

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Stroke adalah sindroma klinis yang berkembang cepat akibat gangguan otak fokal maupun global dengan gejala – gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa ada penyebab lain yang jelas selain kelainan vascular (WHO, 2006). Definisi lain yaitu kondisi pada otak yang kehilangan perfusi oksigen secara mendadak dan menyebabkan kerusakan saraf sesuai dengan bagian otak yang terganggu (Wong, 2008).

Stroke secara luas diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan hemoragik. Stroke iskemik disebabkan karena gangguan aliran oksigen dan nutrisi ke sel-sel otak oleh karena adanya thrombus (stroke trombotik) atau emboli. Sedangkan stroke hemoragik intraserebral dan subarakhnoid disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah kranial (Smith *et al.*, 2005). Sebagian besar stroke sisanya adalah stroke hemoragik (Irfan, 2010).

Pada tahun 2010 angka kejadian stroke di dunia mencapai 33 juta kasus, 16,9 juta diantaranya merupakan kasus baru. Diketahui dalam lima tahun terakhir sekitar 15,4% penderita stroke meninggal dunia dari total populasi di dunia, dan 42,9% merupakan stroke iskemik. Di Indonesia jumlah penderita stroke pada tahun 2013 sebanyak 1.236.825 kasus, dan di Jawa Timur terdapat sekitar 190.449 kasus (Risikesdas, 2013).

Stroke merupakan penyebab kematian nomor 2 setelah penyakit jantung koroner dan penyebab kecacatan utama diseluruh dunia. Diperkirakan dari

500.000 pasien stroke, sepertiganya dapat pulih kembali, dan sisanya mengalami gangguan fungsional dari ringan hingga berat (Misbach, 2011). Selain itu, dampak lain dari stroke adalah menurunnya produktivitas kerja dan biaya perawatan yang tinggi (Truelsen *et al.*, 2006).

Penyebab stroke trombotik adalah adanya trombus yang disebabkan oleh pembentukan plak aterosklerosis di pembuluh darah otak. Lokasi terseringnya adalah di aorta, a. coronaria, a. carotis communis, dan a. basilar. Dalam proses pembentukan plak tersebut, leukosit diketahui sebagai mediator proses inflamasi dan komponen leukosit yang berperan aktif dalam patogenesis terjadinya aterosklerosis adalah netrofil (Wu *et al.*, 2013). Netrofil dapat menginisiasi pembentukan plak aterosklerosis dengan meningkatkan infiltrasi dari sel monosit, memproduksi *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yang teroksidasi. Netrofil juga mengeluarkan enzim yang dapat mendegradasi pelindung fibrosa sehingga terbentuk trombus dan berakhir pada iskemia pembuluh darah otak (Arai, 2011).

Aterosklerosis secara umum dideskripsikan sebagai pengerasan dan penebalan arteri, yang dicirikan oleh adanya proses kalsifikasi pada tunika media. Inisial lesi aterosklerosis dimulai dari adanya *fatty streaks*, yaitu kumpulan lemak intraseluler (kolesterol) yang terdapat di makrofag maupun sel otot polos, yang dapat terjadi sejak masa remaja.

Proses diawali dari berubahnya kolesterol LDL (k-LDL) menjadi lebih aterogenik setelah proses oksidasi dan berubah menjadi LDL yang teroksidasi (Ox-LDL). Netrofil dipercaya sebagai sel yang dapat menginduksi pembentukan ox-LDL tersebut dengan mengeluarkan berbagai macam sitokin salah satunya yaitu ROS (*Reactive Oxygen Species*). Ox-LDL yang aterogenik tersebut kemudian akan terus berkembang dan berubah menjadi bersifat sitotoksik

proinflamasi, kemotaktik dan proaterogenik. Stimuli inflamasi tersebut dianggap sebagai suatu sinyal kerusakan endotel oleh platelet sehingga akan mengeluarkan sitokin CCL5 yang akan berikatan pada reseptor CCR5 pada netrofil sehingga menginduksi netrofil untuk mensekresi yang berperan dalam perekrutan monosit. Monosit selanjutnya berubah menjadi makrofag oleh *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang kemudian akan menangkap Ox LDL dan berubah menjadi sel busa (*foam cell*). Sel busa tersebut akan menjadi *fatty streak* (prekursor plak aterosklerosis) dan mempunyai dinding pelindung fibrosa. Plak ini kemudian akan menginvasi dan menyebar kedalam tunika media pembuluh darah, sehingga pembuluh darah akan menebal dan terjadi penyempitan lumen (Sharp, 2016).

Netrofil memproduksi enzim proteolitik salah satunya yaitu MMPs (*Matrix metalloproteinase*). Enzim tersebut akan mendegradasi pelindung fibrosa yang rapuh kemudian menyebabkan ruptur dan terbentuk trombus. Trombus tersebut kemudian menginduksi perlekatan platelet dan eritrosit sebagai salah satu respon dari kerusakan jaringan. Trombus akan menutupi arteri sehingga menurunkan aliran darah di serebral dan bila ini berlangsung lama dapat mengakibatkan iskemia di jaringan sekitar lokasi trombus (Fagan, 2008).

Mikroglia, astrosit dan endotel yang mengalami iskemi akan mengeluarkan sitokin mediator inflamasi untuk mengaktifasi infiltrasi leukosit. Proses tersebut dimulai dari adhesi pada pembuluh darah yang trombus, melepaskan sitokin proinflamasi, enzim proteolitik, hingga akhirnya berakumulasi pada lokasi trombus sehingga menyebabkan infark jaringan otak yang lebih luas. Oleh sebab itu, stroke yang tidak tertangani dalam 6 jam setelah onset dapat mempengaruhi tingkat keparahan stroke. Daerah otak yang mengalami iskemia dapat mencetuskan

berbagai proses seluler yang saling berkaitan. Akhir dari proses tersebut adalah kematian sel saraf yang mengakibatkan kerusakan jaringan otak yang menetap sehingga terjadi defisit neurologis yang permanen (Fagan, 2008).

Luaran penderita stroke trombotik tergantung pada letak, volume dan kecepatan penatalaksanaan awal pada penderita. Kompleksitas dari faktor-faktor tersebut menyebabkan kesulitan dalam memprediksi prognosis ataupun keluaran dari pasien-pasien stroke (Azzimondi, 1996). Oleh karena itu, diperlukan suatu metode untuk mendeteksi sedini mungkin luaran dari pasien stroke (Counsell *et al.*, 2003).

Salah satu alat ukur untuk menilai defisit neurologis stroke yaitu NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*). Beberapa jurnal menyebutkan bahwa NIHSS lebih unggul dalam menilai derajat defisit neurologis daripada alat ukur yang lain. Pada konsensus *National Stroke Association*, Jensen *et al.* (2006), menganjurkan menggunakan NIHSS dibandingkan dengan *Canadian Neurological Scale (CNS)*, *Scandinavian Stroke Scale* dan *Orgogozo Scale* untuk menilai derajat defisit neurologis.

Disuatu studi pada ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities study*), menyebutkan bahwa terdapat hubungan peningkatan jumlah leukosit dengan prognosis pasien stroke trombotik (Lee *et al.*, 2001). Selain itu, beberapa studi menyebutkan bahwa rasio netrofil-limfosit sebagai salah satu parameter inflamasi dapat dijadikan sebagai faktor independen untuk memprediksi angka kematian dan prognosis dari beberapa penyakit neurologi dan kardiovaskular (Arai, 2011). Hal ini diperkuat dengan adanya penelitian yang menyatakan bahwa ada hubungan antara konsentrasi *Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule*

(ALCAM) yang berperan selama proses neuroinflamasi dengan prognosis mortalitas dari pasien stroke iskemik akut (Smedbakken *et al.*, 2011). Sebaliknya, pada penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ada hubungan antara jumlah leukosit yang tinggi dengan prognosis pasien. Perburukan stroke iskemik dapat meningkat karena adanya faktor-faktor risiko lain seperti hipertensi, hiperglikemia dan dislipidemia (Iranmanesh *et al.*, 2014). Berdasarkan uraian diatas, hubungan antara jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik masih kontroversial, untuk itu perlu dilakukan suatu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan peningkatan jumlah leukosit dengan luaran pasien penderita stroke trombotik dalam 24 jam onset yang dinilai dengan NIHSS.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik dinilai dengan NIHSS ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1.3.1 Tujuan Umum

1. Mengetahui korelasi jumlah leukosit dengan keluaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset yang dinilai dengan NIHSS

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata skor NIHSS pada pasien dengan leukosit normal
2. Mengetahui rerata skor NIHSS pada pasien dengan leukositosis

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diambil dari hasil penelitian ini antara lain :

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Menghasilkan karya ilmiah yang dapat dijadikan sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.
2. Menambah informasi ilmiah mengenai hubungan leukosit dengan luaran pasien stroke trombotik dalam 24 jam onset

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan manfaat klinis berupa mengetahui luaran pasien stroke trombotik 24 jam onset dengan mengukur jumlah leukosit.