

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Stroke iskemik akut

II.1.1. Definisi

Stroke didefinisikan sebagai defisit neurologi mendadak yang disebabkan oleh iskemik atau perdarahan saraf pusat. Stroke iskemik disebabkan oleh sumbatan pembuluh darah serebral fokal oleh trombus atau embolus yang mengakibatkan terhentinya suplai oksigen dan glukosa pada otak yang selanjutnya akan mengganggu proses metabolik pada area yang diperdarahi.¹

Kira-kira 20% stroke iskemik disebabkan oleh aterosklerosis pembuluh darah besar (segmen ekstrakranial atau intrakranial arteri karotis atau vertebrobasilar), dan 25% stroke iskemik disebabkan oleh penyakit pembuluh arteri (*small-vessel disease*) yang menyebabkan stroke lakuner atau subkortikal. Sisanya 20% disebabkan oleh emboli kardiogenik, yang paling sering adalah atrial fibrilasi. Kira-kira 30% iskemik adalah kriptogenik, dimana penyebab pastinya masih belum diketahui.³

II.1.2. Klasifikasi stroke iskemik akut

Klasifikasi stroke iskemik ada beberapa, diantaranya:

A. Berdasarkan klasifikasi TOAST :^{19,20}

1. *Large-artery atherosclerosis* (embolus/trombosis)
2. *Cardioembolism* (risiko tinggi/ risiko sedang)

3. *Small-vessel occlusion* (lakuner)
4. Stroke dengan penyebab yang jelas
5. Stroke dengan penyebab yang belum jelas
 - a. Dua atau lebih penyebab
 - b. Pemeriksaan negatif
 - c. Pemeriksaan tidak lengkap

B. Berdasarkan daerah vaskularisasi :²⁰

1. LACI: *lacunar infarcts*
2. PACI: *partial anterior circulation infarcts*
3. POCI: *posterior circulation infarcts*
4. TACI: *total anterior circulation infarcts*

C. Berdasarkan CCS (*Causative Classification of Stroke Sistem*), stroke iskemik juga dibagi dalam 5 kategori mekanisme dasar yaitu : *cardio-aortic, large artery atherosclerosis, small artery occlusion*, penyebab lain dan penyebab yang belum jelas. Bedanya dengan TOAST, sistem CCS lebih didasarkan pada risiko stroke yang berhubungan dengan kelainan jantung dan vaskuler yang spesifik atau parameter klinik atau imaging yang berhubungan dengan mekanisme stroke utama.²¹

D. Klasifikasi A-S-C-O (*phenotypic*) :²¹

Masing-masing dari 4 kategori mekanisme stroke: *atherothrombosis* (A), *small vessel disease* (S), *cardio-embolism* (C), and *other causes* (O) dikelompokkan dalam derajat dari 1 sampai 3.

II.1.3. Faktor risiko

Faktor risiko untuk terjadinya stroke iskemik akut dapat diklasifikasikan atas :^{21,22}

1. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:
 - a. Usia
 - b. Jenis kelamin
 - c. Ras/etnis
 - d. Genetik
2. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi:
 - a. Riwayat stroke sebelumnya
 - b. Riwayat TIA sebelumnya
 - c. Hipertensi
 - d. Diabetes melitus
 - e. Hiperkholesterolemia
 - f. Merokok
 - g. Konsumsi alkohol
 - h. BMI (*Basal Metabolism Index*)
 - i. Kontrasepsi oral
 - j. Penyakit jantung koroner (CHD= *coronary heart disease*)
 - k. Aritmia kordis (*Cardiac arrhythmia*)
 - l. Penyakit katup jantung (*Cardiac valve disease*)
 - m. Penyakit arteri perifer (PAD = *peripheral arterial disease*).

II.1.4. Patofisiologi stroke iskemik akut

Terhentinya suplai darah otak akibat oklusi atau hipoperfusi pembuluh darah serebral, mengakibatkan terjadi kematian sel neuronal pada area *core* infark dalam beberapa menit. Daerah disekeliling *core*, yang disebut penumbra iskemik, berisi jaringan otak yang masih hidup tapi mengalami penurunan fungsi, dan mendapat suplai darah dari pembuluh darah kolateral. Daerah ini mengalami transformasi ke infark disebabkan kerusakan neuronal sekunder dipicu oleh kerusakan yang disebabkan oleh kaskade biokimia yang mengakibatkan efek sitotoksik dan eksitotoksik.¹

Sjahir mengemukakan bahwa terjadi perubahan dari sel neuron otak secara bertahap yang disebabkan oleh iskemik otak, yaitu:²³

Tahap 1 : a. Penurunan aliran darah

b. Pengurangan O₂

c. Kegagalan energi

d. Terminal depolarisasi dan kegagalan homeostasis ion

Tahap 2 : a. Eksitoksisitas dan kegagalan homeostasis ion

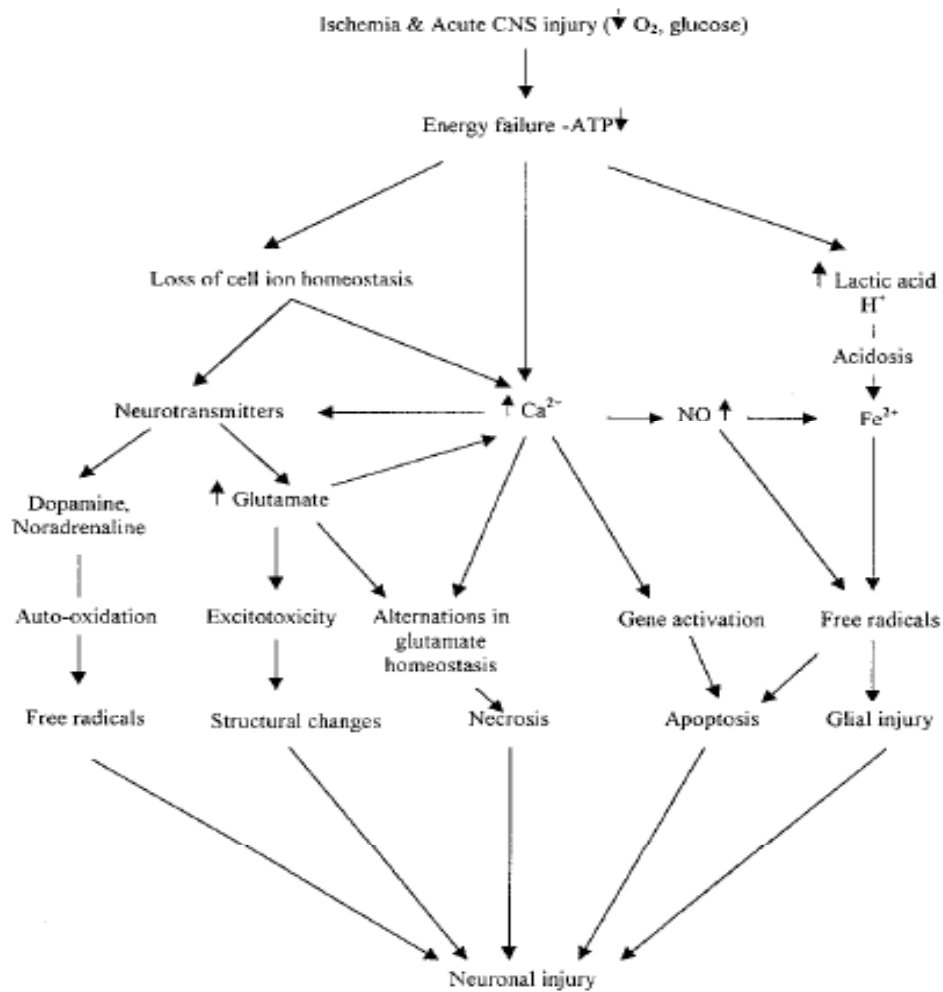
b. *Spreading depression*

Tahap 3 : Inflamasi

Tahap 4 : Apoptosis

Proses patofisiologi pada cedera susunan saraf pusat akut sangat kompleks dan melibatkan permeabilitas patologis dari sawar darah otak, kegagalan energi, hilangnya homeostasis ion sel, asidosis, peningkatan kalsium

ekstraseluler, eksitotoksisitas dan toksisitas yang diperantarai oleh radikal bebas.²⁴



Gambar 1. Mekanisme seluler pada iskemik susunan saraf pusat akut.

Sumber : Sherki YG, Rosenbaum Z, Melamed E, Offen D.²⁴

II.1.5 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

NIHSS adalah suatu instrumen yang digunakan untuk menilai gangguan neurologis penderita stroke dan telah distandarisasi. Penilaian dilakukan dengan

pemeriksaan fisik neurologis. NIHSS telah direkomendasikan untuk menilai defisit neurologis saat penderita masuk perawatan, menilai perkembangan terapi dan rehabilitasi. Penelitian menyebutkan reliabilitas antara pemeriksa cukup tinggi.²⁵

Pemeriksaan defisit neurologis pada pasien stroke mempunyai sifat kuantitatif (skala 0-42) dan meliputi pemeriksaan: derajat kesadaran, gerakan mata konjugat horizontal, lapangan pandang, paresis wajah, kekuatan motorik, ataksia, sensorik, bahasa, disartria dan neglek.^{25,26} Secara klinis digolongkan dengan batasan nilai >25 sangat berat, 16-25 berat, 5-15 sedang, dan nilai < 5 ringan.²⁶

II.1.6. Peran inflamasi pada stroke 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, mikroglia, astrosit, sel endotel dan neuron terlibat dalam reaksi inflamasi *in situ*.²⁷

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-selectin*, *ICAM-1* dan *E-selectin* pada endotel mikrovaskuler, dan *counter-receptor* (seperti *2 integrin CD 18*) pada leukosit, harus muncul secara cepat. Transmigrasi neutrofil ke dalam jaringan

iskemik terjadi pada venula-venula pasca kapiler.²⁷

Sel mikroglia (komponen sel imun intrinsik) mulai mati jam ke 4 setelah iskemia 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.²⁸

Sebaliknya, pada tepi lesi infark, dalam 4-7 hari terjadi pengaktifan mikroglia yang memperlihatkan perubahan morfologi setelah sebelumnya terjadi infiltrasi neutrofil dan limfosit T sedangkan infiltrasi makrofag baru terjadi kemudian.²⁷

Iskemia mempengaruhi sel vaskuler dan non vaskuler menghasilkan sitokin dan kemokin, yang mengaktifkan sel endotel dan sel inflamatorik, dan bersifat neurotoksik. Sitokin adalah mediator peptida yang memodulasi berbagai fungsi seluler, melalui rangkaian otokrin, parakrin dan endokrin. Peptida ini mempunyai peran fisiologik dan patofisiologik yang penting dalam inflamasi dan regulasi umum.^{24,29}

Sitokin mempunyai pengaruh yang mungkin bisa menguntungkan dan merugikan. Hampir semua sel dalam serebral, termasuk sel endotel, makrofag perivaskuler, mikroglia, astrosit, dan neuron dapat menghasilkan IL-1 β , dan TNF α . Bertemunya sel endotel dengan kedua sitokin tadi memicu pengeluaran ICAM-1 dan *E-selectin*. Sementara itu IL-1 β dan TNF α dapat langsung mematikan sel, utamanya bila sintesis protein terhambat, seperti pada neuron yang mengalami iskemia ringan.²⁹

Stroke iskemik akut umumnya didapati sitokin pro-inflamatorik seperti IL-1 β dan TNF α sedangkan sitokin anti-inflamatorik tidak berubah seperti IL-4 atau justru menurun seperti TGF β -1.²⁹

Sitokin proinflamatori seperti TNF α dan IL-1 β mengalami peningkatan ekspresi beberapa jam setelah terjadi lesi iskemik. TNF α terekspresikan pada pusat iskemik dan penumbra segera setelah iskemia dan selanjutnya ditemukan makrofag pada jaringan infark. TNF α mempunyai efek menstimulasi ekspresi adhesi molekul pada endotel yang mengakibatkan akumulasi leukosit, perlekatan dan migrasi leukosit dari kapiler ke dalam jaringan otak. Mikroglia dan astrosit memproduksi TNF α dan TGF β -1 ketika terjadi cedera otak dan menimbulkan perbaikan jaringan, gliosis, dan pembentukan jaringan parut.²⁹

Sitokin terlibat pada perluasan infark pasca iskemik, secara langsung maupun melalui induksi mediator neurotoksik (NO). TNF α turut berperan pada kematian neuron karena keterlibatannya pada proses apoptosis. Senyawa yang dapat menghambat produksi TNF α dapat mengurangi kehilangan sel dan jaringan fungsional setelah cedera otak.²⁷

Proses inflamasi dihubungkan dengan pembersihan debris dan proses perbaikan. Mikroglia yang aktif mengalami transformasi menjadi fagosit dan bersama makrofag membatasi infark dan memfagosit debris. Sitokin diperkirakan mempunyai efek menguntungkan pada cedera otak karena hilangnya reseptor TNF α pada *TNF-receptor* menyebabkan peningkatan sensitifitas terhadap iskemia otak dan pemberian IL-1 dapat meningkatkan toleransi terhadap iskemia.¹²

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 $\text{TNF } \alpha$ dan $\text{IL-}\beta$.¹²

II.1.7. Penurunan oksigenasi

Iskemik akibat kekurangan oksigenasi pada jaringan otak merupakan penyebab utama defisit neurologi pada stroke. Semakin lama periode pengurangan oksigen menghasilkan kerusakan yang lebih luas dan ireversibel, sehingga untuk menyelamatkan jaringan otak, sangat diperlukan untuk menjaga saturasi oksigen darah normal.³

Adanya hipoksemia memberi petunjuk untuk dilakukan pengecekan potensi jalan napas, posisi tidur, derajat kesadaran, bunyi paru. Hipoksemia yang menetap pada pemberian oksigen, maka analisa gas darah dan foto thoraks harus dipertimbangkan.³

II.2. Pneumonia pada stroke

II.2.1. Insiden pneumonia pada stroke

Faktor yang berkontribusi terjadinya pneumonia pada stroke akut antara lain disfagia, kegagalan refleks *gag* dan refleks batuk, aspirasi, dehidrasi, immobilisasi dan paresis otot-otot pernapasan.¹⁶ Faktor risiko independen

pneumonia lainnya: usia > 65 tahun, disartria atau afasia, disabilitas berat pasca stroke, penurunan kognitif, dan tes menelan air yang abnormal, ventilasi mekanik, gambaran radiografi thoraks abnormal saat masuk perawatan. Pasien dengan pipa nasogastrik, faktor risiko independen pneumonia adalah *facial palsy* dan penurunan derajat kesadaran.⁶

II.2.2 Patogenesis pneumonia pada stroke

Saluran pernapasan atas tempat kolonisasi bakteri komensal dan saluran pernapasan bawah yang steril. Penyebab infeksi dapat sampai ke saluran pernafasan bawah melalui 3 cara:³³

- 1) Aspirasi cairan gaster atau orofaring yang mengandung koloni kuman patogen.
- 2) Penyebaran kuman secara hematogen ke paru misal pada pneumonia kandidiasis.
- 3) Penyebaran melalui udara oleh aerosol atau *droplet* yang mengandung mikroba.

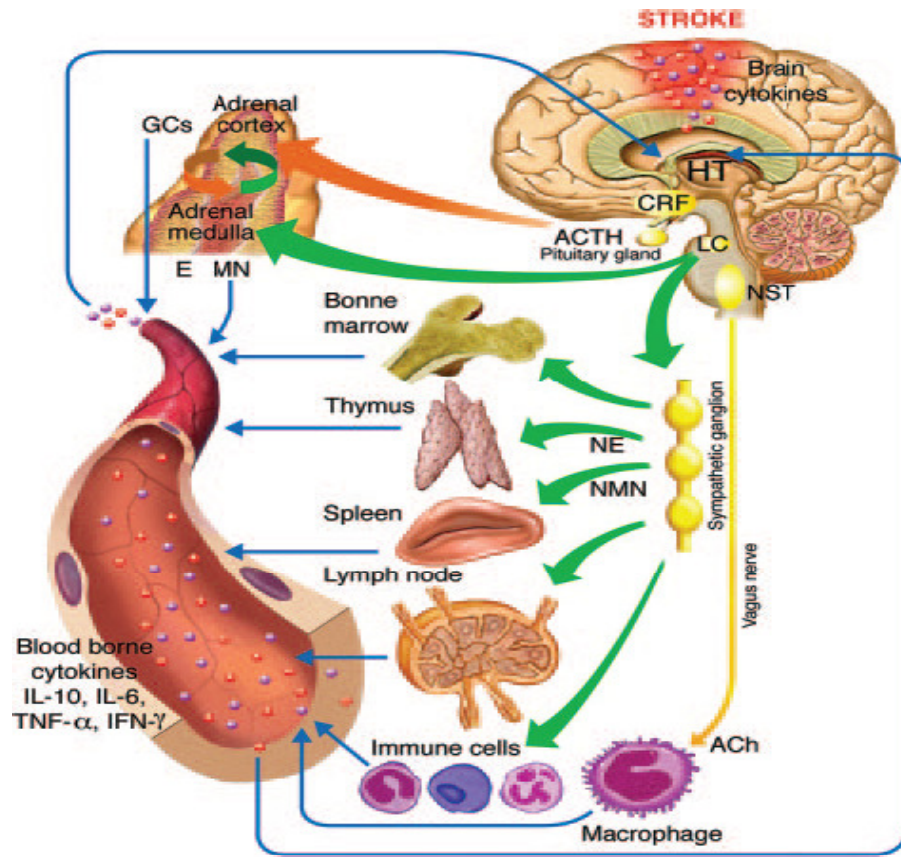
Aspirasi cairan gaster atau orofaring yang mengandung koloni kuman patogen merupakan cara yang paling sering terjadi akibat penurunan refleks batuk dan muntah yang berhubungan dengan berbagai keadaan, terutama akibat narkosa umum, sedatif, intoksikasi dan penggunaan alat bantu nafas atau *tube sonde*. Ventilator mekanik merupakan tempat tumbuh dan jalan masuk terpenting kuman. Proses pneumonia tergantung pada jumlah dan virulensi kuman yang mencapai saluran nafas bawah dan kemampuan daya tahan tubuh untuk mengatasinya.³³

Kolonisasi orofaring biasanya terjadi oleh kuman Gram (-), dan dipicu oleh penggunaan antibiotika (AB) spektrum lebar sebelumnya, peningkatan pH lambung, penularan kuman dari pasien lain.³³

Masuknya bakteri ke aliran darah menyebabkan trombosis melalui pelepasan *tumor necrosis factor* (TNF) mengaktifasi jalur ekstrinsik yang dimediasi faktor jaringan dari koagulasi darah, mengurangi *thrombomodulin* (antikoagulan), dan menghambat sistem fibrinolitik.¹⁰

HPA aksis dan jalur simpatis merupakan bagian penting dari sistem neuroendokrin dengan elemen kunci pada nukleus paraventricular (PVN) dari hipotalamus, lobus anterior kelenjar pituitari, dan korteks kelenjar adrenal yang memperantarai proses infeksi pasca stroke.¹⁰

Percobaan dengan tikus iskemik, stroke menginduksi depresi jangka panjang termasuk penonaktifan monosit, limfopenia, dan pergeseran Th1/Th2 terkait dengan pneumonia. Iskemia serebral fokal pada tikus, juga mengurangi selularitas limpa dan respons mitogen, dan menghasilkan secara cepat dan luas faktor-faktor pro-inflamasi oleh splenosit sehubungan dengan sinyal adrenergik. *Lypopolisaccharide* menginduksi neuroproteksi terhadap oklusi arteri serebri media, menekan kedua infiltrasi neutrofil ke otak dan aktivasi mikroglia/makrofag pada hemisfer iskemik, dan aktivasi monosit pada darah perifer.³⁴



Gambar 2. Skema jalur komunikasi utama antara sistem saraf pusat dengan sistem imunitas. ACTH (*adrenocorticotropin hormone*); CRF (*corticotropin releasing factor*); E (epinefrin); GCs (glukokortikoid), HT (hypothalamus); LC (*locus coeruleus*); MN (metanepfrin), NE (norepinefrin); NMN (normetanepfrin); NST (*nucleus of the solitary tract*).

Sumber: Chamorro A, Urra X, Planas AM.³⁴

Pasien stroke mengalami defek pada fungsi kekebalan tubuh termasuk berkurangnya jumlah limfosit darah perifer dan gangguan aktifitas sel T dan NK, dan mengurangi produksi sitokin mitogen-induksi dan proliferasi *in vitro*.³⁴

Penelitian Prass dkk. menunjukkan bahwa stroke iskemik akut menginduksi apoptosis limfosit secara luas, menggeser produksi sitokin dari sistem Th₁ ke Th₂, dan menekan respons IFN γ sehingga penderita stroke lebih

rentan terhadap infeksi. Mekanisme gangguan respons imunitas tersebut diperkirakan akibat defek aktivasi limfosit yang dimediasi katekolamin, karena terbukti dengan memblokir sistem saraf simpatis dapat mencegah menurunnya respons IFN γ dan menurunkan kejadian infeksi bakteri secara signifikan.¹⁰

II.2.3. Etiologi

Pneumonia bakterial merupakan komplikasi berat yang paling sering dijumpai pada stroke, dan penyebab kematian paling sering pasien stroke.⁴

Penelitian Prass dkk. menunjukkan stroke memicu penurunan mekanisme pertahanan antibakterial, selain aspirasi. Stroke yang berhubungan dengan aspirasi *S. pneumonia* menyebabkan pneumonia lobaris pada tikus percobaan. Sedangkan pneumonia *pneumococcus* sering disertai bakteremia atau septikemia, dan merupakan mikroorganisme terbanyak pada *community-acquired pneumonia* (CAP). Pneumonia nosokomial terkait stroke sering disebabkan oleh beberapa spesimen bakteri, termasuk Gram-positif (*S pneumoniae*) dan negatif (terutama *Escherichia coli*).⁴

Berbagai faktor antara lain berdasarkan imunitas pasien, tempat dan cara pasien terinfeksi turut menentukan jenis kuman penyebab pneumonia. Perawatan di bangsal tentu berbeda dengan ruangan perawatan intensif (ICU) kuman penyebabnya. Infeksi melalui selang infus sering disebabkan *Staphylococcus aureus* sedangkan bakteri yang sering melalui ventilator *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacter*.³⁵

CDC (*Center for Disease Control*) membagi pneumonia bakterial atas pneumonia onset awal (kurang dari 4 hari) biasanya disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae*, *M. Catarrhalis* dan *H. influenzae* dan pneumonia onset lanjut (lebih dari 4 hari), sering disebabkan oleh kuman Gram (-) aerob berupa *K. Pneumoniae*, *Entrobacter sp*, *Serratia sp.*, *P. Aeruginosa* atau *S. aureus* . Biasanya kelompok kedua merupakan kuman yang resisten antibiotika.³⁵

II.2.4. Kriteria diagnosis

Kriteria diagnosis pneumonia menurut CDC (*Center for Disease Control*) seperti yang dikutip Hassan dkk didasarkan atas : pemeriksaan thoraks abnormal, demam (suhu $> 37.8^{\circ}\text{C}$), sputum purulen, infiltrat pada gambaran radiologi thoraks dan pertumbuhan mikroorganisme pada kultur sputum trakhea.¹⁷

Aduen dkk dalam penelitiannya mendefinisikan pneumonia berdasarkan adanya infiltrat baru atau progresif dan menetap pada foto thoraks disertai setidaknya dua kriteria berikut: suhu $> 38,5^{\circ}\text{C}$ atau $< 36,5^{\circ}\text{C}$, jumlah leukosit $> 10.5 \times 10^9/\text{L}$ atau $< 3.5 \times 10^9/\text{L}$, produksi sputum purulen, perubahan sputum, atau peningkatan sekret respirasi, batuk yang memburuk, dispnea, takhipnea, ronkhi, atau suara napas bronkial, dan pertukaran gas yang memburuk (seperti, desaturasi oksigen, peningkatan kebutuhan oksigen, atau peningkatan kebutuhan ventilasi mekanik).³⁶

Pasien yang dirawat di ICU tidak selalu memenuhi gambaran klinis tersebut, sehingga dibuat penilaian klinis yang disebut *Clinical Pulmonary*

Infection Score (CPIS) (Tabel 2) yang dinilai harian. Penilaian dapat retrospektif jika nilai kriteria < 6 dan didukung dengan indikator (b,c,d) harus disertai bukti infiltrat paru.³⁷

Tabel 2. Sistem penilaian sederhana untuk diagnosis pneumonia

a. <i>Clinical pulmonary infection score (CPIS)</i> ⁴⁵		
Parameter	Ukuran	Nilai
- Temperatur (°C)	36,5-38,4	0
	38,5-39,0	1
	< 36 atau > 39	2
- Jumlah leukosit (ribu/mm ³)	4-11	0
	11-17	1
	>17 , plus <i>band form</i>	2
- Sekresi trakheal	$< 14 +$	0
	$\geq 14 +$	1
	Plus purulen	2
- Rasio PaO ₂ /FiO ₂	>240 atau ARDS	0
	≤ 240 dan bukan ARDS	2
- Infiltrat foto thoraks	Bersih	0
	Difus atau sedikit	1
	Terlokalisir	2
- Kultur spesimen aspirat trakhea	Bakteri ≤ 1 , tidak ada	0
	$>1+$	1
	plus bakteri patogen Stain Gram $>1+$	2

b. Perjalanan klinik dengan / tanpa antibiotik yang konsisten dengan pneumonia

c. Kurang bukti untuk sumber sepsis

d. Spesimen dari biopsi paru atau gambaran histologis *post mortem* menunjukkan adanya pneumonia

Sumber Langdon PC, Lee AH, Binns CW.³⁷

Kriteria pneumonia berat menurut ATS (*American Thoracic Society*) :³⁵

1. Dirawat di ruang rawat intensif
2. Gagal napas yang memerlukan alat bantu napas atau membutuhkan O₂ $> 35\%$ untuk mempertahankan saturasi O₂ 90%.
3. Perubahan radiologik secara progresif berupa pneumonia multilobar atau kavitas dari infiltrat paru.

4. Terdapat bukti-bukti sepsis berat, ditandai dengan hipotensi dan atau disfungsi organ:
 - a. Renjatan (tekanan sistolik < 90 mmHg atau diastolik < 60 mmHg)
 - b. Memerlukan vasopresor > 4 jam
 - c. Jumlah urin < 20 ml/ jam atau total jumlah urin 80 ml/4jam
 - d. Gagal ginjal akut yang membutuhkan dialisis

II.2.5. Rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Pneumonia merupakan salah satu penyebab primer terjadinya kegawatan pada pasien. ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) merupakan diagnosis klinik yang berhubungan dengan hipoksemia berat, infiltrat bilateral pada foto thoraks, dan bukan karena peningkatan tekanan hidrostatik. Menurut *American-European Consensus Conference* 1994 yang dikutip oleh Vincent, ARDS didefinisikan sebagai adanya infiltrat paru bilateral pada foto thoraks, tekanan arteri paru < 18 mmHg, dan perbandingan tekanan oksigen arteri dan fraksi oksigen inspirasi < 200 (rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$). Rasio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ disebut sebagai *acute lung injury* (ALI).⁴

Adanya infeksi atau proses inflamasi pada paru mengakibatkan kerusakan membran kapiler alveoli, selanjutnya cairan memasuki alveolar, mengganggu pertukaran gas. Fungsi surfaktan berkurang, disesuaikan dengan perubahan perfusi ventilasi dan mendorong respons inflamasi lokal yang memperburuk pertukaran gas yang mengakibatkan hipoksemia. Edema interstisial dan alveolar, dikombinasikan dengan jalan napas yang sempit dan kolaps alveolar,

menyebabkan berkurangnya fungsi paru-paru dan peningkatan kerja pernapasan. Perbaikan fibrosis pada jaringan paru-paru yang rusak juga mengganggu pertukaran gas. Proses ini cukup difus pada foto thoraks, namun dengan *computed tomography* menunjukkan proses ini tidak begitu homogen, tergantung daerah yang kolaps, zona yang mengalami rekrutmen dan zona yang berventilasi baik.³⁶

II.2.6. Respons inflamasi pada pneumonia

Masuknya bakteri ke dalam sel paru mengakibatkan terjadinya proses multiplikasi dalam ruang alveoli. Dinding sel bakteri terikat pada epitel, endotel, dan leukosit, menghasilkan produksi interleukin-1 (IL-1), pemisahan sel endotel, dan akumulasi eksudat serous dalam alveoli. Endotel yang teraktivasi mengekspresikan faktor jaringan, yang membentuk pola untuk aktifitas prokoagulan (hepatisasi merah) dan *platelet-activating factor* (PAF), yang selanjutnya merekrut platelet dan leukosit pada tempat yang terinfeksi. Selama fase hepatisasi abu-abu, leukosit polimorfonuklear direkrut oleh alur *integrin selectin-18* dan juga pola PF-dependen yang khas pada inflamasi *pneumococcus* dalam paru. Aktivasi dinding sel oleh jalur alternatif kaskade komplemen lebih lanjut akan meningkatkan perekrutan leukosit. Leukosit mulai mengendalikan multiplikasi *pneumococcus*, bakteri akan melepaskan dinding sel, pneumolisin, dan komponen lain, sehingga terjadi inflamasi yang lebih hebat dan terjadi efek sitotoksik pada semua sel.^{38,39}

II.2.7 Leukosit neutrofil pada stroke dengan pneumonia

II.2.7.1 Leukosit

Sel-sel berinti di sumsum tulang yang memproduksi leukosit kira-kira mencapai tiga perempatnya. Stem sel ini selanjutnya berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil), monosit dan limfosit yang secara bersama-sama disebut sebagai hitung absolut leukosit (*absolute leukosit count*).⁴⁰

Proses pematangan sel leukosit di sumsum tulang dan penganalasan di sirkulasi dipengaruhi oleh berbagai faktor interleukin, faktor nekrosis tumor (TNF) dan beberapa komponen komplemen. Kira-kira 90% leukosit berada di penyimpanannya di sumsum tulang, 2-3 % beredar di sirkulasi dan 7-8% berlokasi di jaringan.^{41,42}

Terjadinya kematian sel, leukosit selanjutnya dilepaskan dalam sirkulasi dan jaringan, dimana keadaan ini memerlukan waktu hanya beberapa jam (3-6 jam). Jenis leukosit yang dikerahkan pada peradangan akut ini adalah PMN (neutrofil). Migrasi leukosit terjadi paling banyak pada 24-72 jam setelah awitan iskemik kemudian menurun sampai hari ke 7.⁴⁵ Perkiraan lama hidup leukosit adalah 11-16 hari, termasuk pematangan di sumsum tulang dan penyimpanannya yang merupakan sebagian besar masa kehidupannya.⁴¹

Kenaikan jumlah leukosit bisa disebabkan oleh:⁴¹

- a. Reaksi sumsum tulang normal terhadap stimulus berupa: infeksi, inflamasi (nekrosis jaringan, infark, luka bakar, arthritis), stres (*over*

exercise, kejang, kecemasan, anestesi, obat (kortikosteroid, lithium, β agonis), trauma (splenektomi), anemia hemolitik, leukemia maligna.

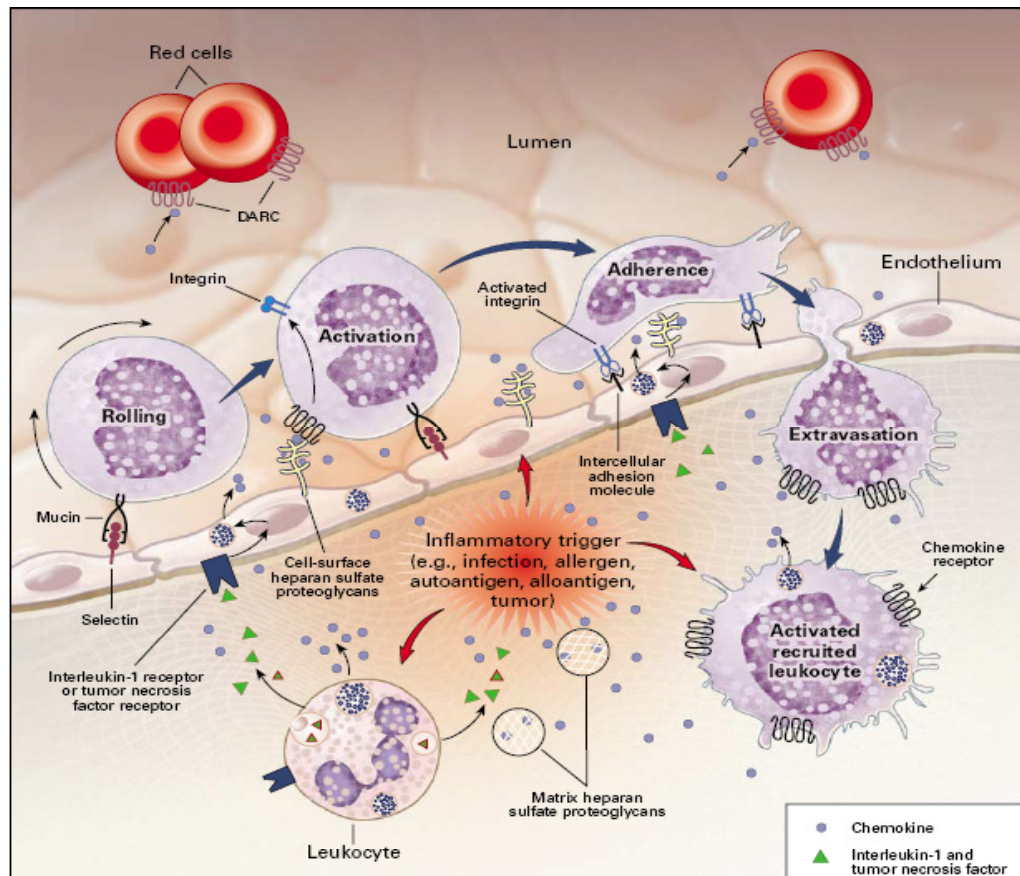
- b. Akibat kelainan sumsum tulang primer (leukemia akut, leukemia kronis, kelainan mieloproliferatif)

II.2.7.2. Neutrofil

Neutrofil merupakan mekanisme pertahanan tubuh pertama apabila ada jaringan tubuh yang rusak atau ada benda asing masuk dalam tubuh. Fungsi sel-sel ini berkaitan erat dengan pengaktifan antibodi (immunoglobulin), dan sistem komplemen. Interaksi sistem-sistem ini dengan neutrofil meningkatkan kemampuan sel ini untuk melakukan fagositosis dan menguraikan beragam partikel. Neutrofil mampu mengeluarkan enzim ke dalam sitoplasmanya sendiri untuk menghancurkan bahan yang tertelan atau difagositosis, dan neutrofil juga mampu mengeluarkan enzim mielinperoksidase ke lingkungan sekitarnya.^{33,37}

Neutrofil merupakan leukosit pertama yang menjangkau daerah inflamasi dan mengawali pertahanan *host* melawan patogen. Aktivasi neutrofil juga berperan untuk melawan infeksi secara efektif, bersama monosit dan makrofag lewat fagositosis dan mikroorganisme atau lewat pengeluaran komponen inflamasi seperti radikal oksigen, protease atau peroksidase. Emigrasi neutrofil dari sirkulasi darah menuju jaringan inflamasi merupakan suatu proses yang kompleks dan tergantung dari banyak fungsi seluler. Salah satu kunci proses tersebut adalah reseptor adhesi.³⁸

Migrasi transendotelial diawali oleh proses perputaran neutrofil yang dimediasi oleh famili selektin dari reseptor adhesi. Perputaran neutrofil berhenti pada endotelium yang mengalami adhesi, formasi adhesi lokal seperti integrin. Integrin merupakan protein transmembran heterodimerik yang mengandung ikatan nonkovalen rantai α - dan β -. Neutrofil integrin β 1 terdiri dari rantai β umum dan rantai α yang berbeda(CD49). *Integrin famili β 2* terdiri dari rantai β - (CD18) dengan *distinct* rantai α (CD 11). Integrin β 2 sangat penting untuk adhesi dari perputaran neutrofil pada permukaan vaskular dan migrasi transendotelial. *Leukosit function antigen* (LFA) -1 (α 1 β 2, CD 1a/CD 18) dan Mac-1 (α M β 2, CD 11B/CD 18) merupakan integrin β 2 yang terbanyak pada neutrofil. Integrin ini bersama ICAM-1 sebagai ligan, regulasi dari ekspresi permukaan dan fungsinya saat migrasi neutrofil sangat jelas. Regulasi aktivasi neutrofil meningkat signifikan pada Mac-1, tapi tidak di LFA-1. Kedua reseptor integrin ini penting pada adhesi dari neutrofil pada ICAM -1, namun pengerahan Mac-1 dari neutrofil pada lokasi inflamasi masih belum dimengerti jelas, sementara LFA-1 nampaknya memainkan peranan lebih penting dibandingkan Mac-1 pada pengerahan neutrofil ke lokasi inflamasi.³⁸



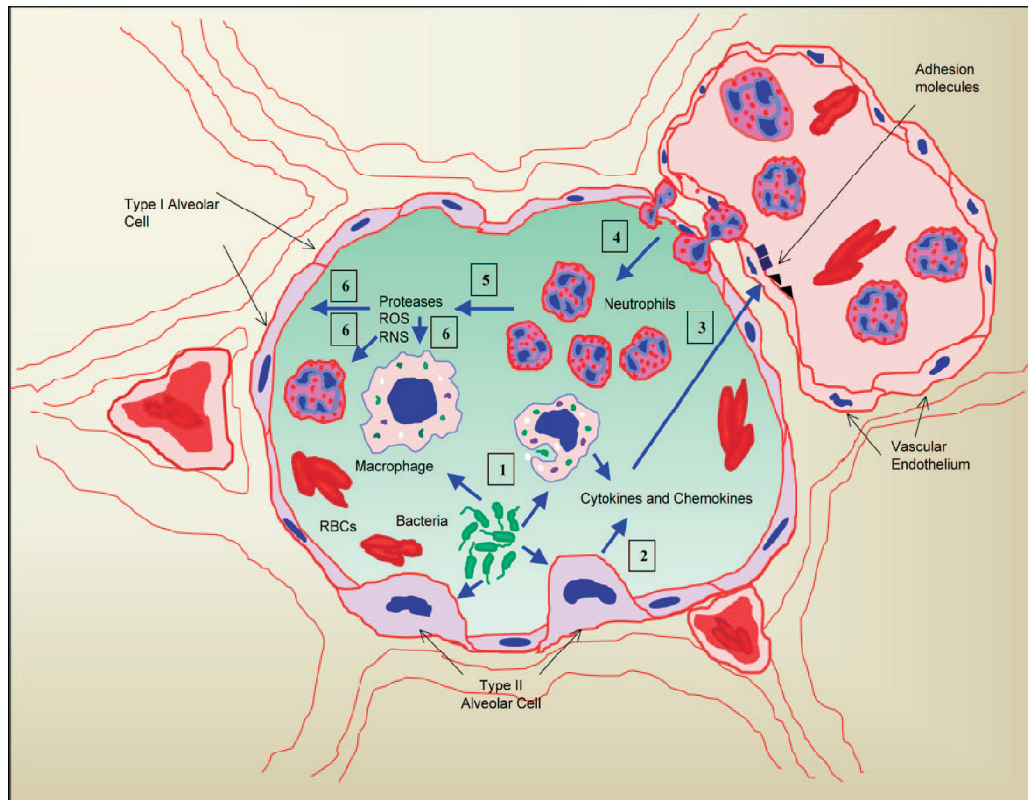
Gambar 3 : Mekanisme kemokin (kemotaktik-sitokin) yang memperantarai proses inflamasi

Sumber : Wood PL⁴³

II.2.7.3. Peran neutrofil pada pneumonia

Beberapa penelitian terdahulu mencatat keterlibatan neutrofil pada respons imunitas bawaan. Peranan fundamental neutrofil dalam melindungi host melawan *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, dan *L. pneumophila* telah ditunjukkan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa deplesi selektif dari populasi sel neutrofil menghasilkan defek yang besar pada pembersihan bakteri dari paru dan replisi neutrofil pada tikus netropenik mengembalikan daya tahan host. Penelitian menunjukkan pengurangan yang signifikan dari interleukin-12

(IL-12) pada paru tikus yang diblok oleh *CXC chemokine receptor-2 (CXCR-2)* yang respons terhadap *L.pneumophila*.³⁸



Gambar 4: Skema sekuestrasi neutrofil yang dipicu bakteri pada kerusakan paru akibat infeksi saluran napas bawah.

Sumber : Craig A, Mai J, Cai S, Jeyaseelan S³⁸

Penggerakan neutrofil merupakan mekanisme pertahanan antibakterial yang esensial pada paru yang melibatkan beberapa tahap termasuk aktivasi faktor transkripsi, produksi kemokin, upregulasi dari sel adhesi molekul, dan peningkatan interaksi sel-sel.³⁹

Akumulasi neutrofil ke dalam paru dari aliran darah melibatkan: ³⁸

- (1) perlekatan sementara pada sel endotel,
- (2) perlekatan yang kuat dengan endotel,
- (3) migrasi ke ruang ekstrasvaskular.

Penelitian membuktikan bahwa selektin dan integrin (CD11/CD18), seperti halnya sel molekul adhesi lainnya (*vascular cell adhesion molecules*=VCAMs) dan (*intracellular cell adhesion molecules* = ICAMs), memainkan peranan penting pada jalur neutrofil. ³⁸

II.2.8. Prognosis stroke

Prognosis stroke sangat dipengaruhi oleh berat ringannya penyakit dan penyulit yang terjadi selama perjalanan penyakit dan perawatan pasien, antara lain infeksi nosokomial berupa pneumonia dan infeksi saluran kemih.⁷

Faktor-faktor yang umumnya mempengaruhi prognosis stroke: ⁴⁷

- a. Faktor neurologi: lokasi lesi, jenis dan luas lesi.
- b. Faktor umum : umur, hipertensi, penyakit jantung, hiperglikemi.
- c. Faktor komplikasi: jantung, infeksi, emboli paru, kejang, stroke berulang, multi infark.

Komplikasi berakibat kematian pada bulan pertama pasca stroke: ⁴⁸

- a. Edema otak yang diikuti herniasi yang mengakibatkan penekanan pada pusat vital otak yang mengendalikan pernapasan dan denyut jantung.
- b. Pneumonia aspirasi, akibat masuknya makanan atau cairan ke paru.
- c. Infark miokard atau emboli paru.

Tabel 3. Faktor- faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kematian dan buruknya keluaran pasca stroke :

Gambaran demografis	
- peningkatan umur	
Gambaran klinis	
Umum	Neurologis
- Atrial fibrilasi	- Penurunan tingkat kesadaran
- Gagal jantung	- Gangguan motorik berat
- Serangan jantung iskemik	- Gangguan proprioseptif
- Diabetes Melitus	- Disfungsi visuospasial
- Panas	- Gangguan kognitif
- Inkontinensia urin	- <i>Total Anterior Circulation Syndrome</i>
- Riwayat stroke sebelumnya	- Rendahnya skala ADL
Pemeriksaan sederhana	Pemeriksaan Canggih (CT/MRI)
- Hiperglikemia	- Lesi yang luas
- Tingginya hematokrit	- Adanya efek massa
- Abnormalitas EKG	- Darah intraventrikuler
	- Hidrosefalus

Sumber: Warlow CP, Dennis MS, Van Gijn, Hankey GJ.⁴⁹

II.2.9. Mortalitas

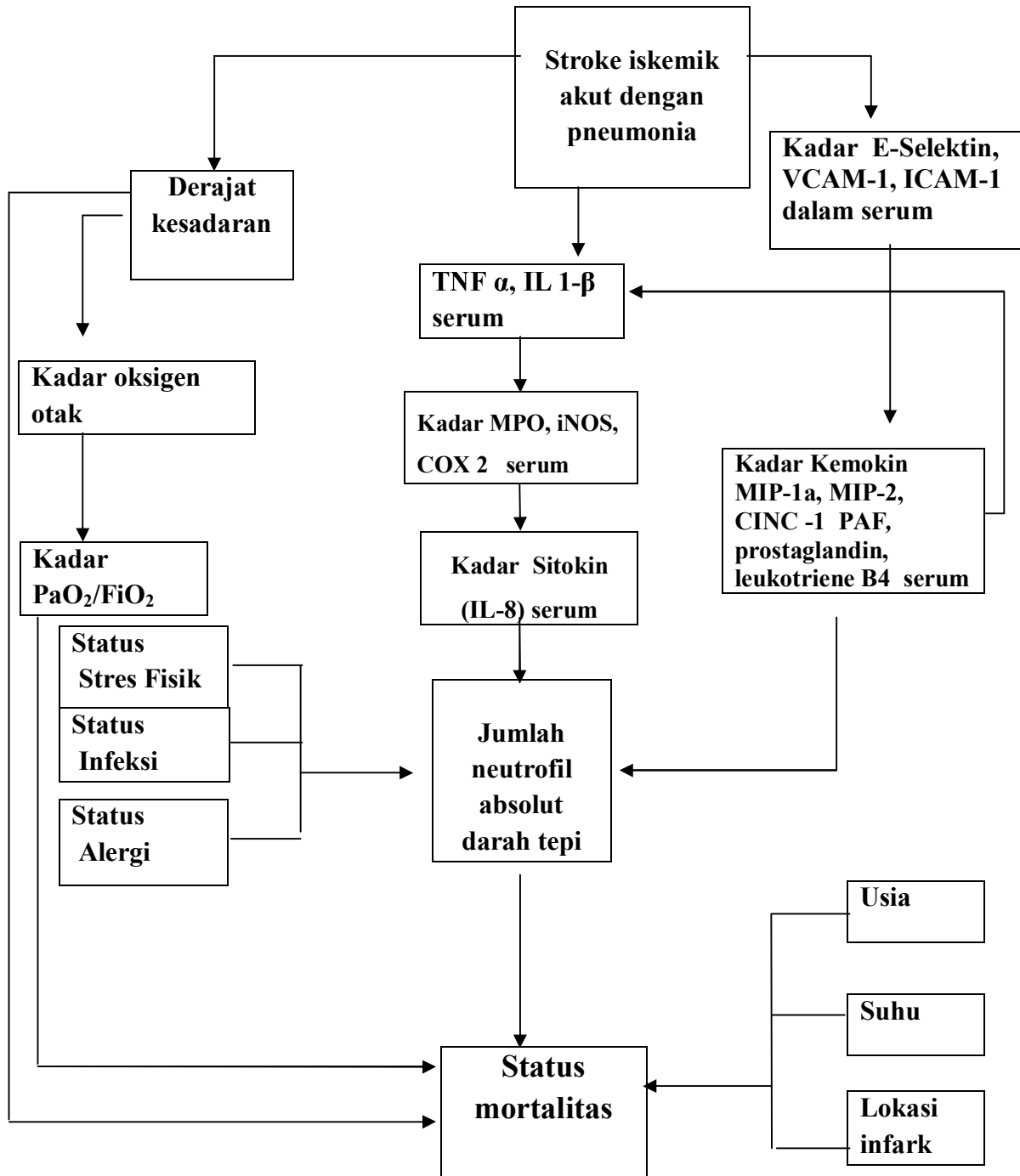
Angka mortalitas pada stroke berbeda-beda tergantung jenis stroke dan keparahan stroke itu sendiri. Stroke embolik berhubungan dengan 20-30% angka kematian dan stroke trombotik angka kematian mencapai 30-40%. Mortalitas pada stroke lebih besar pada laki-laki daripada perempuan.⁵⁰

Kira-kira 20% pasien stroke pertama meninggal dalam bulan pertama dan sepertiga yang hidup sampai 6 bulan tergantung pada aktifitas sehari-hari. Faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas pada stroke adalah jenis dan keparahan stroke, usia, berhubungan dengan faktor risiko, berhubungan dengan komplikasi, serta keparahan dan menetapnya defisit neurologis. Usia pasien yang lebih tua

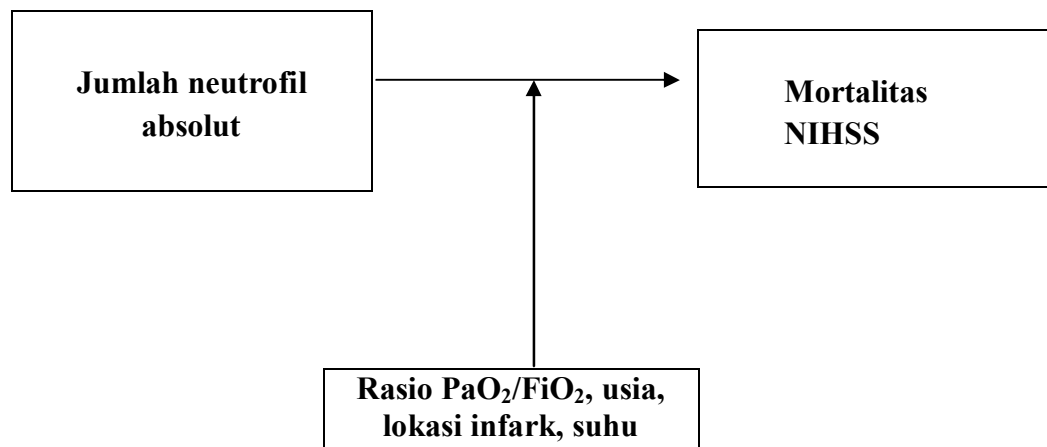
menyebabkan sulitnya kemampuan untuk pulih. Ini disebabkan karena kehilangan progresif neuron serebral karena atrofi, neuroplastisitas, kehilangan elastisitas dan perubahan aterosklerotik pembuluh darah serebral. Riwayat hipertensi, diabetes melitus, dislipidemi, obesitas, penyakit jantung juga mempunyai pengaruh buruk pada stroke seperti halnya komplikasi pasca stroke seperti pneumonia, emboli pulmoner, gagal jantung, dehidrasi dan gangguan elektrolit.⁵⁰

Saposnik dkk. sebelumnya yang meneliti faktor-faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien stroke iskemik akut berdasarkan *severity* dari stroke pada hari ke-7, hari ke-30 dan satu tahun pasca stroke iskemik.⁵³ Penelitian Saposnik dkk. menunjukkan bahwa beberapa faktor yang berhubungan dengan mortalitas 7 hari pasca stroke juga berhubungan dengan mortalitas 1 tahun pasca stroke. Hal ini mengindikasikan bahwa pengamatan mortalitas 7 hari menjadi indikator yang lebih mudah dilakukan dalam pengamatan keluaran stroke.⁵³

II.3 KERANGKA TEORI



II.4 Kerangka Konsep



Keterangan :

Rasio PaO₂/FiO₂, usia, lokasi infark, suhu menjadi faktor perancu antara jumlah neutrofil absolut serum dengan mortalitas.

II.5. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara jumlah neutrofil absolut darah tepi dengan mortalitas pasien stroke iskemik akut dengan komplikasi pneumonia.
2. Jumlah neutrofil absolut merupakan prediktor mortalitas pasien stroke iskemik akut yang signifikan pasca 7 hari terdiagnosis pneumonia.