit awal dengan : NIHSS T1, NIHSS T2 dan selisih NIHSS T2 - T1.

3.9.2.3. Leukosit sebagai indikator keluaran dengan pengukuran skor NIHSS

secara klinis

Uji Sperman's rho (non parametrik) antara jumlah leukosit awal dengan : NIHSS T1, NIHSS T2 dan selisih NIHSS T2 - T1 tetapi nilai-nilai NIHSS diubah menjadi bentuk klinis

3.9.2.4. Jumlah leukosit dengan keluaran memburuk

Untuk mengetahui batasan jumlah leukosit dengan keluaran yang memburuk dilakukan perhitungan sensitifitas pada suatu jumlah leukosit yang selanjutnya digambarkan dalam kurva ROC hingga didapatkan sensitifitas yang dapat diterima ($\pm 80\%$), serta nilai *Relative Risk* dihitung pada jumlah leukosit yang sensitifitasnya diterima.

BAB 4

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil penelitian

4.1.1. Gambaran umum

Penelitian ini melibatkan 75 pasien stroke iskemik yang dirawat di RS Dr.Kariadi Semarang, enam pasien *drop out* meliputi 4 pasien pulang sebelum hari ke 10 & 2 pasien mengalami infeksi. Dari 69 pasien yang diamati didapatkan 2 pasien meninggal dalam perawatan.

Berdasarkan jenis kelamin didapatkan 39 pasien laki-laki (58,2%) dan 28 pasien wanita (41,8%) dengan gambaran umum sebagai berikut

Tabel 2. Gambaran umum pasien

	Rata-rata	SD	Nilai Normal
Umur (Tahun)	61,3	10,35	
Sistolik (mmHg)	158,4	22,67	< 120
Diastolik (mmHg)	91,6	13,44	< 80
Suhu (⁰ C)	37,1	0,36	< 37
Haemoglobin (gr%)	13,0	1,55	11,5 – 17,5
Hematokrit (%)	40,0	4,65	36 – 52
Gula Darah (mg/dl)	145,1	55,93	< 110
Kolesterol total (mg/dl)	217,0	61,96	< 200
Trigliserid (mg/dl)	146,6	69,09	< 200
Jumlah leukosit T1 (/mm ³)	8.623,1	785,35	4.000 – 11.000
Jumlah leukosit T2 (/mm ³)	8.466,4	722,76	4.000 – 11.000
Skor NIHSS T1	18,1	7,68	
Skor NIHSS T2	16,6	8,83	

Keterangan :

T1 = data pertama (jam ke 12 – 72 onset)

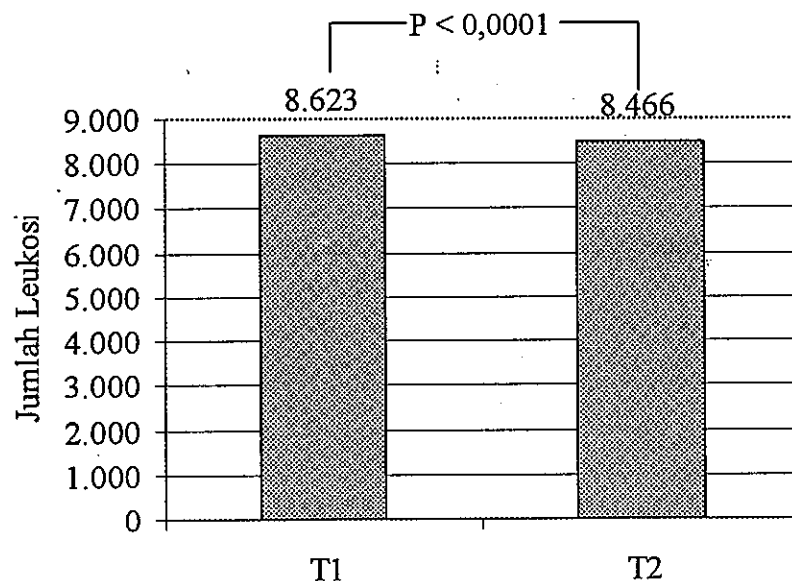
T2 = data kedua (hari ke 10 onset)

4.1.2. Data analisis

Data yang akan dianalisis meliputi jumlah leukosit T1, jumlah leukosit T2, skor NIHSS T1, skor NIHSS T2, skor NIHSS secara klinis T1 dan skor NIHSS secara klinis T2. Hasil pemeriksaan uji statistik sebelum analisa diperoleh data berdistribusi tidak normal (uji Kolmogorov Smirnov $p < 0,05$) dan uji levene menunjukkan varian tidak homogen ($p < 0,05$) sehingga analisis data menggunakan uji non parametrik.

4.1.2.1. Perbedaan antara jumlah leukosit fase akut dan sesudahnya.

Hasil uji beda antara jumlah leukosit fase akut $8.623 \pm 785 /\text{mm}^3$ dan jumlah leukosit sesudahnya $8.466 \pm 722 /\text{mm}^3$ didapatkan hasil berbeda sangat signifikan dengan $p < 0,001$. Hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang amat bermakna antara rata-rata jumlah awal dan sesudahnya



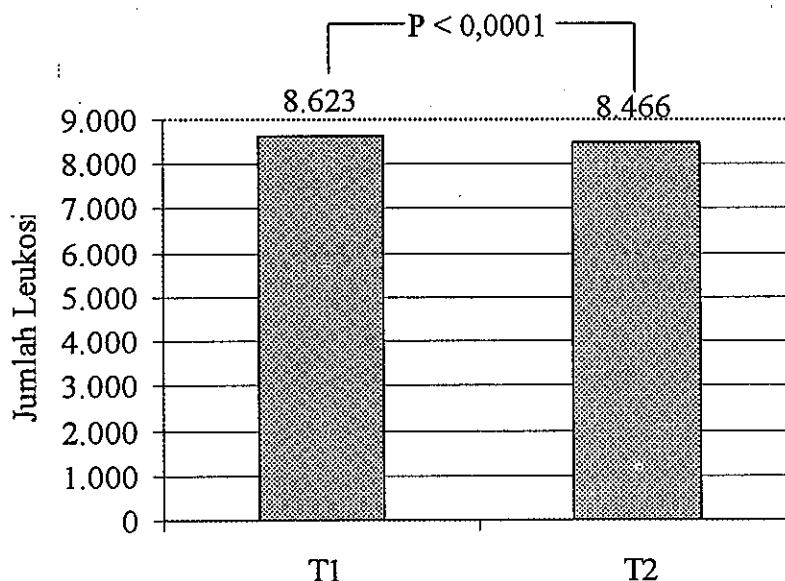
Gambar 2 : Jumlah leukosit T1 (12 – 72 jam onset) dan T2 (10 hari onset)

4.1.2. Data analisis

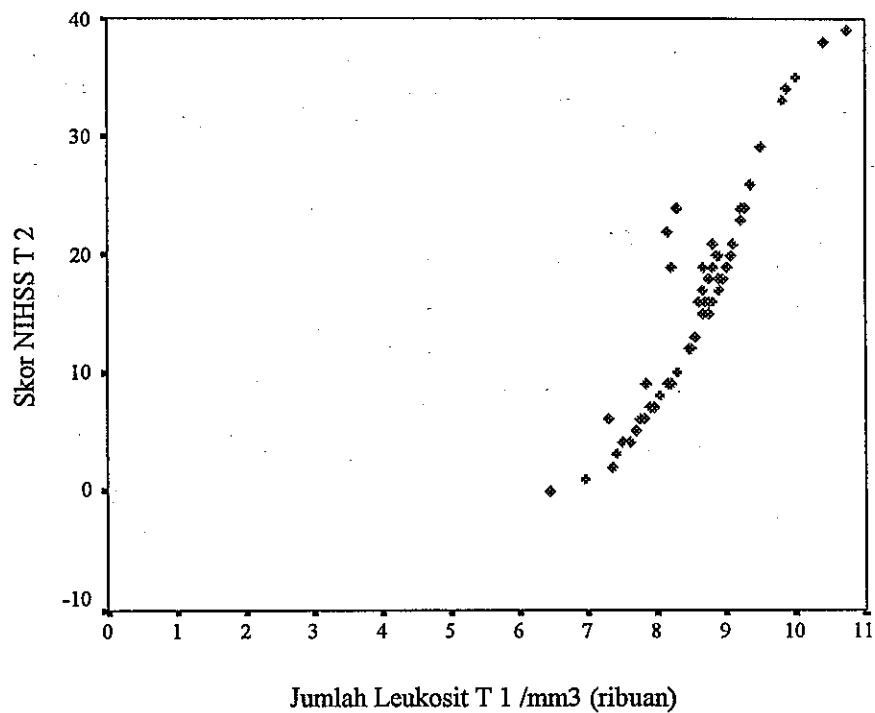
Data yang akan dianalisis meliputi jumlah leukosit T1, jumlah leukosit T2, skor NIHSS T1, skor NIHSS T2, skor NIHSS secara klinis T1 dan skor NIHSS secara klinis T2. Hasil pemeriksaan uji statistik sebelum analisa diperoleh data berdistribusi tidak normal (uji Kolmogorov Smirnov $p < 0,05$) dan uji levene menunjukkan varian tidak homogen ($p < 0,05$) sehingga analisis data menggunakan uji non parametrik.

4.1.2.1. Perbedaan antara jumlah leukosit fase akut dan sesudahnya.

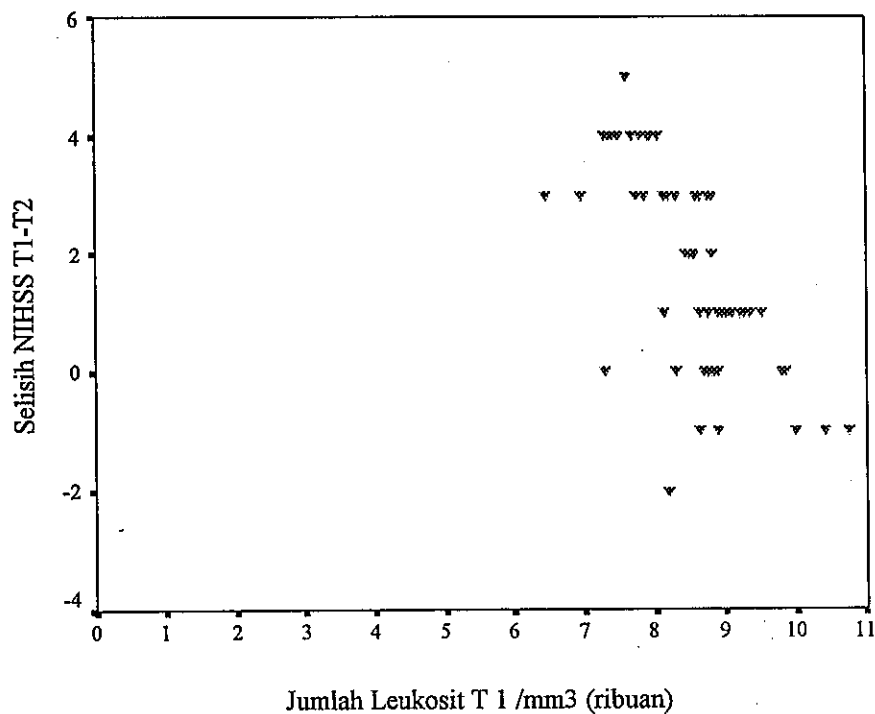
Hasil uji beda antara jumlah leukosit fase akut $8.623 \pm 785 /\text{mm}^3$ dan jumlah leukosit sesudahnya $8.466 \pm 722 /\text{mm}^3$ didapatkan hasil berbeda sangat signifikan dengan $p < 0,001$. Hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang amat bermakna antara rata-rata jumlah awal dan sesudahnya



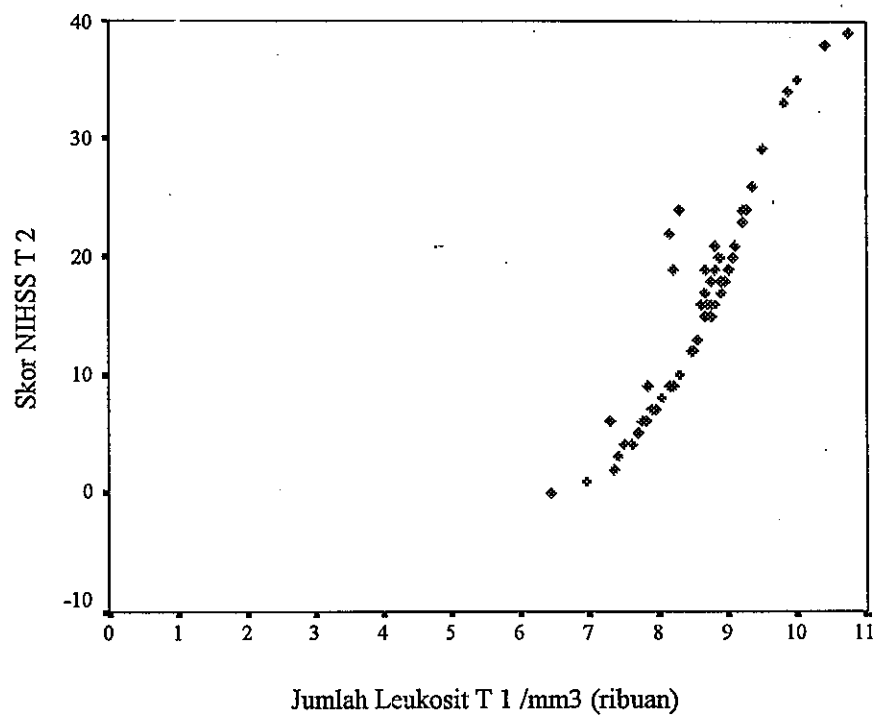
Gambar 2 : Jumlah leukosit T1 (12 – 72 jam onset) dan T2 (10 hari onset)



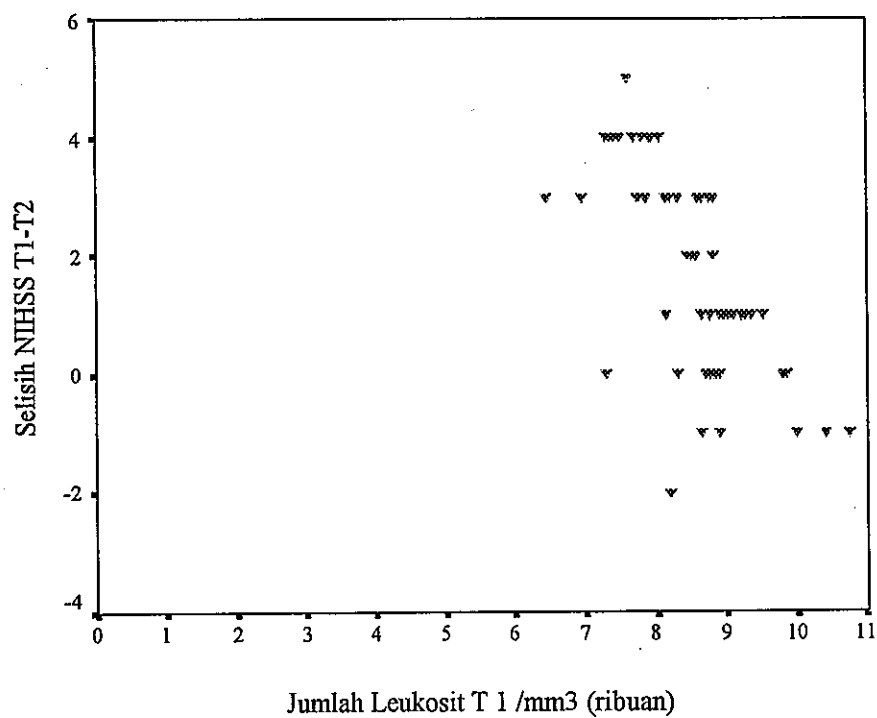
Gambar 4 : Hubungan jumlah leukosit awal dan skor NIHSS T2 (10 hari onset)



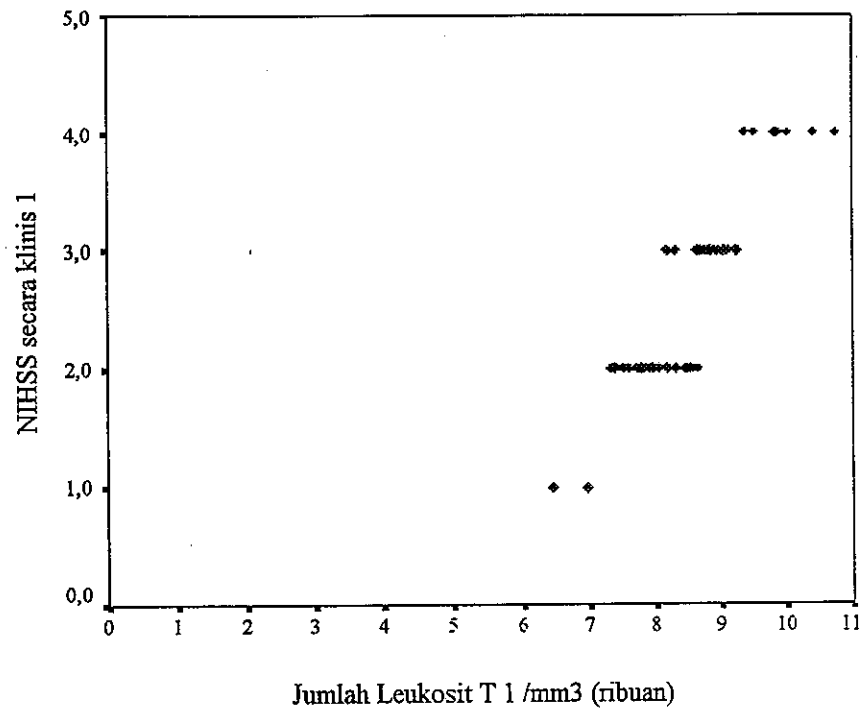
Gambar 5 : Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor NIHSS T1-T2 (12 - 72 jam onset - 10 hari onset)



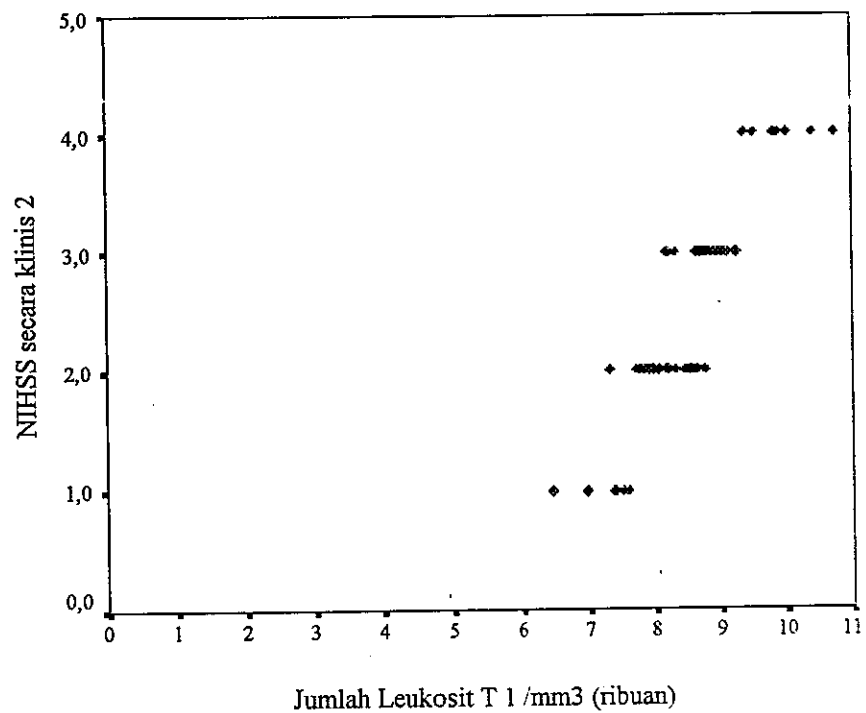
Gambar 4 : Hubungan jumlah leukosit awal dan skor NIHSS T2 (10 hari onset)



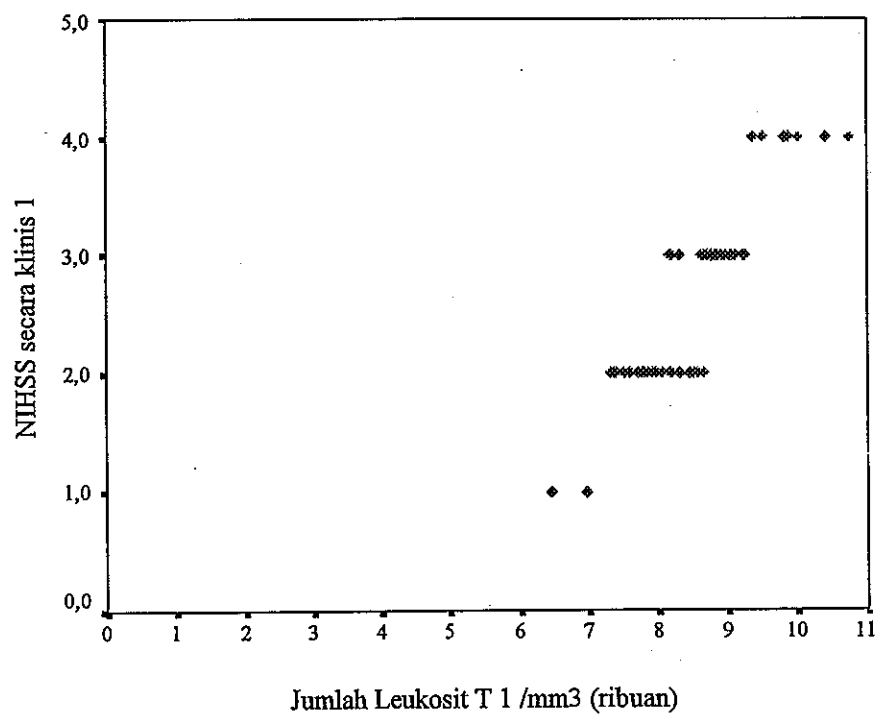
Gambar 5 : Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor NIHSS T1-T2 (12 – 72 jam onset - 10 hari onset)



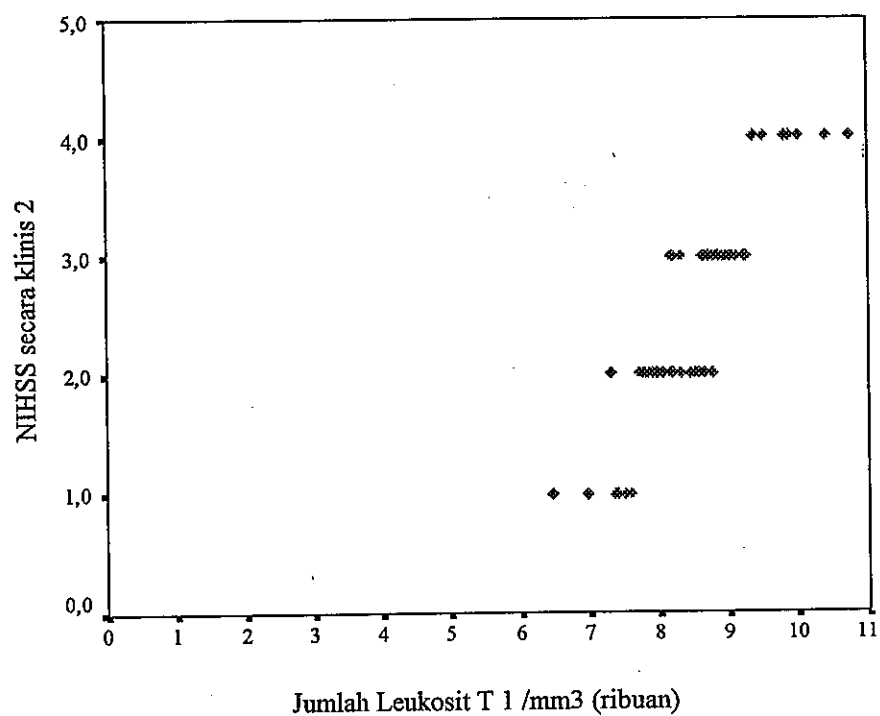
Gambar 6 : Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor klinis NIHSS T1 (12 – 72 jam onset)



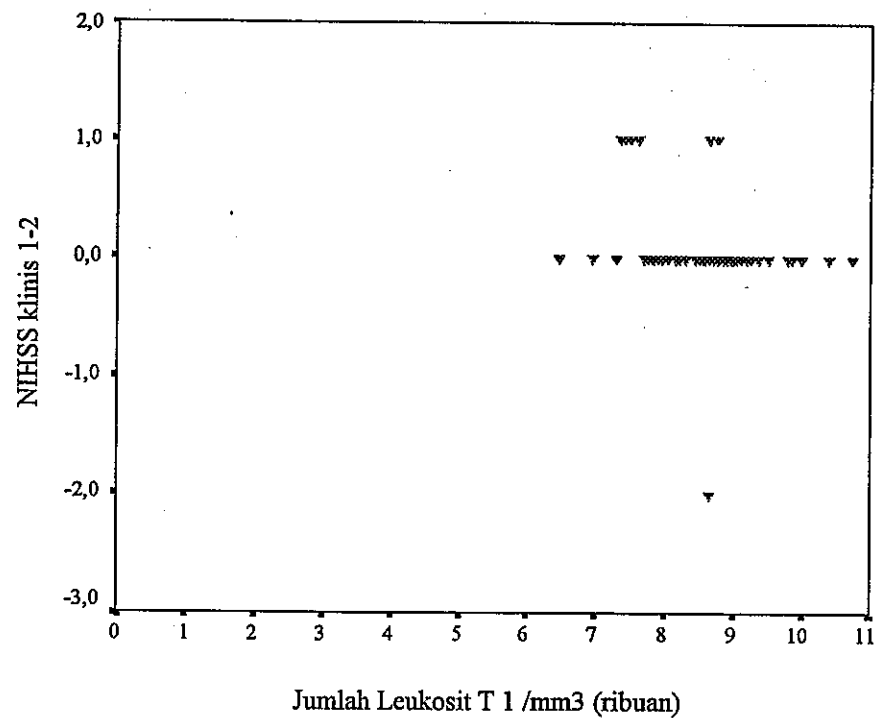
Gambar 7 : Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor klinis NIHSS T2 (10 hari onset)



Gambar 6 : Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor klinis NIHSS T1 (12 – 72 jam onset)



Gambar 7 : Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor klinis NIHSS T2 (10 hari onset)



Gambar 8 : Hubungan jumlah leukosit awal dan selisih skor klinis NIHSS T1-T2 (12 – 72 jam onset - 10 hari onset)

Dari hasil analisis diatas didapatkan bahwa jumlah leukosit 12 – 72 jam pertama pasien stroke iskemik berhubungan kuat (korelasi lebih dari 0,5) dengan skor NIHSS klinis awal, skor NIHSS klinis hari ke 10 dan berkorelasi lemah secara terbalik (nilai korelasi negatif kurang dari 0,5) dengan selisih skor NIHSS klinis awal dan hari ke 10

4.1.2.4. Jumlah leukosit dengan keluaran memburuk. Dari ROC (Receiver Operator Curve) yang ada, didapatkan luas area dibawah kurva adalah 0,724 dimana hal ini berarti jumlah leukosit dapat dipergunakan sebagai prediktor yang cukup baik terhadap keluaran stroke iskemik (luas area dibawah kurva $\geq 0,7$) hasil uji menunjukkan pada jumlah leukosit

8.625 /mm³ terjadi perburukan keluarannya dengan sensitifitas 83,3%, dengan risiko relatif = 3,171 (CI 95%, 0,392 – 25,636).

Tabel 5. Resume Resiko Relatif pemburukan keluaran dan jumlah leukosit darah tepi

Jumlah Leukosit /mm ³	Risiko Relatif
8.200	0,878
8.400	2,444
8.650	3,171

4.1.2.5. Pasien meninggal. Skor NIHSS merupakan sistim skoring untuk menilai beratnya penyakit stroke iskemik tidak mencantumkan nilai untuk keadaan meninggal sehingga pada pasien meninggal yang merupakan prognosis terburuk kami laporkan tersendiri. Jumlah pasien yang meninggal 2 orang, jumlah leukosit rata-rata 11.200 /mm³ dengan NIHSS 35,5 dan meninggal pada hari ke 3 dan ke 5

4.2. Pembahasan

4.2.1. Gambaran umum

Gambaran umum pasien pada penelitian ini menunjukkan gambaran klinis sebagaimana umumnya pasien stroke iskemik, terlihat adanya gambaran beberapa faktor risiko stroke mempunyai nilai yang berisiko, sehingga diharapkan hasil pengolahan data dapat dipergunakan untuk keperluan klinis.

4.2.2. Data analitik.

4.2.2.1. Perbedaan antara jumlah leukosit fase akut dan sesudahnya.

Hasil uji *Wilcoxon* antara jumlah leukosit fase akut dan sesudahnya sangat

signifikan, menunjukkan bahwa ada perbedaan yang amat bermakna antara rata-rata jumlah awal dan sesudahnya. Perbedaan tersebut terjadi karena pada fase akut terjadi reaksi inflamasi pengerahan leukosit yang dipengaruhi oleh sitokin TNF α dan IL-1 (sitokin proinflamasi) yang diproduksi oleh sel-sel yang mengalami iskemik (neuron, astrosit, mikroglia dan sel endotel).^{9,14,15} Selanjutnya menyebabkan terjadinya mobilisasi leukosit di pool marginal & leukosit matur disumsum tulang,^{12,13} menuju ke tempat iskemik seperti penelitian yang dilakukan pengamatan langsung pada otak tikus setelah dilakukan oklusi arteri serebri media.³⁰ Sesudah masa akut terlewati reaksi inflamasi berangsur menghilang ditandai dengan penurunan kadar sitokin proinflamasi yang diproduksi.¹⁴⁻¹⁵

4.2.2. Hubungan jumlah leukosit awal dengan skor NIHSS dan skor NIHSS secara klinis. Didapatkan signifikansi yang sangat berarti antara jumlah leukosit awal dengan skor NIHSS awal, skor NIHSS hari ke 10, dan perbedaan skor NIHSS awal - hari ke 10, maka dapat disimpulkan bahwa jumlah leukosit awal dapat dipergunakan untuk meramalkan skor NIHSS yang didapat. Hasil ini sesuai dengan patofisiologi stroke akut yang secara selular didapatkan suatu reaksi radang dengan dikeluarkannya sitokin proinflamasi IL-1 dan TNF α . Semakin berat infark yang terjadi semakin banyak jumlah leukosit yang dikerahkan sesuai dengan penelitian yang menunjukkan bahwa pada TIA tidak didapatkan akumulasi leukosit diotak sedang pada infark ada banyak leukosit diotak,⁴ sehingga pada

jumlah leukosit yang tinggi maka defisit neurologis yang didapatkan semakin berat. Leukosit bisa memperburuk keluaran dengan jalan jumlah leukosit terlalu banyak akan diproduksi radikal bebas dan zat toksik berlebih, yang akan mengakibatkan memperburuk keluarannya.^{4,18,19}

Perubahan skor NIHSS awal - hari ke 10 yang didapat menggambarkan perubahan derajat beratnya stroke iskemik yang diderita pasien, pada penilaian pasien dengan skor NIHSS dan skoring NIHSS menjadi kategori klinis didapat hasil yang bermakna, tetapi dengan tingkat signifikansi yang berbeda hal ini dikarenakan perbedaan gradasi skoring pada NIHSS (rentang 0 – 42) dengan gradasi skoring secara klinis (rentang ringan, sedang, berat dan berat sekali), sehingga bila perubahan yang terjadi pada pasien kecil dapat terdeteksi dengan skoring NIHSS lebih mudah mendeteksi dibandingkan skoring secara klinis.

4.2.2.3. Jumlah leukosit dengan keluaran memburuk. Jumlah leukosit $8.650 /\text{mm}^3$ pada pasien stroke iskemik akut merupakan batas didaptkannya keluaran skor NIHSS memburuk dibanding skor awal, dengan RR = 3,171 kali. Yang menarik dari jumlah ini adalah masih dalam rentang nilai normal (range 4.000 – 11.000)^{12,15} sehingga klinisi harus mewaspadaai nilai ini dan tidak menganggapnya sebagai hal yang biasa saja. Jumlah leukosit dengan keluaran memburuk masih dalam batas nilai normal tersebut mungkin terjadi mengingat luas daerah yang mengalami lesi iskemik tidak cukup besar untuk menimbulkan reaksi radang umum yang hebat, tetapi sudah menyebabkan perburukan

keluarannya mengingat otak yang mengalami reaksi radang merupakan organ yang amat vital. Penggunaan pentoxifillin sebagai pengobatan standar pada penelitian ini yang dipergunakan sebagai hemorheologik juga mempunyai efek anti TNF sehingga dapat menekan reaksi radang yang terjadi.¹¹ Leukosit yang terkerahkan melalui reaksi radang terkumpul di daerah yang mengalami iskemik sehingga leukosit darah tepi berjumlah rendah atau normal.^{21,30}

Dengan diketahuinya jumlah leukosit yang menyebabkan keluaran buruk, dan dengan diketahuinya leukosit bisa menyebabkan pemburukan keluaran melalui penyumbatan mikrosirkulasi dan vasokonstriksi serta infiltrasi ke neuron kemudian melepaskan enzim hidrolitik, pelepasan radikal bebas dan lipid peroksidase, penulis berpendapat terapi stroke iskemik akut dengan jumlah leukosit lebih dari $8.650 /\text{mm}^3$ yang memanipulir leukosit dan akibatnya, seperti pemberian anti adesi anti ICAM-1, anti oksidan dan terapi anti trombosis merupakan suatu hal yang amat perlu. Meskipun pada penelitian penelitian yang lain pemberian enlimomab (suatu anti ICAM-1) didapatkan hasil yang buruk yang mungkin karena timbulnya antibodi terhadap enlimomab tersebut,²³ mengingat sifat sitokin yang berbeda pada kadar yang berbeda.⁹

4.2.2.4. Pasien meninggal. Dengan tidak bisa dinilainya pasien yang meninggal dengan Skor NIHSS yang merupakan sistim skoring untuk menilai beratnya penyakit stroke iskemik, dan jumlah leukosit rata-rata pasien meninggal diatas batas jumlah leukosit yang menurunkan nilai

keluarannya maka memperkuat dugaan peneliti bahwa jumlah leukosit yang lebih tinggi dari $8.650 /\text{mm}^3$ akan lebih memperburuk keluaran.

4.3. Keterbatasan

Untuk menyingkirkan pengaruh peningkatan jumlah leukosit yang tidak disebabkan oleh stroke iskemik pada penelitian ini amat sulit mengingat pemeriksaan yang digunakan sederhana & sterilitas perawatan yang masih memungkinkan infeksi (adanya infeksi nosokomial) serta infeksi ringan yang kadang dianggap biasa oleh pasien dan keluarganya sehingga jumlah leukosit yang muncul bisa saja lebih besar dari nilai sebenarnya

Kriteria inklusi pasien dengan waktu masuk lebih dari 12 jam menghilangkan pasien yang mempunyai derajat klinis berat dan meninggal dalam kurun waktu tersebut sehingga kesimpulan yang didapatkan tidak bisa dipergunakan pada pasien dengan pengambilan pemeriksaan leukosit kurang dari 12 jam.

Pada penelitian prognosis, kematian merupakan risiko yang paling berat, skor dalam NIHSS untuk pasien yang meninggal tidak ada, sehingga dalam pengolahan datanya tidak bisa diolah secara bersama-sama dengan data pasien yang hidup.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan.

5.1.1. Terdapat peningkatan jumlah leukosit pada pasien stroke iskemik akut dibandingkan sesudah fase akut

5.1.2. Jumlah leukosit darah tepi pasien stroke iskemik akut pada jam ke 12 – 72 onset merupakan prediktor terhadap :

- Skor NIHSS pada jam ke 12 – 72 onset
- Skor NIHSS pada 10 hari onset
- Selisih skor NIHSS antara jam ke 12 – 72 onset sampai 10 hari onset
- Skor klinis NIHSS pada jam ke 12 – 72 onset
- Skor klinis NIHSS pada 10 hari onset
- Selisih skor klinis NIHSS antara jam ke 12 – 72 onset sampai 10 hari onset

5.1.3. Jumlah leukosit darah tepi pasien stroke iskemik akut pada jam ke 12 – 72 onset $\geq 8.650 /\text{mm}^3$ mengisyaratkan pemburukan keluaran hari ke 10 onset dengan RR 3,171.

5.2. Saran

5.2.1. Para klinisi terutama yang berada ditempat dengan sarana kesehatan yang terbatas hendaknya mewaspadai terjadinya keluaran yang buruk pada pasien stroke iskemik akut dengan jumlah leukosit $\geq 8.650 /\text{mm}^3$.

5.2.2. Pada pasien stroke iskemik akut dengan jumlah leukosit lebih dari 8.650 /mm³ perlu diberikan penjelasan kepada keluarga pasien tentang kemungkinan prognosis pasien yang memburuk.

DAFTAR PUSTAKA

1. Scott S. Comprehensive Stroke Program at University of Florida. Health Acute Stroke Therapy With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. Available from: URL: <http://www.dcmsonline.org/jax-medicine/1998journals/november98/tpa.htm> (diakses tanggal 19/03/2002)
2. Chamberlin S., Activase (rTPA) and Acute Ischemic Stroke. Available from: URL: <http://www.seaox.com/lz/lz16-a.html> (diakses tanggal 19/03/2002)
3. Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2001; 821-924
4. Fujinuma K, Sakai F, Iizuka T, et al. In¹¹¹ labeled leukocyte brain SPECT imaging in acute ischemic stroke in man. Clin Neurol, 37: 1997;13-20
5. Hadinoto S., Pengelolaan stroke. Dalam Seminar Nasional Kesehatan. Semarang. 1999; 14-15
6. Budiarto G. Pathophysiology of Ischemic Stroke, proceeding of Simposium update on stroke management Jakarta 2001
7. Widjaja D. Perkembangan mutakhir manajemen stroke iskemik. proceeding of Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan. Surabaya; 2002
8. Kelompok studi serebrovaskuler & neurogeriatri Perdossi. Konsensus nasional pengelolaan stroke di Indonesia. Jakarta, 1999;3-4.
9. Feierstein GZ, Peters EE, Wang X. Inflammation and stroke : Benefits or harm. In: Chan PH, editor. Cerebrovascular Disease. Cambridge: Cambridge University Press; 2002; 213-25
10. Gilroy J, Basic Neurology 3rd ed. New York: McGraw Hill; 2000. p. 225-77
11. Warlow CP, Dennis MS, Gijn JV, et al. Stroke a Practical Guide to Management. 1st ed. Hongkong, Excel Typesetter Co. 1996;10;362 - 71
12. Hoffbrand AV, Petit JE. Alih bahasa Darmawan I. Essential haematology. 2nd ed, Jakarta, EGC. 2000; 1-8
13. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: Basics of Clinical Assessment. Available from: URL: <http://www.aafp.org/afp/20001101/2053.html> (diakses tanggal 02/02/2002)

14. Clark W. Reperfusion Injury in Stroke. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/neuro/topic602.htm> (diakses tanggal 13/1/2002)
15. Gusev E, Skvortsova V I. Brain Ischemia. 1st ed. New York: Kluwer Academic. 2003;115-39
16. Suroto. Peran sitokin IL-1 beta, TNF alfa, IL-8, IL-4 dan TGF beta 1 pada stroke iskemik : Suatu pendekatan imunopatobiologi (disertasi). Surabaya:Universitas Aillangga; 2001.
17. Suroto. Berbagai Aspek Biomolekuler dari Stroke Iskemik Akut (The Biomolecular Aspects of Acute Ischemic Stroke) proceeding of Temu Regional Neurologi. Semarang. 2002.
18. Yamasaki Y, Kogure K. Cytokines, Growth Factors, Adhesive Meolecules and Inflammation after Ischemia. In Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjo BK, Weir B, eds. Primer on Cerebrovascular Disease. San Diego: Academic Press:1997; 265-269.
19. Del Zoppo GJ, Becker K and Hallenbeck JM: The roles of inflammation in ischemic stroke. proceeding of World Stroke Congress. Melbourne, 2000.
20. Delves PJ, Roitt I M, The Immune System. The New England Journal of Medicine Juli 2000 Volume 343;37-49
21. Kubes P, Ward P A. Leukocyte Recruitment and the Acute Inflammatory Response; symposium: Role of Inflammation Following Stroke and Neurotrauma. Brain Pathology: 2000;10: 127-35
22. Vila N, Castillo J, Da'valos A, Chamorro A, Proinflammatory Cytokines and Early Neurological Worsening in Ischemic Stroke. Stroke: 2000;31:2325-29.
23. Furuya K, Takeda H, Azhar S, McCarron RM, Chen Y, Ruetzler CA. et al Examination of Several Potential Mechanisms for the Negative Outcome in a Clinical Stroke Trial of Enlimomab, a Murine Anti-Human Intercellular Adhesion Molecule-1 Antibody A Bedside-to-Bench Study. Stroke:2001;32:2665-74.
24. Adam H., Davis P., Torner J., et al. NIH Stroke Scale Definitions. Available from URL: <http://www.vh.org/Providers/ClinGuide/Stroke/Scaledef.html> (diakses tanggal 18/2/2002)

25. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. New Tool Allows Early Prediction of Patient's Stroke Outcome Available from URL: http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/index.htm (diakses tanggal 13/01/02)
26. Baird AE, Dambrosia J, Janket S, Eichbaum Q, Chaves C, Silver B, A three-item scale for the early prediction of stroke recovery. *Lancet*:2001;357:2095-99
27. Lwanga SK, Lameshow L. Sample size determination in health studies. A practical manual. Geneva : WHO 1991 ; 26
28. Tumbelaka AR, Riono P, Sastroasmoro S, Wirjodiarjo M, Pujiastuti P, Firman K. Pemilihan Uji Hipotesis. Dalam Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: Binarupa Aksara:1995;173-86
29. Santoso S. SPSS versi 10. Jakarta: PT Gramedia:2002;285-323.
30. Ritter LS, Orozco JA, Coull BM, McDonagh PF. Leukocyte Accumulation and Hemodynamic Changes in the Cerebral Microcirculation During Early Reperfusion After Stroke. *Stroke*:2000;31:1153-61.