

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 41 penderita stroke iskemik. Subyek penelitian terdiri atas pria sebanyak 21 (51,2%) dan wanita sebanyak 20 (48,8%). Rerata (SD) umur penderita stroke iskemik akut adalah 57,7 (13,27) tahun. Umur termuda adalah 29 tahun dan tertua adalah 87 tahun. Rerata (SD) umur penderita pria adalah lebih tua yaitu 59,6 (13,00) tahun, sedangkan umur penderita wanita adalah lebih muda yaitu 55,7 (13,58) tahun. Data mengenai jenis kelamin dan umur kurang lebih sama dengan penelitian epidemiologi mengenai stroke sebelumnya, dimana jenis kelamin, terutama pria dan usia diatas 50 tahun merupakan salah satu faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi pada stroke^{1,2}. Tidak didapatkan adanya perbedaan dalam hal jenis kelamin dan umur pada kedua kelompok.

Data mengenai riwayat penyakit sebelumnya yang berperan sebagai faktor resiko menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko utama. Dalam kategori hipertensi dimana berdasarkan kategori *Joint National Commitee* (JNC) 7 didapatkan penderita dengan tekanan sistolik normal dijumpai 5 penderita (12,2%), pre-hipertensi 7 penderita (17,1%), hipertensi sistolik derajat I 6 penderita (14,6%) dan kategori hipertensi sistolik derajat II adalah yang terbanyak yaitu 23 penderita (56,1%). Data pada gambar 7 juga menunjukkan bahwa penderita dengan tekanan diastolik normal dijumpai 5 penderita (12,2%), pre-hipertensi 8 penderita (19,5%), hipertensi diastolik derajat I 7 (17,1%) penderita dan kategori hipertensi diastolik derajat II adalah juga yang terbanyak yaitu 21 (51,2%) penderita.

Berdasarkan kombinasi kriteria tekanan sistolik dan diastolik dijumpai penderita dengan tekanan darah normal adalah 9 penderita (22%) dan 32 penderita (78%) dikategorikan sebagai hipertensi. Faktor resiko yang lain 13 penderita (31,7%) dikategorikan DM. Rerata kadar kolesterol dan trigliserida darah penderita masih dalam batas normal. Berdasarkan kategori lemak darah dijumpai 19 penderita (46,3%) dengan hiperkolestroemia, dan 7 penderita dengan hipertrigliseridemia.

Hipertensi dari berbagai literatur dikatakan memang merupakan faktor risiko vaskular yang paling banyak didapatkan pada penderita stroke baik yang berdiri sendiri maupun bergabung dengan faktor risiko lain^{1,2}. Berbagai faktor risiko yang tampak pada subyek penelitian (hipertensi, DM, dislipidemia,) memiliki efek terjadinya kerusakan endotel pembuluh darah serebral dan berisiko terjadi atau memperberat aterosklerosis pada pembuluh darah serebral sehingga meningkatkan risiko terjadinya stroke.

Hasil penelitian oleh Leppala dan kawan kawan mengenai stroke dan hubungannya dengan berbagai faktor risiko seperti tekanan darah, kolesterol menunjukkan bahwa penderita stroke iskemik memiliki berbagai faktor risiko yang saling berhubungan satu dengan yang lain dan memperberat defisit neurologis pada penderita stroke, dapat mempengaruhi *outcome* paska stroke. Studi epidemiologi stroke di Toronto menyimpulkan bahwa hipertensi meningkatkan risiko terjadinya stroke 3 kali lipat dibanding faktor risiko lain, dan akan meningkat menjadi 9 kali lipat bila berkombinasi dengan DM dan hiperkolesterolemia^{1,2}. Hasil penelitian tersebut kurang lebih sama dengan hasil penelitian ini

Rerata (SD) jumlah neutrofil absolut darah tepi pada saat penderita masuk RSUP. Dr. Kariadi Semarang untuk dirawat (hari ke-0) adalah 7076,6 (3890,11) / μ L dengan jumlah minimal adalah 3080 / μ L dan maksimal adalah 23.400 / μ L. Sedangkan rerata jumlah neutrofil absolut darah tepi pada hari ke-7 onset adalah 6243,4 (3494,50) / μ L, dengan minimal adalah 2980 / μ L dan maksimal adalah 22.700 / μ L. Data pada gambar 8 menunjukkan bahwa rerata jumlah neutrofil absolut darah tepi pada hari ke-7 onset adalah lebih rendah dibanding pada saat masuk untuk dirawat. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna antara jumlah neutrofil absolut darah tepi pada saat masuk dengan pada hari ke-7 ($p=0,03$; Uji Wilcoxon).

Perbedaan tersebut terjadi karena pada fase akut terjadi reaksi inflamasi berupa pengerahan leukosit yang dipengaruhi oleh sitokin TNF α dan IL-1 (sitokin proinflamasi) terutama neutrofil yang juga disebut polimorfonuklear leukosit, merupakan populasi yang terbanyak pada sirkulasi sel darah putih dan menjadi perantara fasa yang paling awal dari respon inflamasi.^{6,41,45,49} Selanjutnya menyebabkan terjadinya mobilisasi leukosit di pool marginal & leukosit matur disumsum tulang,^{39,41} menuju ke tempat iskemik seperti penelitian yang dilakukan pengamatan langsung pada otak tikus setelah dilakukan oklusi arteri serebri media.¹² Sesudah masa akut terlewati reaksi inflamasi berangsur menghilang ditandai dengan penurunan kadar sitokin proinflamasi yang diproduksi.^{41,45}

Rerata (SD) skor NIHSS penderita pada saat masuk untuk dirawat adalah 11,7 (9,99) dengan skor minimum adalah 2 dan skor maksimum adalah 47. Sedangkan rerata skor NIHSS pada hari ke-7 onset adalah 8,7 (7,02) skor, dengan nilai minimum adalah 1 dan maksimum adalah 27. Data pada gambar

9 menunjukkan bahwa rerata skor NIHSS pada hari ke-7 onset adalah lebih rendah dibanding pada saat masuk untuk dirawat. Hasil uji statistik menunjukkan ada perbedaan yang bermakna antara skor NIHSS pada saat masuk dengan pada hari ke-7 onset ($p < 0,001$; Uji Wilcoxon).

Hubungan antara jumlah neutrofil absolut darah tepi dan skor NIHSS penderita stroke iskemik akut menunjukkan adanya korelasi positif antara jumlah neutrofil absolut darah tepi dengan skor NIHSS pada saat masuk maupun pada hari ke-7 onset. Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan koefisien korelasi jumlah neutrofil absolut darah tepi dengan skor NIHSS saat masuk adalah + 0,4 (korelasi derajat sedang, nilai rujukan + 0,4 – 0,6) dengan nilai $p = 0,04$ (bermakna), sedangkan koefisien korelasi jumlah neutrofil absolut darah tepi dengan skor NIHSS hari ke-7 adalah sama yaitu + 0,4 (korelasi derajat sedang, nilai rujukan + 0,4 – 0,6) dengan nilai $p = 0,05$ (bermakna). Didapatkan signifikansi yang sangat berarti antara jumlah neutrofil absolut darah tepi awal dengan skor NIHSS awal, skor NIHSS hari ke 7 onset, dan perbedaan skor NIHSS awal - hari ke 7 onset, maka dapat disimpulkan bahwa jumlah neutrofil absolut darah tepi awal dapat dipergunakan untuk meramalkan skor NIHSS yang didapat. Hasil ini sesuai dengan patofisiologi stroke akut yang secara selular saat terjadi iskemik jaringan maka neutrofil akan melekat dan bermigrasi melewati endothelium dari mikrovaskular otak. Pada saat di ekstrasvaskular neutrofil akan memproduksi radikal bebas (O_2^- ; OH $^\cdot$), melepaskan enzim proteolitik, dan menstimulasi pelepasan neutrofil dari sel tetangga, dan hal ini menyebabkan terjadinya pengerahan neutrofil dan leukosit lain.⁴⁸ Neutrofil tinggi jumlahnya selama reperfusi dan ini memperlihatkan bahwa neutrofil merupakan

mekanisme yang penting selama reperfusi. Neutrofil intravaskular dan akumulasi jaringan merupakan komponen dari respon inflamasi dari kebanyakan kerusakan jaringan dan infeksi.^{46,47}

Perubahan skor NIHSS awal - hari ke 7 onset yang didapat menggambarkan perubahan derajat beratnya stroke iskemik yang diderita pasien. Pada penilaian pasien dengan menggunakan 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 (batasan nilai > 25 sangat berat, 16 – 25: berat; 5 – 15: sedang; < 5: ringan), sehingga bila terjadi perubahan yang kecil pada pasien dapat terdeteksi dengan lebih mudah menggunakan skoring NIHSS dibandingkan skoring secara klinis. Penurunan skor NIHSS diperkirakan berhubungan dengan beberapa faktor, diantaranya adalah adanya peranan fisioterapi yang diberikan pada saat hari pertama perawatan dan dapat berkaitan dengan kemampuan serebral mengatasi *reperfusion injury*, dimana radikal bebas berperan dalam proses tersebut, yang terjadi sejak awal onset stroke, dimana kemampuan tersebut dapat diintervensi dari luar tubuh seperti dengan pemberian obat-obatan

Jumlah penderita stroke iskemik akut dengan defisit neurologik pada saat masuk untuk dirawat adalah 33 penderita (80,5%), sedangkan yang tanpa defisit neurologik adalah 8 penderita (18,5%). Pada saat hari ke-7 onset tampak jumlah penderita yang masih memiliki defisit neurologik jumlahnya menurun menjadi 26 penderita (63,4%), sedangkan yang tidak memiliki defisit neurologik meningkat menjadi 15 penderita (16,6%). Hasil uji statistik menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna kejadian defisit neurologik

pada saat masuk untuk dirawat dengan 7 hari onset ($p=0,02$; Uji McNemar). Pada saat masuk RS untuk dirawat rerata (SD) jumlah neutrofil absolut darah tepi pada penderita dengan defisit neurologik adalah 7499,1 (4165,49) μL , lebih tinggi dibanding yang tanpa defisit neurologi yaitu 5333,8 (1685,50) μL . Perbedaan tersebut adalah bermakna ($p=0,05$; uji Mann Whitney). Hal yang sama juga tampak pada hari ke-7 onset dimana rerata (SD) jumlah neutrofil absolut darah tepi pada penderita dengan defisit neurologik adalah 6952,7 (3872,02) μL , lebih tinggi dibanding yang tanpa defisit neurologi yaitu 5014,0 (2358,84) μL . Perbedaan tersebut adalah bermakna ($p=0,006$; Uji Mann-Whitney). Menurut Bruno AA yang meneliti mengenai perbaikan motorik pada stroke, perbaikan motorik dapat terjadi pada fase awal setelah onset stroke dan perbaikan motorik akan mencapai fase *plateau* setelah 3-6 bulan kemudian. Pada fase awal serangan stroke, perbaikan fungsional dapat terjadi dan dipengaruhi oleh berbagai hal, diantaranya proses patologi pada *penumbra-ischemic metabolic injury*, edema, dan penanganan tekanan darah, dengan *time frame* yang relatif singkat pada lesi neuron yang bersifat reversibel ini yang terjadi pada beberapa minggu pertama setelah onset.

Potensi jumlah neutrofil absolut darah tepi saat masuk untuk dirawat sebagai indikator keluaran stroke iskemik akut yang dinilai dengan adanya defisit neurologik pada hari ke-7 onset dianalisis dengan *Reciprocal Operating Curve* (ROC) menunjukkan bahwa Luas *Area Under Curve* (AUC) sebesar 0,7 (95% CI= 0,5 s/d 0,9) dengan nilai $p=0,04$ (bermakna). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah neutrofil absolut darah tepi hari pertama dapat digunakan sebagai indikator kejadian defisit neurologik pada hari ke-7 onset. *Cut-off-point* jumlah neutrofil absolut darah tepi saat masuk sebagai indikator kejadian

defisit neurologik hari ke-7 onset adalah 4850 / μ L. Distribusi kejadian defisit neurologik berdasarkan kategori jumlah neutrofil absolut ditampilkan pada tabel 7.

Tabel 7 menunjukkan bahwa penderita dengan jumlah neutrofil absolut darah tepi ≥ 4850 / μ L yang masih memiliki defisit neurologik jumlahnya adalah 21 penderita (51,2%), sedangkan yang jumlahnya < 4850 / μ L hanya 5 penderita (12,2%) yang masih mempunyai defisit neurologik, akan tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,2$; uji χ^2). Data pada tabel 7 juga menunjukkan bahwa jumlah neutrofil absolut darah tepi hari I cukup sensitif (sensitifitas 80,1%) sebagai indikator kejadian defisit neurologik pada hari ke-7 onset, akan tetapi tidak cukup spesifik (spesifitas 40%). Nilai duga positif menunjukkan bahwa jumlah neutrofil absolut darah tepi hari I hanya dapat menentukan sebanyak 70% dari penderita yang akan masih mengalami defisit neurologik hari ke-7 onset, sedangkan nilai duga negatif menunjukkan bahwa pemeriksaan ini hanya dapat menentukan 54,5% pasien yang akan tidak mempunyai defisit neurologik hari ke-7 onset. Hasil analisis tersebut diatas menunjukkan bahwa pemeriksaan jumlah neutrofil absolut darah tepi darah saat penderita masuk merupakan indikator yang cukup baik, akan tetapi masih memerlukan pemeriksaan lainnya untuk meningkatkan akurasi indikator keluaran stroke iskemik akut.

Jumlah neutrofil absolut darah tepi saat masuk sebagai indikator kejadian defisit neurologik hari ke-7 adalah 4850 / μ L (nilai rujukan 2,5 –7,5 x 10⁹ /L) sehingga klinisi harus mewaspadaai nilai ini dan tidak menganggapnya sebagai hal yang biasa saja. Jumlah neutrofil absolut dengan keluaran memburuk masih dalam batas nilai rujukan tersebut mungkin terjadi

mengingat bahwa luas daerah yang mengalami lesi iskemik tidak cukup besar untuk menimbulkan reaksi radang yang hebat sehingga pengerahan neutrofil sebagai perantara fasa yang paling awal dari respon inflamasi masih dalam batas nilai rujukan. Disamping itu pula sebagai respon inflamasi selain neutrofil terdapat makrofag dan prekursor sirkulasinya, disebut monosit, yang memainkan peranan utama pada imunitas alamiah dan buatan dan merupakan sel efektor penting untuk mengeliminasi mikroba. sifatnya memberi respon terhadap inflamasi seperti yang dilakukan neutrofil tetapi dengan waktu yang lebih lama pada lokasi inflamasi. Oleh karena itulah, makrofag merupakan sel efektor dominan pada stadium lanjut dari respon imun alamiah atau setelah infeksi. Makrofag memiliki waktu hidup yang lebih panjang daripada neutrofil. Mengingat hal demikian mungkin saja jumlah neutrofil absolut darah tepi masih dalam nilai rujukan 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.³³

Neutrofil bisa menyebabkan pemburukan keluaran melalui penyumbatan mikrosirkulasi dan vasokonstriksi serta infiltrasi ke neuron kemudian melepaskan enzim hidrolitik, pelepasan radikal bebas dan lipid peroksidase. Pada keadaan iskemik, terjadi peningkatan produksi radikal bebas terutama selama reperfusi. Ketidak seimbangan antara produksi radikal bebas dengan antioksidan menimbulkan suatu stres oksidatif yang mempengaruhi fungsi serebral serta merusak sel neuron melalui mekanisme peningkatan peroksidasi lipid pada membran sel, kerusakan oksidatif DNA, kerusakan

protein, serta induksi apoptosis dan nekrosis. Efek merusak dari stres oksidatif disertai dengan peningkatan kadar kalsium dapat merusak sel melalui aktivasi protease, lipase, endonuklease yang pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel.