

## **BAB 6**

### **PEMBAHASAN**

#### **6.1. Prevalensi Pasien Stroke Trombosis**

Salah satu faktor resiko terjadinya stroke yang tidak dapat dimodifikasi adalah jenis kelamin laki-laki. Hal tersebut sesuai dengan hasil analisis pada tabel 1 menunjukkan angka kejadian stroke trombotik pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Salah satu penyebab diduga karena pada perempuan usia pre-menopause terdapat hormon estrogen yang memiliki fungsi proteksi terhadap endotel yang dapat menghambat proses aterosklerosis. (Morovic *et al.*, 2012). Pada penelitian studi populasi di Kroasia menunjukkan rata-rata laki-laki mengalami stroke 10 tahun lebih awal (55-74 tahun) daripada perempuan (65-84 tahun) (Morovic *et al.*, 2012). Insidensi Hipertensi dan Diabetes Mellitus yang tinggi pada laki-laki juga menjadi faktor risiko laki-laki lebih sering terkena stroke daripada perempuan (CDC, 2017).

Pada penelitian yang membahas tentang perbedaan jenis kelamin pada stroke mengatakan bahwa perempuan lebih cenderung menderita stroke embolik dengan faktor resiko atrial fibrilasi. Pada laki-laki lebih cenderung menderita stroke aterotrombotik yang disebabkan karena gaya hidup yang tidak sehat. Tingginya jumlah perokok dan tingkat konsumsi alkohol pada laki-laki dapat mempercepat kerusakan endotel pembuluh darah (aterosklerosis) dan bisa berakhir pada kondisi stroke trombotik (Morovic *et al.*, 2012). Hal tersebut sejalan dengan hasil analisis data dari penelitian ini yang menyebutkan bahwa prevalensi stroke trombotik lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan.

Pada karakteristik pasien berdasarkan usia diperoleh distribusi pasien stroke trombotik lebih banyak pada kelompok usia <65 tahun dibandingkan dengan >65 tahun. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena semakin tua usia pasien stroke trombotik maka akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. Menurut studi yang dilakukan oleh Lars Peter Kammergaard, 2010, pasien stroke memiliki resiko kematian 5 kali lebih besar dalam satu bulan paska onset stroke. Dalam sebuah studi epidemiologi stroke pada pasien lanjut usia, mengatakan probabilitas kematian 28-30 hari setelah onset stroke ditentukan oleh tingkat keparahan stroke, tipe stroke, dan resiko penyakit kardiovaskular seperti atrial fibrilasi, merokok, diabetes mellitus dan penyakit jantung iskemik (Engstad *et al.*, 2012).

Berdasarkan tabel 5.2 tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan usia dengan derajat defisit neurologis skor NIHSS. Nakayama *et al.* (1994) mengatakan bahwa usia berpengaruh terhadap *Activity Daily Living* (ADL) pasien stroke trombotik tetapi tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada luaran klinis pasien. Pada penelitian tersebut diketahui usia yang semakin tua memiliki korelasi dengan perburukan ADL. Hal tersebut diduga karena menurunnya kemampuan kompensasi pada bagian tubuh yang tidak terkena dampak stroke pada usia tua.

Penelitian oleh Forster *et al.* (2009) mengatakan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap luaran pasien stroke trombotik. Akan tetapi jenis kelamin berpengaruh terhadap komplikasi pasien diduga oleh karena kecenderungan perbedaan etiologi stroke pada laki-laki dan perempuan. Pada laki-laki lebih banyak menderita stroke karena trombotik pembuluh darah otak dan pada perempuan oleh karena kardioemboli.

## 6.2 Hubungan Leukosit Berkorelasi Lemah dengan Skor NIHSS

Berdasarkan uji hipotesis dengan korelasi Pearson, diperoleh jumlah leukosit berkorelasi sangat lemah dengan skor NIHSS. Serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Husna *et al.* (2015) mengatakan bahwa kelompok pasien dengan jumlah leukosit normal mempunyai skor NIHSS sama dengan pasien leukositosis. Sehingga dapat dikatakan bahwa jumlah leukosit saat masuk rumah sakit tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan skor NIHSS masuk. Korelasi positif antara jumlah leukosit dengan skor NIHSS menunjukkan adanya hubungan yang searah. Korelasi tersebut menunjukkan bahwa peningkatan jumlah leukosit akan diikuti oleh peningkatan skor NIHSS masuk, tetapi leukosit tidak memiliki pengaruh langsung terhadap peningkatan skor NIHSS.

Terdapat beberapa kemungkinan yang diduga menyebabkan korelasi lemah antara jumlah leukosit dengan skor NIHSS pasien stroke trombotik. Jumlah sampel yang kurang, metode pengambilan data, volume infark, dan penyakit lain pada pasien yang menyebabkan peningkatan leukosit.

Proses aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah otak menjadi faktor risiko terjadinya stroke. Plak aterosklerosis tersebut dapat terjadi ruptur yang menyebabkan terbentuknya trombus atau emboli pada pembuluh darah distal. Trombus dapat mengakibatkan penutupan aliran darah yang berdampak pada penurunan perfusi oksigen hingga berakhir pada iskemia jaringan otak. Terjadinya iskemia akan menstimulasi mikroglia, astrosit, dan endotel pembuluh darah untuk mengeluarkan sitokin sebagai mediator inflamasi berupa *Interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, dan TNF. Ketiga sitokin tersebut kemudian akan mengaktivasi leukosit. Infiltrasi leukosit dimulai pada 6-12 jam pertama, kemudian meningkat pada 24 jam, dan

mencapai puncak pada 48-72 jam (Deb *et al.*, 2010). Leukosit yang menginfiltrasi jaringan tersebut memiliki mekanisme *up-regulation* sehingga penempelan pada endotel yang cedera akan memperburuk lokasi obstruksi. Keadaan ini akan menyebabkan proses iskemia jaringan yang lebih parah dan berdampak pada perburukan luaran pasien (Gofir, 2013). Dengan demikian dapat dimengerti bahwa adanya peningkatan IL-1B, IL-6, TNF dan leukosit sebagai respon tubuh terhadap iskemia jaringan dapat memperburuk luaran klinis pasien. Namun pada penelitian ini diperoleh hasil yang tidak signifikan dan korelasi sangat lemah antara jumlah leukosit dengan luaran pasien yang dinilai dengan skor NIHSS. Hasil yang tidak signifikan pada penelitian ini diduga karena waktu pengambilan sampel darah yang tidak tepat. Sampel darah pasien stroke trombotik diambil dalam 1 jam pertama sejak pasien masuk rumah sakit. Hal tersebut tidak sesuai dengan waktu infiltrasi leukosit pada jaringan iskemi yang baru dimulai pada 6 jam pertama sejak onset stroke terjadi, sehingga tidak didapatkan peningkatan leukosit yang signifikan (Parera *et al.*, 2006)

Penelitian oleh Saunders, *et al.* (1995) diperoleh perbedaan yang signifikan antara pasien dengan volume infark diatas 80 cm<sup>3</sup> yang memiliki luaran lebih buruk dibandingkan dengan volume dibawah 80 cm<sup>3</sup> yang menunjukkan luaran lebih baik, sehingga diduga pengukuran volume infark dapat digunakan sebagai alat untuk menilai prognosis pasien stroke. Penelitian terkait volume infark juga dilakukan oleh Buck *et al.* (2007) mengatakan bahwa jumlah leukosit perifer berhubungan dengan besarnya volume infark pada stroke iskemik akut. Leukosit yang terinfiltrasi pada plak yang ruptur juga akan mengeluarkan enzim protease, *reactive oxygen species* (ROS), dan peroksidase lemak yang akan memicu apoptosis sel otak yang mengalami iskemi. (Jickling *et al.*, 2015). Namun

perluasan volume infark oleh leukosit tidak terjadi pada awal onset (<6 jam) sebab leukosit secara signifikan belum mengadakan invasi ke jaringan yang iskemi. Penelitian oleh Smith *et al.* (2004) mengatakan volume infark pada awal fase onset stroke dipengaruhi oleh IL-6 sebagai sitokin pro inflamasi. Hal ini disebabkan karena IL-6 mulai meningkat pada 1-3 jam pertama sejak onset stroke. Penelitian tersebut diperkuat oleh penelitian Andreassen *et al.* (2005) menunjukkan level IL-6 pada 4 jam sejak onset stroke secara statistik signifikan berdampak pada luaran dini (*early neurological deterioration*) pasien stroke.

IL-6 sebagai sitokin pro inflamasi diproduksi oleh sel astrosit dan mikroglia yang teraktivasi saat otak mengalami iskemia. Selain IL-6, sitokin seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 juga akan berperan dalam peningkatan ROS dan *Nitric oxide* (NO) yang akan menginduksi kematian sel dan berakhir pada kerusakan jaringan (Amantea *et al.* 2008). Pada 1 jam pertama sejak onset stroke terjadi peningkatan IL-6 yang menyebabkan kerusakan jaringan otak dan pembentukan volume infark. IL-6 selanjutnya akan mengaktivasi infiltrasi leukosit dan ekspresi *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1) yang dimulai pada 6 jam pertama paska onset. Sehingga perluasan volume infark oleh karena leukosit baru akan terjadi setelah 6 jam. Oleh karena itu, jika ingin melihat korelasi antara jumlah leukosit dengan volume infark diperlukan pemeriksaan darah serial yang dimulai pada 6 jam pertama paska onset stroke. (Deb *et al.*, 2010).

Luas jaringan yang mengalami nekrosis juga berkaitan dengan jarak antara onset dengan proses reperfusi jaringan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Saver *et al.* (2014) yang mengatakan bahwa luas jaringan infark dan jumlah sel yang mati dipengaruhi oleh interval waktu sejak awal onset hingga penatalaksanaan awal. Dengan demikian, jika tidak dilakukan penatalaksanaan

awal dengan cepat, maka akan terjadi kerusakan jaringan otak yang lebih luas dan irreversibel dan berdampak pada perburukan luaran pasien.

Faktor resiko yang dimiliki oleh pasien stroke trombotik juga sangat mempengaruhi keadaan leukositosis pada pasien. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Kammergaard *et al* (1999) diperoleh hubungan antara leukositosis dengan faktor resiko yang ada pada pasien seperti Diabetes Melitus (DM) dan riwayat merokok. Diketahui bahwa pasien dengan DM berisiko tinggi terkena infeksi disebabkan karena terjadi penurunan kapabilitas fagositosis oleh sel granulosit. Sedangkan riwayat merokok aktif pada pasien stroke iskemik seringkali berkaitan dengan kondisi bronkitis kronis sehingga dapat dijadikan alasan peningkatan jumlah leukosit. (Plotkin *et al*, 1996)

Penelitian oleh Kumar, *et al*. (2012) mengatakan bahwa peningkatan leukosit pada *early* onset stroke juga dipengaruhi oleh penyakit infeksi yang diderita oleh pasien stroke. Peningkatan leukosit tersebut berdampak pada prognosis buruk sehingga setelah onset stroke terjadi perlu dilakukan pemeriksaan terhadap resiko infeksi pada pasien. Hasil yang serupa juga ditemukan pada penelitian oleh Sahan *et al*. (2013), bahwa peningkatan leukosit dalam 12 jam pertama berhubungan dengan faktor resiko infark jantung yang dimiliki pasien dan berkaitan dengan probabilitas terjadinya stroke iskemik di masa depan pada pasien yang telah mengalami stroke iskemik sebelumnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Denes *et al*. (2010) mengemukakan bahwa terdapat faktor *confounding* dalam proses penilaian respon inflamasi pada onset awal pasien stroke. Faktor tersebut berhubungan dengan penyakit sistemik yang dialami pasien seperti DM, hipertensi, aterosklerosis, dan infeksi. Rerata jumlah

leukosit mencapai puncak yaitu dalam 48-72 jam, sehingga peningkatan jumlah leukosit yang signifikan sebelum 24 jam dapat mengindikasikan adanya proses infeksi sebelum onset stroke. Terjadinya infeksi dapat memperburuk luaran pasien stroke iskemik, sehingga assesment awal tentang riwayat penyakit pasien terdahulu sangat penting dilakukan. Penelitian lain oleh Hanne *et al.* (2007) mengatakan bahwa peningkatan leukosit pada proses inflamasi secara signifikan hanya berhubungan dengan stroke berat (*severe*) dan tidak pada stroke ringan (*mild to moderate*). Peningkatan leukosit tersebut disebabkan oleh akumulasi jumlah leukosit karena proses infeksi sebelum onset stroke dan inflamasi karena stroke akut. Proses infeksi yang menyertai onset stroke tersebut akan memperburuk luaran pasien, sehingga jatuh pada kondisi stroke berat (Jickling *et al.*, 2015).

### **6.3 Keterbatasan Penelitian**

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain peneliti tidak mendapatkan data tentang riwayat infeksi pada pasien yang mendahului onset stroke yang dapat meningkatkan jumlah leukosit pada pasien stroke trombotik. Kemudian jumlah sampel yang kurang serta metode pengambilan leukosit yang tidak dilakukan secara serial juga mempengaruhi hasil penelitian. Peneliti menyarankan untuk mempertimbangkan faktor-faktor tersebut pada penelitian selanjutnya.