

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut WHO (2015) pada tahun 2012 terdapat 6,5 juta kematian di dunia akibat stroke.¹ Di Indonesia menurut data Depkes pada Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, dari setiap 1000 orang, 8 orang diantaranya menderita stroke. Stroke juga merupakan penyebab utama kematian pada semua umur dengan proporsi 15,4% dari seluruh kematian. Setiap 7 orang yang meninggal di Indonesia, satu diantaranya akibat stroke.² Selain menjadi penyebab mortalitas yang cukup tinggi, stroke juga merupakan penyebab penting terjadinya disabilitas. Salah satu studi yang saat ini tengah dikembangkan adalah penanganan disabilitas dan mortalitas dengan tatalaksana yang berorientasi inflamasi pada stroke.³

Tatalaksana reperfusi segera pada stroke iskemik dapat mengurangi kerusakan jaringan dan memperbaiki *outcome*, namun terdapat risiko kerusakan jaringan sekunder akibat inflamasi yang akan menghambat efektivitas dan mempersempit jendela terapi dari beberapa tatalaksana stroke. Oleh karena itu diperlukan suatu indikator inflamasi pada triase kegawatan sebagai strategi terapeutik untuk penanganan stroke iskemik akut.⁴

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.^{3,5} Dilaporkan pula bahwa inflamasi lokal

berpengaruh terhadap perluasan volume infark.⁶ Stroke iskemik akut sebagai proses inflamasi melibatkan aktivasi endotelial, perusakan sawar darah-otak, akumulasi oksidan, mediator inflamasi, neurotoksin dan infiltrasi sel leukosit serta platelet yang masif.⁷

Dari penelitian Hotchkiss *et al*, didapatkan penurunan apoptosis neutrofil mengakibatkan pemanjangan fungsi neutrofil dalam proses inflamasi yang akan memperlama proses elaborasi metabolik toksik. Meningkatnya apoptosis limfosit mengakibatkan immunosupresi sistem imunitas adaptif sehingga akan mencetuskan reaksi inflamasi sistemik lebih lanjut, juga risiko terserang infeksi nosokomial dan bakteri oportunistik.⁸ Peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit, yang tampak sebagai peningkatan rasio neutrofil dan limfosit, dicurigai akan memperburuk *outcome* pada pasien stroke iskemik akut.⁴

Zahorec *et al* telah mendokumentasikan rasio neutrofi limfosit/*neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) sebagai parameter keparahan inflamasi sistemik dan sepsis pada pasien onkologi.⁹ Dilaporkan pula NLR sebagai prediktor mortalitas 60 hari pada pasien stroke akut pada penelitian Tokgoz *et al*. Namun hingga saat ini peran prognostik untuk *outcome* dari subtype leukosit ini selama fase akut iskemik serebral belum diketahui dengan jelas.⁷

Peran penanda inflamasi cukup besar dalam menilai perjalanan stroke iskemik, salah satunya NLR yang menggabungkan neutrofil sebagai komponen inflamasi aktif serta limfosit sebagai regulator dan komponen protektif dalam satu kesatuan parameter. Penelitian ini diperlukan sebagai

suatu evaluasi peran NLR pada saat serangan akut stroke iskemik sebagai biomarker untuk mengindikasikan *outcome* stroke. Mengingat kemudahan interpretasi, kebutuhan biaya yang murah, serta kemungkinan memperoleh data hitung jenis leukosit secara rutin selama triase stroke akut, turut pula mendukung NLR sebagai biomarker perawatan akut stroke iskemik sehingga dapat menentukan kegawatdaruratan pasien dan tatalaksana yang tepat.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah NLR darah tepi dapat digunakan sebagai indikator *outcome* pasien stroke iskemik akut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

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

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mendeskripsikan NLR darah tepi pasien stroke iskemik akut pada hari pertama perawatan.

1.3.2.2 Menganalisis hubungan NLR darah tepi fase akut dengan perubahan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut.

1.3.2.3 Menganalisis hubungan variabel perancu (usia, tekanan darah, kadar gula darah, dan kadar kolesterol) dengan perubahan skor NIHSS

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat antara lain:

1. Memperluas khasanah pengetahuan mengenai faktor yang mempengaruhi kualitas *outcome* pasien stroke iskemik akut.
2. Memberikan wawasan mengenai penatalaksanaan stroke iskemik akut.
3. Memberikan petunjuk bagi penelitian-penelitian selanjutnya mengenai manfaat dari penilaian NLR darah tepi di bidang kegawatdaruratan neurologi.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Orisinalitas Karya

No	Peneliti, Tahun	Desain Penelitian	Hasil
1	<i>Admission Neutrophil - Lymphocyte Ratio Predicts 90 Days Outcome After Endovascular Stroke Therapy</i>		
	Steven D Brooks, Chauncey Spears, Christopher Cummings, Reyna L VanGilder, Kyle R Stinehart, Laurie Gutmann, Jennifer Domico, Stacey Culp, Jeffrey Carpenter, Ansaar Rai1, and Taura L Barr, West Virginia University (WVU) School of Medicine, Morgantown, West Virginia, USA; 2014	Analisis retrospektif dilakukan pada pasien stroke iskemik akut yang mendapat terapi endovaskular. Hitung jenis leukosit saat awal masuk dianalisis sebagai NLR. Keparahan stroke dinilai dengan skor NIHSS dan <i>outcome</i> dengan skor <i>modified Rankin Scale</i> (mRS) pada hari ke 90.	Terdapat hubungan signifikan antara NLR dan mRS (p=0.02) yang tetap pada kondisi kontrol untuk usia, terapi tPA IV dan rekanalisasi. $NLR \geq 5.9$ mempredikasikan <i>outcome</i> yang buruk dan mortalitas pada hari ke 90.

2. Jumlah Neutrofil Absolut sebagai Indikator Keluaran Stroke Iskemik [Master Thesis]		
Dongoran, RA. Universitas Diponegoro. Semarang ; 2007	Penelitian menggunakan desain kohort. Data primer berupa jumlah neutrofil absolut dan nilai NIHSS pada onset 12-72 jam dan pada hari ke 7 perawatan. Lalu dilakukan uji beda jumlah neutrofil absolut pertama dan hari ke-7 serta menganalisis hubungan jumlah neutrofil absolut awal terhadap nilai NIHSS	Terdapat perubahan jumlah neutrofil absolut pada pasien stroke iskemik akut, serta pada jumlah neutrofil lebih dari 4.850/mm ³ pada pasien stroke iskemik akut terjadi perburukan.
3. <i>Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Are Novel Inflammatory Predictors of Cerebral Ischemic Stroke</i>		
Eşref Akıl, Mehmet Ata Akıl, Sefer Varol, Hasan Hüseyin Özdemir, Yavuz Yücel, Demet Arslan, Abdurahman Akyüz, Sait Alan ; 2014	Desain penelitian cross-sectional pada 38 pasien dengan stroke iskemik dengan kontrol orang sehat usia 47 dan <i>sex-matched</i> . Penilaian ketebalan lemak epicardial (EFT) dengan ekokardiografi (EKG) dilakukan berdasarkan metode dari data yang telah dipublikasi sebelumnya. <i>Analyzer hematology automatic</i> digunakan untuk menghitung total dan hitung jenis leukosit pada sampel darah pasien.	EFT meningkat secara signifikan pada pasien dengan stroke iskemik dibandingkan dengan grup kontrol. ($P < .001$). Rerata NLR lebih tinggi signifikan pada pasien stroke iskemik dibandingkan dengan grup kontrol. Uji korelasi spearman menunjukkan korelasi ringan, namun signifikan antara EFT dan NLR

4. <i>Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcome inpatients with acute ischemic stroke</i>		
<p>S. Yu, H. Arima, C. Bertmar, S. Clarke, G. Herkes, M. Krause. Korea University College of Medicine, Republic of Korea; Neurological and Mental Health Division, The George Institute for Global Health, University of Sydney, Australia; 2015</p>	<p>Dari 1131 pasien, 454 pasien termasuk kriteria inklusi dan diklasifikasikan menjadi grup tertile berdasarkan penilaian NLR saat masuk rumah sakit. Data diambil kurang dari 72 jam setelah onset pada pasien yang dirawat di Royal North Shore Hospital. Hitung jumlah leukosit dan hitung jenis leukosit darah perifer dilakukan saat masuk. Keluaran klinis awal berupa disabilitas dan mortalitas di rumah sakit dinilai dengan skor mRS.</p>	<p>Pasien dengan NLR tinggi berkaitan dengan semakin parahnya defisit neurologis yang diderita. Tingginya tertile NLR berhubungan dengan perburukan signifikan pada distribusi skor mRS pada ordinal analisis regresi logistik. Hubungan ini tetap signifikan pada kondisi kontrol pada variabel klinis dan laboratoris meliputi usia, jenis kelamin, hipertensi, merokok, keparahan stroke, dan kadar glukosa darah ($p = 0.009$). Namun, risiko kematian atau disabilitas mayor dan <i>in-hospital mortality</i> tidak berbeda diantara tertile NLR.</p>
5 <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke</i>		
<p>Serhat Tokgoz, Mehmet Kayrak, Zehra Akpinar,</p>	<p>Penelitian retrospektif pada subjek 255 pasien dengan infark serebral akut kurang dari 24 jam pasca onset.</p>	<p>Tujuh puluh satu dari 255 pasien meninggal pada periode <i>follow up</i>. Rerata NLR meningkat</p>

Abdullah Seyithanoğlu, Figen Güney, Betigül Yürüten; 2013	Hemogram dari darah vena perifer diambil pada saat pasien masuk rumah sakit. Kemudian NLR dihitung, dan dilakukan <i>follow up</i> selama 60 hari.	secara signifikan pada grup mortal dibanding dengan grup <i>survival</i> . Didapatkan NLR >5.0, skor NIHSS, glukosa saat masuk rumah sakit, dan riwayat penyakit arteri koroner merupakan prediktor mortalitas jangka pendek. Sensitivitas untuk mortalitas jangka pendek jika NLR > 5 adalah 83.10%, dengan spesifisitas 62.00%. Nilai prediktif positif untuk NLR >5 adalah 45.7%, dan nilai prediktif negatif 90.50%. Asosiasi linear yang kuat didapatkan antara NLR dan NIHSS.
--	--	---

6. *Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio Predict to Short-term Mortality in Acute Cerebral Infarct Independently from Infarct Volume?*

Serhat Tokgoz, Suat Keskin, Mehmet Kayrak, Abdullah Seyithanoglu, Aysegul Omgugul; 2014	Studi retrospektif pada 151 pasien pada serangan stroke iskemik akut pertama yang terjadi kurang dari 24 jam pasca onset. Data pasien didapat melalui skinning dari sistem data rekam medis elektornik rumah sakit dengan menggunakan	Dua puluh dari 151 pasien meninggal selama periode <i>follow up</i> . NLR dan volume infark pada grup mortalitas (<i>nonsurvived group</i>) didapati tinggi secara signifikan dibandingkan <i>survived</i>
--	---	--

<i>International Classification of Diseases code.</i> NLR dihitung dari rasio neutrofil terhadap limfosit. Kematian jangka pendek (<i>short-term mortality</i>) dihitung sebagai kematian yang terjadi pada < 30 hari perawatan	group ($P < 0.05$). Volume infark, NLR, dan NIHSS merupakan prediktor kematian independen pada analisis regresi Cox. NLR menunjukkan korelasi moderat dengan NIHSS dan GCS ($P < 0.01$). Nilai NLR lebih tinggi secara signifikan pada tertile volume infark tertinggi dibandingkan dengan tertile volume infark terendah, dan midtertile
---	---

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian di atas karena penelitian ini menggunakan metode prospektif kohort dengan menilai pengaruh NLR terhadap perubahan *outcome* (skor NIHSS) pasien stroke iskemik akut dalam perawatan. Penelitian (1) menggunakan metode analitik retrospektif pada pasien stroke iskemik akut dengan terapi endovaskular dan penilaian *outcome* dengan skor *modified Rankin Scale* (mRS). Penelitian (2) menilai pengaruh jumlah neutrofil absolut terhadap *outcome* stroke iskemik akut, bukan rasio neutrofil limfosit. Sementara penelitian (3) menilai hubungan NLR terhadap pasien stroke iskemik dibandingkan grup kontrol (orang sehat) dengan metode cross sectional.

Penelitian (4) menilai hubungan antara NLR saat masuk dengan *outcome* klinis awal yang menggambarkan disabilitas atau mortalitas yang

dinilai dengan skor mRS. Penelitian (5) menginvestigasi hubungan NLR dengan mortalitas jangka pendek (*short-term*) pada pasien stroke iskemik akut. Penelitian (6) dengan analisis retrospektif meneliti mengenai korelasi antara NLR dengan volume infark sebagai prediktor mortalitas jangka pendek pada stroke iskemik akut.