



**RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DARAH TEPI SEBAGAI
INDIKATOR *OUTCOME* PADA STROKE ISKEMIK AKUT**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar
sarjana strata-1 kedokteran umum**

FAUZIAH CHAIRA UMMAH

22010112130129

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS DIPONEGORO

2016

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DARAH TEPI SEBAGAI INDIKATOR
OUTCOME PADA STROKE ISKEMIK AKUT**

Disusun oleh

**FAUZIAH CHAIRA UMMAH
22010112130129**

Telah disetujui

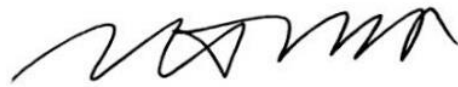
Semarang, 20 Juni 2016

Pembimbing 1



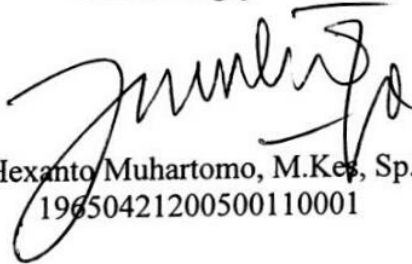
dr. Maria Belladonna, Sp. S. MSi.Med
198305072009122002

Pembimbing 2



Dr.dr. Retnaningsih, Sp.S (K) KIC
196201031987112001

Ketua Penguji



dr. Hexanto Muhartomo, M.Kes, Sp.S (K)
19650421200500110001

Penguji



dr. Arinta Puspita Wati, Sp. S
198201102014042001

Mengetahui,
A.n Dekan
Sekertaris Ketua Progrsm Studi



Dr. Farah Hendara Ningrum, Sp. Rad (K)
197806272009122001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Fauziah Chaira Ummah
NIM : 22010112130129
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Rasio neurofil limfosit darah tepi sebagai indikator *outcome*
pada stroke iskemik akut

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 7 Juni 2016
Yang membuat pernyataan,

Fauziah Chaira Ummah

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas kehendak-Nya, limpahan rahmat serta pertolongan-Nya penulis dapat menyelesaikan Laporan Hasil Karya Tulis Ilmiah dengan judul **“Rasio Neutrofil Limfosit Darah Tepi sebagai Indikator *Outcome* Stroke Iskemik Akut”**. Tak lupa juga ucapan shalawat serta salam kepada Nabi Muhammad SAW yang selalu menjadi teladan bagi penulis dalam segala hal termasuk kegigihan dan kerja kerasnya di bidang keilmuan. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna karena berbagai keterbatasan penulis sehingga sangatlah sulit untuk menyelesaikannya tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersama ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik.
3. dr. Maria Belladonna, Sp.S, MSi.Med selaku dosen pembimbing 1 dan Dr. dr. Retnaningsih, Sp.S (K) KIC selaku dosen pembimbing 2 yang telah

menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

4. dr. Hexanto Muhartomo Sp.S (K) selaku ketua penguji dan dr. Arinta Puspita Wati Sp.S selaku penguji yang telah memberikan banyak masukan untuk Karya Tulis Ilmiah ini sehingga menjadi lebih baik.
5. dr. Muji Rahayu, Sp.PK, dr. Meita, Sp.PK, sebagai guru yang sangat membantu dengan segala kesabaran, ketulusan, dan kebesaran hati dalam menyelesaikan penelitian ini.
6. Keluarga tercinta (Bunda, Ayah, Abang dan Kakak) yang selalu menjadi penyemangat, dan sumber motivasi yang paling canggih bagi penulis. Terutama Bunda yang tak lepas sujudnya untuk berdoa demi kelancaran penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Sahabat terbaik Maya Qorry Aina, Fiqih Kartika Murti, dan Devi Ninditya Kumala yang selalu ada saat dibutuhkan.
8. Rekan seperjuangan penulis Naafi Rizqi Rahmawati dan Alifianto Parham yang selalu mendukung dan saling membantu dalam proses penelitian dan pengerjaan Karya Tulis Ilmiah ini.
9. Sahabat sahabat terdekat yang selalu memberikan semangat dan keceriaan, Nino, Eryn Trijayanti, Joceline Theda, Mutiara Chairsabella, Anita Sari Budi, Tri Setya Ningrum, dan Dila Muflikhy Putri.

10. Paramedis dan karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK Undip/ RSUP Dr. Kariadi Semarang, dan pasien-pasien yang menjadi responden penelitian, atas ketulusan dan kerjasama yang diberikan selama proses penelitian ini.
11. Serta pihak lain yang tidak mungkin penulis sebutkan satu-persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulis berharap semoga Allah SWT senantiasa membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN..... | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiv |
| ABSTRAK | xvi |
| <i>ABSTRACT</i> | xvii |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum..... | 3 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus..... | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 4 |
| 1.5 Keaslian Penelitian..... | 4 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 10 |
| 2.1 Stroke Iskemik | 10 |
| 2.1.1 Pengertian Stroke Iskemik | 10 |
| 2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik..... | 11 |
| 2.1.3 Kaskade Iskemik..... | 13 |
| 2.1.3.1 Kegagalan Metabolisme Energi..... | 13 |
| 2.1.3.2 Homeostasis Kalsium dan Eksotoksisitas..... | 15 |
| 2.1.4 Kematian Sel Pasca Stroke Iskemik..... | 20 |
| 2.1.4.1 Nekrosis | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.1.4.2 Apoptosis | 21 |
| 2.1.4.3 Penumbra Iskemik | 22 |
| 2.1.5 <i>Reperfusion Injury</i> | 23 |
| 2.2 Inflamasi pada Stroke Iskemik..... | 24 |
| 2.2.1 Sel Inflamasi | 25 |
| 2.2.2 Sitokin dan Kemokin | 26 |
| 2.2.3 Molekul Adhesi..... | 28 |
| 2.2.4 Metabolit Asam Arakidonat..... | 29 |
| 2.2.5 Kaskade Inflamasi Post Iskemik..... | 29 |
| 2.3 Leukosit..... | 32 |
| 2.3.1 Neutrofil sebagai Sel Imunitas..... | 32 |
| 2.3.2 Limfosit sebagai Sel Imunitas..... | 34 |
| 2.3.2.1 Limfosit B..... | 35 |
| 2.3.2.2 Limfosit T | 36 |
| 2.3.2.3 Sel NK | 37 |
| 2.4 Peran Leukosit dalam Stroke Iskemik..... | 37 |
| 2.4.1 Peran Neutrofil dalam Stroke Iskemik..... | 37 |
| 2.4.2 Peran Limfosit dalam Stroke Iskemik..... | 40 |
| 2.5 Peran NLR dalam Stroke Iskemik | 43 |
| 2.6 <i>Outcome</i> Stroke Iskemik | 46 |
| 2.6.1 Prognosis Stroke | 47 |
| 2.6.1.1 Usia..... | 49 |
| 2.6.1.2 Luas Infark..... | 49 |
| 2.6.1.3 Tekanan Darah..... | 50 |
| 2.6.1.4 Kadar Gula Darah..... | 51 |
| 2.6.1.5 Kadar Kolesterol Darah..... | 51 |
| 2.6.2 Perbaikan Stroke | 52 |
| 2.7.3 Pengukuran <i>Outcome</i> Pasca Stroke..... | 53 |
| 2.7.3.1 NIHSS..... | 53 |
| 2.8 Kerangka Teori..... | 55 |
| 2.9 Kerangka Konsep | 56 |

| | |
|---|-----------|
| 2.10 Hipotesis..... | 56 |
| 2.10.1 Hipotesis Mayor | 56 |
| 2.10.2 Hipotesis Minor | 56 |
| BAB III METODE PENELITIAN..... | 58 |
| 3.1 Ruang Lingkup Penelitian..... | 58 |
| 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian | 58 |
| 3.3 Jenis dan Rancangan Penelitian | 58 |
| 3.4 Populasi Sampel..... | 58 |
| 3.4.1 Populasi Target..... | 58 |
| 3.4.2 Populasi Terjangkau | 58 |
| 3.4.2 Subjek Penelitian..... | 59 |
| 3.4.2.1 Kriteria Inklusi..... | 59 |
| 3.4.2.2 Kriteria Eksklusi | 59 |
| 3.4.2.3 Kriteria Drop Out | 59 |
| 3.4.4 Cara Pengambilan Subjek | 59 |
| 3.4.5 Besar Subjek Penelitian..... | 60 |
| 3.5 Variabel Penelitian | 60 |
| 3.5.1 Variabel Bebas | 60 |
| 3.5.2 Variabel Terikat..... | 60 |
| 3.5.3 Variabel Perancu | 60 |
| 3.6 Definisi Operasional..... | 61 |
| 3.7 Cara Pengumpulan Data..... | 62 |
| 3.8 Alur Penelitian | 64 |
| 3.9 Pengolahan dan Analisis Data..... | 65 |
| 3.9.1 Pengolahan Data..... | 65 |
| 3.9.2 Analisis Data | 65 |
| 3.10 Etika Penelitian | 67 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN | 68 |
| 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian..... | 68 |
| 4.2 NLR Darah Tepi dan Skor NIHSS..... | 71 |
| 4.3 NLR sebagai Indikator Keluaran Stroke Iskemik Akut..... | 74 |

| | |
|---|----|
| 4.4 Faktor- Faktor yang Mempengaruhi Skor NIHSS | 76 |
| BAB V PEMBAHASAN | 78 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | 84 |
| 6.1 Kesimpulan | 84 |
| 6.2 Saran..... | 84 |
| DAFTAR PUSTAKA | 86 |
| LAMPIRAN..... | 91 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1 Orisinalitas Karya | 4 |
| Tabel 2 Hitung leukosit fisiologis dalam darah perifer..... | 32 |
| Tabel 3 Prognosis Stroke | 47 |
| Tabel 4 Definisi Operasional | 61 |
| Tabel 6 Karakteristik penderita stroke iskemik akut | 68 |
| Tabel 7 Hasil pemeriksaan gula darah, tekanan darah, dan kolesterol | 69 |
| Tabel 8 Tabel kategori status diabetes mellitus, status hipertensi, dan status dislipidemi..... | 70 |
| Tabel 9 Tabel kategori NLR fase akut. | 71 |
| Tabel 10 Hasil korelasi Pearson antara NLR dan delta skor NIHSS | 73 |
| Tabel 11 Distribusi delta NIHSS berdasarkan kategori NLR | 75 |
| Tabel 12 Uji <i>Chi Square</i> faktor-faktor lain | 76 |

DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-----------|--|----|
| Gambar 1 | Kaskade Iskemik | 14 |
| Gambar 2 | Mekanisme pelepasan glutamat, kalsium, dan depolarisasi Penumbra..... | 19 |
| Gambar 3 | Penumbra Iskemik..... | 20 |
| Gambar 4 | Respon sel sel inflamasi pada saat iskemik..... | 31 |
| Gambar 5 | Neutrofil | 33 |
| Gambar 6 | Limfosit | 35 |
| Gambar 7 | Rekrutmen neutrofil pasca stroke iskemik..... | 39 |
| Gambar 8 | Sel T regulator (T reg) melindungi sel otak pasca stroke | 42 |
| Gambar 9 | Kerangka Teori..... | 55 |
| Gambar 10 | Kerangka Konsep | 56 |
| Gambar 11 | Alur Penelitian..... | 64 |
| Gambar 12 | Histogram NLR | 72 |
| Gambar 13 | Diagram box-plot skor NIHSS | 73 |
| Gambar 14 | Kurva ROC..... | 74 |

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan *Ethical Clearance*

Lampiran 2. Skor NIHSS

Lampiran 3. Informed Consent

Lampiran 4. Kuesioner anamnesis dan pemeriksaan neurologi

Lampiran 5. Data subjek penelitian

Lampiran 6. Analisis data penelitian

Lampiran 7. Identitas Peneliti

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------|---|
| AA | : asam arakidonat |
| AMPA | : <i>α amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid</i> |
| APC | : <i>antigen presenting cell</i> |
| ATP | : <i>adenosine triphosphate</i> |
| CAMs | : <i>cell adhesion molecules</i> |
| CBF | : <i>cerebral blood flow</i> |
| CIDS | : <i>CNS injury-induced immunodepression</i> |
| COX | : cyclooxygenase |
| CTL | : <i>cytotoxic T lymphocyte</i> |
| EAA | : asam amino eksitatori |
| EKG | : ekokardiografi |
| EETs | : <i>epoxyeicosatrienoic</i> |
| EFT | : <i>epicardial fat thickness</i> |
| eNOS | : <i>endotelial nitric oxide synthase</i> |
| GCS | : <i>Glasgow Coma Scale</i> |
| GDS | : gula darah sewaktu |
| GDP | : gula darah puasa |
| GDPP | : gula darah 2 jam post prandial |
| ICAM-1 | : <i>intercellular adhesion molecule-1</i> |
| IDO | : indoleamin 2,3-dioksigenase |
| IFN | : interferon |
| IL | : interleukin |
| IMT | : indeks massa tubuh |
| iNOS | : <i>inducible nitric oxide synthase</i> |
| IP3 | : inositol fosfat |
| LCS | : <i>liquor cerebrospinal</i> |

| | |
|--------|---|
| MCA | : arteri serebri media |
| MCP-1 | : <i>monocyte chemoattractant protein-1</i> |
| mRS | : <i>modified Rankin Scale</i> |
| NIHSS | : <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i> |
| NK | : <i>natural killer</i> |
| NLR | : <i>neutrophil lymphocyte ratio</i> |
| NMDA | : N-Metil-D-aspartat |
| nNOS | : <i>neuronal nitric oxide synthase</i> |
| NO | : <i>nitric oxide</i> |
| PLA2 | : fosfolipase A2 |
| PLC | : fosfolipase C |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| SOD | : <i>superoxide dismutase</i> |
| SVZ | : zona subventricular |
| SGZ | : zona subgranular |
| SSP | : sistem saraf pusat |
| TNF | : <i>tumor necrosis factor</i> |
| VCAM-1 | : vascular adhesion molecule-1 |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |
| XO | : <i>xanthine oxidase</i> |

ABSTRAK

Latar Belakang: Keterkaitan proses inflamasi pada stroke iskemik yaitu melalui kondisi inflamasi akut yang mengancam penumbra di area sekitar sel nekrotik serta kerusakan jaringan akibat inflamasi yang meningkatkan kejadian mortalitas dan disabilitas. Peran penanda inflamasi cukup besar dalam menilai perjalanan stroke iskemik, salah satunya rasio neutrofil limfosit/neutrophil lymphocyte ratio (NLR) yang menggabungkan neutrofil sebagai komponen inflamasi aktif serta limfosit sebagai regulator dan komponen protektif dalam satu kesatuan parameter. Penilaian NLR diharapkan dapat mengindikasikan keluaran stroke dengan lebih cermat.

Tujuan: Membuktikan bahwa NLR darah tepi dapat digunakan sebagai indikator *outcome* stroke iskemik akut.

Metode: Rancangan penelitian kohort pada pasien stroke iskemik akut yang dirawat di RSUP Dr.Kariadi Semarang yang diambil dengan *consecutive* sampling. Tiga puluh satu pasien yang mengalami stroke iskemik akut dengan onset <72 jam dilakukan penghitungan NLR dan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), pada hari ke 7 perawatan dilakukan penilaian skor NIHSS ulang. Hubungan antar variabel dianalisis dengan uji *Chi Square*, uji t berpasangan, uji *Pearson*, kurva ROC, dan uji sensitivitas serta sensibilitas.

Hasil: Didapatkan 31 subjek penelitian. Terdapat hubungan yang bermakna antara nilai NLR dengan perubahan skor NIHSS ($p = 0,001$) dengan koefisien korelasi adalah $-0,581$. Dengan analisis kurva ROC didapatkan *cut-off-point* NLR saat masuk sebagai indikator perubahan keluaran stroke adalah $5,35$ (95% CI= $0,6$ s/d $0,9$). Hasil uji spesifisitas dan sensitivitas dengan data responden yang ada didapatkan sensitifitas $80,00\%$ spesifitas $72,72\%$.

Kesimpulan: Pemeriksaan NLR darah tepi saat penderita masuk merupakan indikator keluaran stroke iskemik akut yang cukup baik.

Kata Kunci: NLR, Stroke Iskemik Akut, NIHSS

ABSTRACT

Background: *Inflammation in ischemic stroke is the leading cause of acute inflammatory conditions that threaten the penumbra in the surrounding area of necrotic cell and tissue damage from inflammation that increases the incidence of mortality and disability. The role of inflammatory markers is large enough in assessing the ischemic stroke development. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is one of inflammatory markers which combines neutrophils as a component of active inflammation and lymphocyte as a regulatory and protective components in a single parameter. Rate NLR is expected to indicate the outcome stroke more carefully.*

Objective: *To prove that NLR peripheral blood can be used as an indicator of ischemic stroke outcome.*

Method: *The design of cohort study in patients with acute ischemic stroke who were treated at the Dr.Kariadi Hospital Semarang taken with consecutive sampling. NLR and evaluation of National Institutes Health Stroke Scale (NIHSS) score at <72 hours of the onset were performed to 31 patients having ischemic stroke attack for the first time. At day 7 evaluation of NIHSS score was repeated thoroughly. Correlation between variables were analyzed using Chi Square test, paired t test, Pearson test, ROC curve, sensitivity and sensibility test.*

Result: *There were 31 research subjects. There is a significant correlation between the value of NLR with delta NIHSS $p = 0.001$ correlation coefficient is -0.581. ROC curve analysis obtained by the cut-off-point NLR currently signed in as indicators of change in the output stroke was 5.35 (95% CI = 0.6 - 0.9). Specificity and sensitivity test results with existing respondent data obtained sensitivity 80.00 % and 72.72% of specificity.*

Conclusion: *Examination of peripheral blood NLR on admission could be used as an indicator of stroke outcome.*

Keywords: *NLR, Acute Ischemic Stroke, NIHSS*