

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

Stroke adalah suatu penyakit defisit neurologis yang disebabkan oleh perdarahan ataupun sumbatan dengan gejala dan tanda yang sesuai pada bagian otak yang terkena, yang dapat menimbulkan cacat atau kematian. Stroke merupakan penyebab kematian ketiga di dunia setelah penyakit jantung koroner dan kanker pada negara maju ataupun negara berkembang. Satu dari 10 kematian disebabkan oleh stroke. Data *World Stroke Organization* menunjukkan bahwa setiap tahunnya ada 13,7 juta kasus baru penyakit stroke, dan sekitar 5,5 juta kematian terjadi akibat stroke (Setiawan, 2021).

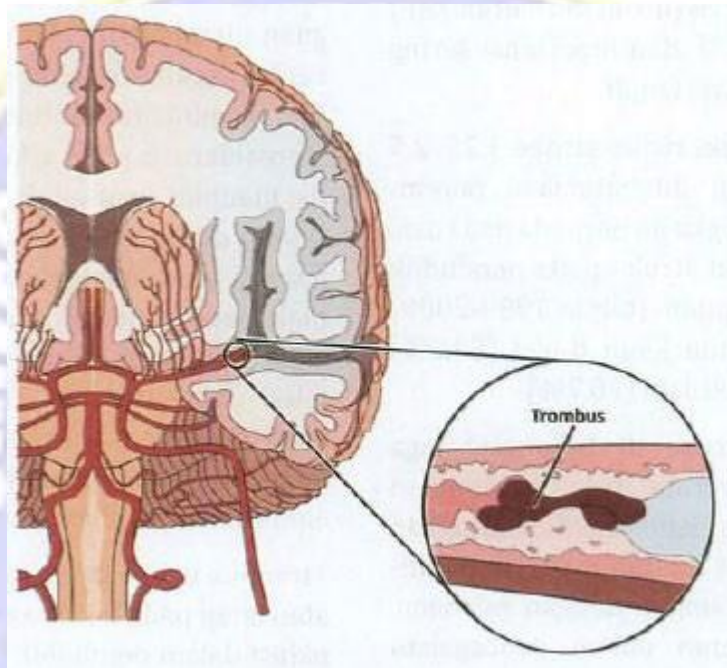
Jumlah penderita stroke di Indonesia menduduki peringkat pertama terjadi sebagai negara terbanyak yang mengalami stroke di seluruh Asia. Prevalensi stroke di Indonesia mencapai 8,3 dari 1000 populasi. Angka prevalensi ini meningkat dengan meningkatnya usia. Data nasional Indonesia menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab kematian tertinggi, yaitu 15,4%. Didapatkan sekitar 750.000 insiden stroke per tahun di Indonesia, dan 200.000 diantaranya merupakan stroke berulang (Ekacahyaningtyas *et al.*, 2017).

Menurut Ojaghihaghghi *et al.* (2017), dua jenis stroke otak adalah hemoragik dan iskemik. Stroke hemoragik disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah, menyumbang 20% dari penyakit *Cerebrovaskular Accident* (CVA), sedangkan stroke iskemik disebabkan oleh oklusi dan penyumbatan pembuluh otak meliputi 80%.

2.1.1 Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik

Stroke atau *Cerebrovaskular accident* menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) adalah disfungsi otak yang terjadi secara tiba-tiba akibat sirkulasi darah otak yang tidak normal, disertai fokal dan sistemik, berlangsung selama 24 jam atau lebih (Sacco *et al.*, 2013).

Stroke iskemik merupakan gangguan fungsi otak medulla spinalis atau retina, baik fokal maupun global akibat adanya gangguan berupa sumbatan pada pembuluh darah yang bersifat akut, mendadak, dan ≥ 24 jam (Bahrudin, 2020).



Gambar 2.1 Oklusi Pembuluh Darah Otak Akibat Trombus (Rasyid *et al.*, 2017)

Stroke perdarahan intraserebral (*Intracerebral Hemorrhage*, ICH) atau yang biasa dikenal sebagai stroke hemoragik diakibatkan oleh pecahnya pembuluh intraserebral. Kondisi tersebut menimbulkan gejala neurologis yang berlaku secara mendadak dan seringkali diikuti gejala nyeri kepala yang berat pada saat melakukan aktivitas akibat efek desak ruang atau peningkatan tekanan intrakranial (TIK). Efek ini menyebabkan angka kematian pada stroke hemoragik menjadi lebih tinggi

dibandingkan stroke iskemik (Setiawan, 2021). Perdarahan intraserebral (ICH) biasanya disebabkan oleh pecahnya arteri penetrasi kecil sekunder akibat perubahan hipertensi atau kelainan vaskular lainnya (An *et al.*, 2017).

2.1.2 Epidemiologi

Stroke memiliki angka kematian dan kecacatan yang tinggi dan merupakan penyebab utama kecacatan fisik pada usia produktif dan usia lanjut. Menurut data *World Stroke Organization*, dikatakan bahwa 1 diantara 6 orang di dunia akan mengalami stroke di sepanjang hidupnya (Mutiarasari, 2019).

Berdasarkan data WHO pada tahun 2019 stroke menempati peringkat dua kematian terbesar di dunia setelah penyakit kardiovaskular dan bertanggung jawab sekitar 11% dari 55.4 juta kematian di seluruh dunia. Pada Negara berpenghasilan rendah dan menengah, 70% stroke dan 87% kematian terkait stroke dan kecacatan tiap tahun terjadi. Lebih dari empat dekade terakhir, insiden stroke di Negara berpenghasilan rendah dan menengah meningkat dua kali lipat, sementara di Negara dengan penghasilan tinggi angka kejadian stroke turun sekitar 42% (Johnson *et al.*, 2016).

Prevalensi stroke di Amerika Serikat adalah sekitar 7 juta (3,0%), sedangkan di Cina prevalensi stroke berkisar antara (1,8%) (pedesaan) dan (9,4%) (perkotaan). Di seluruh dunia, Cina merupakan negara dengan tingkat kematian cukup tinggi akibat stroke (19,9% dari seluruh kematian di Cina), bersama dengan Afrika dan Amerika Utara (Mutiarasari, 2019). Dari data *South East Asian Medical Information Centre* (SEAMIC) diketahui bahwa angka kematian stroke terbesar terjadi di Indonesia yang kemudian diikuti secara berurutan oleh Filipina, Singapura, Brunei, Malaysia, dan Thailand (Dinata *et al.*, 2013).

Prevalensi stroke di Indonesia meningkat dibandingkan tahun 2013 yaitu dari 7% menjadi 10.9%. Secara nasional, prevalensi stroke di Indonesia tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar (10,9%) atau diperkirakan sebanyak 2.120.362 orang. Berdasarkan kelompok umur kejadian penyakit stroke terjadi lebih banyak pada kelompok umur 55-64 tahun (33,3%) dan proporsi penderita stroke paling sedikit adalah kelompok umur 15-24 tahun. Laki-laki dan perempuan memiliki proporsi kejadian stroke yang hampir sama. Sebagian besar penduduk yang terkena stroke memiliki pendidikan tamat SD (29,5%). Prevalensi penyakit stroke yang tinggal di daerah perkotaan lebih besar yaitu (63,9%) dibandingkan dengan yang tinggal di pedesaan sebesar (36,1%) (Kemenkes RI, 2018).

Dari seluruh penderita stroke di Indonesia, stroke iskemik merupakan jenis yang paling banyak diderita yaitu sebesar 52,9%, perdarahan intraserebral 38,5%, emboli 7,2% dan perdarahan subarakhnoid 1,4%. (Dinata *et al*, 2013).

Intracerebral hemorrhage (ICH) menyumbang sekitar 10-20% dari semua stroke. 8-15% di negara barat seperti USA, UK dan Australia, dan 18-24% di Jepang dan Korea. Insiden ICH secara substansial bervariasi di seluruh negara dan etnis. Tingkat kejadian ICH primer di negara berpenghasilan rendah dan menengah adalah dua kali tingkat di negara berpenghasilan tinggi (22 vs 10 per 100.000 *person-years*) pada tahun 2000-2008 Tingkat fatalitas kasus ICH sekitar 40% dalam 1 bulan dan 54% dalam 1 tahun. Hanya 12% sampai 39% pasien mencapai kemandirian fungsional jangka panjang. Sebuah meta-analisis hasil ICH antara tahun 1980 dan 2008 menunjukkan tidak ada perubahan yang berarti dalam tingkat kematian kasus selama periode waktu tersebut, tetapi penelitian retrospektif kohort yang dilakukan di Inggris dan Amerika Serikat menunjukkan penurunan yang signifikan dalam kasus kematian

sejak tahun 2000. Studi epidemiologi stroke di seluruh dunia mengungkapkan bahwa kematian kasus stroke dini (21 hari hingga 1 bulan) bervariasi secara substansial antar negara dan periode studi. Tingkat kematian kasus adalah 25-30% di negara-negara berpenghasilan tinggi sementara 30-48% di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Penurunan tingkat kematian ICH mungkin dikaitkan dengan peningkatan perawatan kritis. Di Korea, tingkat kematian kasus ICH diperkirakan dari database asuransi nasional setinggi 35% pada tahun 2004. Namun, tingkat kematian kasus 30 hari di rumah sakit pada tahun 2009 jauh lebih rendah yaitu 10,2% (An *et al.*, 2017).

2.1.3 Faktor Risiko Stroke

Faktor- faktor resiko untuk terjadinya stroke dapat diklasifikasikan sebagai berikut. (Boehme *et al.*, 2017; Ghani *et al.*, 2016)

2.1.3.1 Nonmodifiable Risk Factors

- a. Umur
- b. Jenis kelamin
- c. Ras
- d. Faktor Genetik

2.1.3.2 Modifiable Risk Factors

- a. Hipertensi
- b. Merokok
- c. Rasio pinggang-pinggul
- d. *Unhealthy diet* : lemak, garam berlebihan, asam urat, kolesterol, *low fruit diet*.
- e. Kurang aktifitas fisik dan olahraga

- f. Hiperlipidemia
- g. Diabetes mellitus
- h. Konsumsi alcohol
- i. Kelainan jantung
- j. Apolipoprotein B to A1

2.1.4 Klasifikasi Stroke

Setiap jenis stroke memiliki cara penanganan maupun prognosa yang berbeda meskipun dasar patogenesisnya sama. Oleh karena itu diperlukan berbagai dasar klasifikasi yang berbeda-beda. (Misbach, 2011).

Secara umum, stroke dapat dibagi menjadi dua jenis, yaitu stroke hemoragik atau stroke perdarahan yang ditandai oleh adanya kelebihan darah pada rongga tengkorak yang tertutup, dan stroke non hemoragik atau stroke iskemik yang ditandai oleh kekurangan pasokan darah yang cukup untuk memberikan oksigen dan nutrisi ke otak. Membedakan antara stroke hemoragik dan stroke non hemoragik sangat penting dalam proses diagnosis, manajemen, dan penentuan terapi stroke. Dalam kasus stroke secara keseluruhan, 88% merupakan stroke non hemoragik, sedangkan sisanya 12% merupakan stroke hemoragik. (Caplan, 2016).

2.1.4.1 Klasifikasi Stroke Iskemik

a. Berdasarkan Etiologi

Berdasarkan penyebab terjadinya penyumbatan, stroke iskemik diklasifikasikan menjadi:

1. Stroke iskemik trombotik
2. Stroke iskemik emboli (Hui, 2022).

b. Berdasarkan lokasi, iskemik dapat terjadi pada:

1. Area sirkulasi anterior atau karotis (arteri cerebri anterior dan arteri cerebri media)
2. Area zona perbatasan (*watershed area*)
3. Area sirkulasi posterior (*vertebrobasilar*) (Caplan, 2016)

c. Berdasarkan OCSP (*Oxfordshire Community Stroke Project*), stroke iskemik dapat diklasifikasikan menjadi :

- a. *Cerebral infarction*
- b. *Lacunar infarct (LACI)*
- c. *Total anterior circulation infarct (TACI)*
- d. *Partial anterior circulation infarct (PACI)*
- e. *Posterior circulation infarcts (POCI)* (Yang *et al.*, 2016)

d. Berdasarkan TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) stroke iskemik diklasifikasikan menjadi :

1. Aterosklerosis arteri besar
2. Emboli Kardiogenik
3. Oklusi Pembuluh Darah Kecil
4. Etiologi lainnya
5. Etiologi dengan banyak kasus (Harris *et al.*, 2018)

2.1.4.2 Klasifikasi Stroke Hemorragik

a. Hemoragik subaraknoid

Kecelakaan yang sering disebabkan oleh trauma atau tekanan darah tinggi adalah kejadian yang paling umum terjadi. Penyebab paling umum adalah terjadinya kebocoran aneurisma di area sirkulasi Willis, lalu diikuti oleh malformasi arteri-vena

kongenital di otak, selebihnya disebabkan oleh angioma, tumor, dan thrombosis kortikal (Beckse *et al.*, 2016).

b. Hemoragik intracerebral

Pendarahan di otak yang disebabkan oleh arterosklerosis cerebral terjadi karena perubahan degeneratif akibat penyakit tertentu yang menyebabkan pecahnya pembuluh darah. Stroke ini umumnya terjadi pada kelompok usia antara 40 hingga 70 tahun. Pada individu di bawah usia 40 tahun, pendarahan intraserebral biasanya disebabkan oleh malformasi arteri-vena, hemangio blastoma, dan trauma. Pendarahan intraserebral juga dapat terjadi akibat keberadaan tumor otak dan penggunaan obat-obatan tertentu (Liebeskind *et al.*, 2016).

2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologi Stroke

Stroke didefinisikan sebagai ledakan neurologis mendadak yang disebabkan oleh gangguan perfusi melalui pembuluh darah ke otak. Penting untuk memahami anatomi neurovaskular untuk mempelajari manifestasi klinis stroke. Aliran darah ke otak diatur oleh dua karotis interna di anterior dan dua arteri vertebralis di posterior (lingkaran Willis). Stroke iskemik disebabkan oleh kekurangan suplai darah dan oksigen ke otak. Oklusi iskemik berkontribusi sekitar 85% dari korban pada pasien stroke, dengan sisanya karena perdarahan intraserebral. Oklusi iskemik menghasilkan kondisi trombotik dan emboli di otak. Pada trombosis, aliran darah dipengaruhi oleh penyempitan pembuluh akibat aterosklerosis. Penumpukan plak pada akhirnya akan menyempitkan ruang pembuluh darah dan membentuk gumpalan, menyebabkan stroke trombotik (Kuriakose & Xiao, 2020).

Pada stroke emboli, penurunan aliran darah ke daerah otak menyebabkan emboli, aliran darah ke otak berkurang, menyebabkan stres berat dan kematian sel sebelum waktunya (nekrosis). Nekrosis diikuti dengan disrupsi membran plasma, pembengkakan organel dan bocornya isi seluler ke ruang ekstraseluler, dan hilangnya fungsi saraf. Peristiwa penting lainnya yang berkontribusi terhadap patologi stroke adalah peradangan, kegagalan energi, hilangnya homeostasis, asidosis, peningkatan kadar kalsium intraseluler, eksitotoksitas, toksisitas yang dimediasi radikal bebas, sitotoksitas yang dimediasi sitokin, aktivasi komplemen, gangguan sawar darah-otak, aktivasi sel glial, stres oksidatif dan infiltrasi leukosit (Kuriakose & Xiao, 2020).

ICH biasanya disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah yang mengalami degenerasi akibat hipertensi yang sudah berlangsung lama. Arteri yang bertanggung jawab menunjukkan degenerasi media dan otot polos yang menonjol. Nekrosis fibrinoid sub-endotelium dengan mikro-aneurisma dan dilatasi fokal dapat terlihat pada beberapa pasien. *Lipohyalinosis*, secara mencolok terkait dengan hipertensi lama, paling sering ditemukan pada ICH *non-lobar* sedangkan angiopati amiloid serebral (CAA) relatif lebih umum pada ICH *lobar* (An *et al.*, 2017).

Terjadinya penyakit stroke hemoragik dapat melalui beberapa mekanisme. Stroke hemoragik yang berkaitan dengan penyakit hipertensi terjadi pada stroke bagian otak dalam yang diperdarahi oleh *penetrating artery* seperti pada area ganglia basalis (50%), lobus serebral (10% hingga 20%), talamus (15%), pons dan batang otak (10% hingga 20%), dan serebelum (10%), stroke lobaris yang terjadi pada pasien usia lanjut dikaitkan dengan *cerebral amyloid angiopathy*. Selain diakibatkan oleh hipertensi, stroke hemoragik juga bisa diakibatkan oleh tumor intrakranial, penyakit moyamoya,

gangguan pembekuan darah, leukimia, serta dipengaruhi juga oleh usia, jenis kelamin, ras/suku, dan faktor genetik (Setiawan, 2021).

2.1.6 Manifestasi klinis Stroke

Gejala dan tanda stroke bergantung pada bagian otak yang terkena, mayoritas pasien stroke mengalami defisit neurologis pada salah satu bagian tubuh dan kesulitan dalam berbicara atau memberikan informasi karena adanya penyusutan kemampuan kognitif atau Bahasa (Fagan and Hess, 2008).

Gejala klinis yang dialami pada pasien stroke menurut American Stroke Association, 2016, antara lain:

- a. Kelumpuhan sisi kedua sisi, kelumpuhan satu ekstremitas, kelumpuhan otot-otot penggerak bola mata, kelumpuhan otot-otot untuk proses menelan, bicara, dan sebagainya
- b. Gangguan fungsi keseimbangan
- c. Gangguan fungsi penghidu
- d. Gangguan fungsi penglihatan
- e. Gangguan fungsi pendengaran
- f. Gangguan fungsi somatik sensoris
- g. Gangguan fungsi kognitif, seperti: gangguan atensi, memori, bicara verbal, gangguan mengerti pembicaraan, gangguan pengenalan ruang, dan sebagainya
- h. Gangguan global berupa gangguan kesadaran

Tanda dan gejala stroke sering terjadi secara mendadak yang kemudian dapat langsung meningkat atau memburuk secara perlahan, tergantung pada jenis stroke dan area otak yang terkena. Menurut Rasyid *et al* (2017), pemeriksaan sederhana yang

dapat digunakan untuk mengetahui tanda dan gejala stroke adalah dengan menggunakan singkatan FAST, yaitu :

- a. Facial droop (mulut mencong/tidak simetris)
- b. Arm weakness (kelemahan pada tangan)
- c. Speech difficulties (kesulitan bicara)
- d. Time to seek medical help (waktu tiba di RS secepat mungkin).

2.1.7 Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang

Untuk mendiagnosis kasus stroke, idealnya ditentukan dengan 2 alur yang sejalan yaitu berdasarkan observasi klinis dari karakteristik sindroma/kumpulan gejala dan perjalanan penyakit; serta karakteristik patofisiologi dan mekanisme penyakit yang dikonfirmasi dengan data- data patologis, laboratoris, elektrofisiologi, genetik, atau radiologis (Widjaja, 2010).

Penegakan diagnosis stroke memerlukan anamnesis, pemeriksaan fisik umum, pemeriksaan neurologis, serta pemeriksaan penunjang. Hasil dari pemeriksaan sangat penting guna menentukan tipe stroke yang akan berkaitan dengan tatalaksana yang diberikan, sehingga kesalahan yang mengakibatkan morbiditas bahkan mortalitas dapat dihindari. Gejala klinis atau keluhan yang biasanya muncul terdiri dari defisit neurologis fokal dengan onset mendadak. Penurunan tingkat kesadaran, muntah, sakit kepala, kejang dan tekanan darah yang sangat tinggi mungkin menunjukkan adanya stroke hemoragik. Sakit kepala merupakan gejala awal yang paling sering dialami pasien seiring dengan perluasan hematoma yang menyebabkan peningkatan TIK dan efek desak ruang pada otak. Gejala lain yang dapat muncul berupa kaku kuduk yang terjadi akibat perdarahan di talamus, kaudatus, dan serebelum. Penilaian klinis yang dapat dilakukan dengan pengukuran tanda vital, tingkat kesadaran, dan pemeriksaan

fisik umum neurologis harus dilakukan pada semua pasien stroke hemoragik. Pada pasien stroke hemoragik keadaan umum pasien dapat lebih buruk dibandingkan dengan stroke iskemik. Pada pemeriksaan fisik juga dapat dilakukan pemeriksaan kepala, telinga, hidung dan tenggorokan (THT), serta ekstremitas. Pemeriksaan ekstremitas digunakan untuk mencari edema tungkai yang diakibatkan trombosis vena (Setiawan, 2021).

1) Pemeriksaan radiologis CT-Scan

Sebagai penunjang diagnosis dapat dilakukan pemeriksaan pencitraan pada otak yaitu CT Scan yang mana dianjurkan untuk dilakukan guna membedakan jenis stroke baik iskemik maupun hemoragik (Sitorus & Teguh, 2015).

2) Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan pada stroke akut meliputi beberapa parameter yaitu hematologi lengkap, kadar gula darah, elektrolit, ureum, kreatinin, profil lipid, enzim jantung, analisis gas darah, *Protrombin Time* (PT) dan *activated tromboplastin time* (aPTT), kadar fibrinogen serta D-dimer.

2.2 Leukosit

2.2.1 Definisi

Leukosit merupakan sel darah putih yang berasal dari sel prekursor pluripoten dalam sumsum tulang yang kemudian berdiferensiasi menjadi jenis bergranula (*polimorfonuclear*) untuk jaringan hemopoetik dan tak bergranula (*mononuclear*) untuk jaringan limpatik, berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi (Rengganis, 2018). Normalnya, jumlah normal leukosit pada darah perifer sebesar 4,3 sampai $10,8 \times 10^3/\mu\text{L}$. Sedangkan leukositosis apabila peningkatan jumlah leukosit

melebihi $11 \times 10^3/\mu\text{L}$. Apabila jumlah leukosit di bawah $4 \times 10^3/\mu\text{L}$ dikatakan lekopenia. (Tresca, 2014).

2.2.2 Fungsi

Sel darah putih atau leukosit berperan penting dalam pertahanan seluler dan humoral organisme terhadap zat-zat asing. Meskipun leukosit merupakan sel darah, tapi fungsi leukosit lebih banyak dilakukan di dalam jaringan. Leukosit hanya bersifat sementara mengikuti aliran darah ke seluruh tubuh. Apabila terjadi peradangan pada jaringan tubuh leukosit akan pindah menuju jaringan yang mengalami radang dengan cara menembus dinding kapiler (Kiswari, 2014)

2.2.3 Jenis

Leukosit terdiri dari 2 kategori yaitu granulosit dan agranulosit.

- a. Granulosit, yaitu sel darah putih yang di dalam sitoplasmanya terdapat granula - granula. Granula-granula ini mempunyai perbedaan kemampuan mengikat warna misalnya pada eosinofil mempunyai granula berwarna merah terang, basofil berwarna biru dan neutrofil berwarna ungu pucat.
- b. Agranulosit, merupakan bagian dari sel darah putih dimana mempunyai inti sel satu lobus dan sitoplasmanya tidak bergranula. Leukosit yang termasuk agranulosit adalah limfosit, dan monosit. Limfosit terdiri dari limfosit B yang membentuk imunitas humoral dan limfosit T yang membentuk imunitas selular. Limfosit B memproduksi antibodi jika terdapat antigen, sedangkan limfosit T langsung berhubungan dengan benda asing untuk difagosit (Tarwoto, 2007).

Selain bentuk dan ukuran, granula menjadi bagian penting dalam menentukan jenis leukosit (Nugraha, 2015).

2.2.4 Abnormalitas Produksi Leukosit

Menurut Dinata *et al* (2017), leukosit mengalami peningkatan pada keadaan infeksi bakteri, peradangan, nekrosis jaringan, uremia, eklamsia, dan neoplasma. Peningkatan leukosit juga dapat terjadi apabila kelenjar adrenal dirangsang, baik secara farmakologis maupun sebagai respons terhadap kebutuhan fisiologis. Sebagian besar stimulasi fisiologis seperti stress, olahraga, pemaparan terhadap suhu yang ekstrim. Sedangkan penurunan jumlah leukosit dapat ditemui pada keadaan infeksi virus, penyakit lupus, dan kemoterapi.

Abnormalitas jumlah leukosit muncul setelah terjadi pelepasan zat sitokin pada area luka yang memicu leukosit yang awalnya berada di tempat penampungan tepi dan leukosit yang sudah matang di sumsum tulang untuk masuk ke dalam sirkulasi. Leukosit jenis neutrofil biasanya diaktifkan dalam kondisi peradangan yang akut. Neutrofil dalam sirkulasi dibagi menjadi dua tempat, yaitu yang beredar secara bebas dan yang menempel pada dinding pembuluh darah. Ketika terjadi stimulasi oleh infeksi, inflamasi, obat, atau toksin metabolik, leukosit yang menempel pada dinding pembuluh darah akan terlibat. (Hamzah, 2015).

Meningkatnya kadar leukosit didasari oleh dua penyebab (Supriyatna, 2010 ; Mank, 2021) :

1. Reaksi dari sumsum tulang normal terhadap stimulasi eksternal seperti inflamasi (nekrosis jaringan, infark, luka bakar arthritis), infeksi, *Stress (Over exercise*, kejang, kecemasan,), Obat (Kortikosteroid, lithium, beta-agonist), trauma (splenektomi), anemia hemolitik.

2. Efek dari kelainan sumsum tulang primer, leukemia akut, leukemia kronis, kelainan mieloproliferatif neoplasma.

2.3 Luaran klinis Pasien Stroke

Hipertensi juga menjadi faktor risiko stroke yang mempengaruhi luaran klinis. Kondisi ini mempengaruhi mekanisme pengontrolan konstiksi dan relaksasi pembuluh darah yang terletak di pusat vasomotor pada medulla di otak. Individu dengan hipertensi sangat sensitif dengan norepinefrin sehingga cenderung menyebabkan mudah terjadi konstiksi pembuluh darah. Kondisi pembuluh darah yang konstiksi tentunya mempengaruhi keparahan luaran klinis pasien dengan stroke iskemik (Handayani *et al.*, 2018).

Penderita hipertensi kebanyakan mengalami stroke sedang, dan penderita penyakit jantung mengalami stroke berat. Pasien dengan faktor risiko multipel sebagian besar mengalami stroke ringan, sedangkan pasien dengan faktor risiko tunggal mengalami stroke sedang dan berat. Berdasarkan jenis stroke, sebagian besar pasien stroke iskemik mengalami stroke ringan, sedangkan pasien perdarahan intraserebral mengalami stroke sedang dan berat. Stroke berat lebih sering terjadi pada pasien stroke berulang dibandingkan pasien stroke pertama (Pratama *et al.*, 2023).

Diabetes mellitus (DM) merupakan faktor risiko independen terjadinya stroke. Pasien dengan DM terjadi perubahan fungsi sel endotel dan kegagalan relaksasi vaskular. Pasien DM juga mengalami kegagalan peningkatan cerebral blood flow sebagai respon terhadap rangsangan vasodilator yang disebabkan neuropati otonom diabetik dan atau kelainan endotel dan menyebabkan penebalan membran basal. Toksisitas glukosa juga dianggap memperlambat replikasi dan mempercepat kematian sel endotel. Hal tersebut dapat mempengaruhi luaran klinis pasien. Kelainan metabolik lain seperti hipertrigliserida, peningkatan reaksi oksidasi dan glikosilasi akan memperburuk kerusakan sel endotel yang dapat mempengaruhi *cerebral blood flow*

pasca iskemik. Hal tersebut tentunya juga dapat memperburuk luaran klinis pasien. Dislipidemia memungkinkan terjadinya penumpukan lemak pada dinding pembuluh darah, menyebabkan kerusakan fungsi dan struktur pembuluh darah (Handayani *et al.*, 2018).

Stroke hemoragik memiliki tingkat keparahan dan kematian awal yang lebih tinggi tetapi memiliki perbaikan defisit neurologis yang lebih baik daripada stroke iskemik. Stroke hemoragik dikaitkan dengan ukuran lesi yang lebih besar daripada stroke iskemik. Perluasan edema, herniasi, infark sekunder, dan hidrosefalus pada stroke hemoragik menyebabkan memburuknya defisit neurologis saat masuk. Di antara pasien stroke hemoragik yang selamat dari fase akut, pasien stroke hemoragik memiliki hasil neurologis dan fungsional yang lebih baik daripada pasien stroke iskemik. Pada stroke iskemik, hipoperfusi akan menyebabkan kematian sel saraf secara ireversibel pada tingkat tertentu. Sedangkan pada stroke perdarahan intraserebral, kerusakan disebabkan oleh hematoma yang menekan struktur otak. Dalam hal ini, pada stroke iskemik, setelah terjadi reperfusi, sel-sel yang telah rusak secara *ireversibel* sulit untuk mengembalikan fungsinya. Sebaliknya, pada stroke hemoragik, setelah hematoma pulih, sel saraf segera dapat berfungsi kembali (Pratama *et al.*, 2023).

Terdapat faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi pada stroke hemoragik. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah merokok, konsumsi alkohol, obat-obatan, aktivitas fisik, diet, stres, dan faktor sosial ekonomi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah jenis kelamin, usia, etnis, dan genetik. Dalam proses stroke hemoragik, hipertensi menjadi faktor risiko utama (Boehme *et al.*, 2017).

Insiden perdarahan intraserebral adalah yang tertinggi di antara semua jenis stroke hemoragik. Faktor risiko terpenting kejadian perdarahan intraserebral adalah hipertensi dan *Cerebral Amyloid Angiopathy* (CAA). Perdarahan intraserebral terkait hipertensi lebih sering terjadi di lokasi yang dalam, risiko perdarahan intraserebral berbanding lurus dengan peningkatan tekanan darah (Caceres & Goldstein, 2012).

Secara epidemiologi stroke iskemik merupakan kasus yang paling sering terjadi, sebanyak 87%. Salah satu bentuk patologi utama pada stroke iskemik adalah jenis trombotik. Pada stroke iskemik trombotik terjadi penurunan suplai darah, yang menyebabkan kematian sel neuron. Hal ini dapat menyebabkan luaran neurologis yang buruk. Mekanisme yang mendasari ketiga jenis stroke tersebut adalah plak aterosklerosis yang menyumbat pembuluh darah. NIHSS adalah alat untuk mengukur luaran stroke secara kuantitatif (Maharani *et al.*, 2021). Luaran klinis menggunakan selisih skor NIHSS awal dan NIHSS akhir. Luaran klinis dibedakan menjadi luaran klinis baik dan luaran klinis buruk. Luaran klinis baik jika terjadi penurunan total skor NIHSS akhir dengan total skor NIHSS awal sebanyak dua poin atau lebih. Luaran klinis buruk jika terjadi peningkatan total skor NIHSS akhir dengan total skor NIHSS awal atau total skor NIHSS akhir sama dengan total skor NIHSS awal atau jika terjadi kematian (Junaidi *et al.*, 2017).

Luaran klinis juga tidak hanya menggunakan nilai NIHSS tetapi juga menggunakan penilaian luaran klinis yang lain seperti skala *index barthel* maupun skala *modified ranking scale* (mRS). Komplikasi penyakit saat menderita stroke dapat mempengaruhi luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Pneumonia, infeksi pada saluran kemih, infark miokard akut, perdarahan pada gastrointestinal, gagal ginjal dan gagal nafas berkontribusi terhadap luaran klinis yang buruk. Selain itu keadaan

hiperglikemia pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 dapat mempengaruhi luaran klinis pasien stroke. Pasien yang mengalami hiperglikemia dapat meningkatkan luas area otak yang mengalami infark, perdarahan, dan luaran klinis yang buruk (Junaidi *et al.*, 2017). Penelitian lain tentang luaran klinis yang diukur dengan menggunakan mRS (*modified Rankin Scale*) juga dilakukan oleh (Pinzon & Hardjito, 2017).

Menurut penelitian Tiamkao *et al.* (2022) terhadap pasien di Thailand pada tahun 2009 hingga 2021, angka kematian pasien stroke akut adalah 10,24-14,77%. Angka kematian pasien stroke iskemik akut yang diobati dengan terapi trombolitik adalah 3,97-10,53%. Dari tahun 2009 hingga 2021, tren pasien yang menerima rtPA meningkat (0,18 hingga 7,39%). Kecenderungan angka kematian selama 13 tahun penelitian menurun dari 14,77 menjadi 10,87%. Angka kematian pasien stroke akut pada hari ke-30 diagnosis sebesar 16,94% pada tahun 2021. Kecenderungannya menurun dari tahun 2009 (24,58%). Angka kematian secara keseluruhan di Thailand menurun dari 8,05 menjadi 7,30% pada tahun 2021. Angka kematian pasien stroke iskemik akut pada hari ke 30 setelah diagnosis stroke cenderung menurun (15,93 menjadi 9,36%) selama periode penelitian. Pengobatan trombolitik dengan rtPA adalah pengobatan standar untuk pasien dengan stroke iskemik akut, dan National Health Security Administration mendukung terapi standar ini. Luaran pasien stroke iskemik akut yang diobati dengan rtPA oleh dokter penyakit dalam atau dokter gawat darurat di bawah bimbingan dokter saraf, hasilnya tidak berbeda dengan dokter saraf. Pengobatan dengan rtPA diyakini lebih cepat dan hasilnya lebih baik. Ini memiliki efek yang lebih baik. Faktor yang mempengaruhi kematian pasien dengan stroke akut di Thailand adalah komplikasi selama pengobatan seperti pneumonia aspirasi, sepsis,

endokarditis infeksi dan juga penyakit penyerta seperti diabetes, penyakit jantung koroner, penyakit ginjal kronis, infeksi HIV, dan penyakit jantung rematik.

Sedangkan penelitian yang dilakukan Zhang *et al.* (2020) menyebutkan kasus kematian stroke iskemik 1 bulan di seluruh dunia adalah 13,5%. Kasus kematian adalah 10,8% di Asia, 14,2% di Eropa, 14,0% di Amerika Selatan dan Karibia, 14,0% di Amerika Utara dan 12,5% di Australia dan Selandia Baru. Secara keseluruhan, terjadi penurunan yang tidak signifikan sebesar 0,1% per tahun pada kasus kematian. Ini menurun secara signifikan di Eropa dan Amerika Utara, meningkat secara signifikan di Australia dan Selandia Baru, sementara tidak ada bukti perubahan di wilayah lain. Kasus kematian stroke iskemik 1 bulan dan tren temporalnya berbeda di seluruh wilayah. Studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui alasan perbedaan regional ini yang akan membantu untuk memandu upaya mengurangi stroke.

2.4 Hubungan kadar leukosit dengan luaran klinis pasien stroke

Menurut Brouns *et al* (2009), Kaskade iskemik mengacu pada serangkaian proses neurokimia yang terjadi saat iskemia serebral fokal baik sementara/*transient ischemic attack* (TIA) atau permanen (stroke iskemik). Kaskade iskemik mengawali inisiasi berbagai proses termasuk inflamasi, produksi oksida nitrat, kerusakan radikal bebas, dan apoptosis yang berperan dalam cedera jaringan. Akibat keluarnya sitokin-sitokin inflamatori ini, terjadi peningkatan kadar leukosit, migrasi makrofag dan neutrofil menuju area yang cedera.

Pada saat kematian sel terjadi migrasi leukosit ke dalam sirkulasi dan jaringan, suatu proses yang hanya memakan waktu beberapa jam (3-6 jam). Jenis sel darah putih yang dikeluarkan selama peradangan akut adalah neutrofil. Sebagian besar migrasi leukosit terjadi 24-72 jam setelah onset iskemia, kemudian secara bertahap menurun

hingga hari ke-7. (Deb *et al.*,2010). Perkiraan masa hidup leukosit adalah 11-16 hari, termasuk pematangan dan penyimpanan sumsum tulang untuk sebagian besar masa hidup mereka. (Hoffbrand, Moss, 2011)

Leukosit yang telah aktif ini akan menyumbat saluran pembuluh darah, kemudian bermigrasi menuju area infark bersama monosit/makrofag (Tertia *et al.*, 2018). Leukosit tinggi pada saat masuk berhubungan dengan tingkat keparahan yang lebih besar saat masuk, outcome klinis yang lebih buruk saat keluar, derajat mortalitas yang lebih besar, dan rawatan dirumah sakit yang lebih lama (Brouns *et al.*.,2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Quan *et al.* (2019) menemukan bahwa meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hubungan antara jumlah leukosit dan hasil klinis yang merugikan menurut usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi dan merokok, efek jumlah leukosit pada semua penyebab kematian jangka pendek dan jangka panjang lebih menonjol di antara pasien dengan stroke sebelumnya atau serangan iskemik transien, dan hasil serupa ditemukan pada efek jumlah leukosit hanya pada hasil fungsional jangka pendek yang buruk di antara pasien tanpa diabetes. Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah leukosit saat masuk setelah kejadian serebrovaskular akut berguna dalam memperkirakan hasil klinis, terutama pada pasien dengan karakteristik spesifik tertentu. Selain itu, leukosit dianggap dapat memprediksi dan mempengaruhi hasil klinis setelah stroke iskemik akut.

Quan *et al.* (2019) menemukan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hubungan antara jumlah leukosit dan hasil klinis yang merugikan menurut usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, dan merokok. Alasan ketidakkonsistenan hasil analisis pasien dan percobaan pada hewan mungkin sebagai berikut. Pertama, respon inflamasi setelah stroke iskemik akut merupakan proses yang rumit, dan efek dari

berbagai faktor pada respon inflamasi pasca-iskemik akan lebih rumit. Mekanisme dan target dari faktor-faktor tersebut masih belum diketahui. Jadi, hanya memilih jumlah leukosit mungkin tidak tepat. Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi respon inflamasi tidak hanya melalui rekrutmen, peningkatan jumlah, atau aktivasi leukosit. Kedua, percobaan pada hewan sebelumnya kebanyakan menggunakan model tikus stroke iskemia akut. Efek faktor pada respon inflamasi pasca-iskemik mungkin berbeda antara tikus dan pasien. Dengan demikian, hubungan antara respon inflamasi dan luaran klinis yang merugikan pada subkelompok mungkin juga berbeda antara tikus dan pasien. Selain itu, ditemukan bahwa ada perbedaan yang signifikan dalam hubungan antara jumlah leukosit dan semua penyebab kematian menurut riwayat stroke atau *transient ischemic attack* sebelumnya.

Penjelasan yang paling masuk akal adalah bahwa pada pasien dengan stroke sebelumnya atau serangan iskemik transien, mungkin ada keadaan peradangan tingkat rendah kronis di sistem saraf pusat, dan ketika stroke iskemik terjadi lagi, respons peradangan mungkin meningkat secara signifikan dan diaktifkan dengan cepat.

sehingga mempengaruhi luaran klinis. Meskipun diabetes dianggap melibatkan peradangan sistemik tingkat rendah kronis, Quan *et al.* (2019) menemukan hubungan jumlah leukosit yang lebih tinggi dengan hasil fungsional 3 bulan yang lebih buruk pada pasien stroke iskemik akut tanpa diabetes, dan alasannya masih belum diketahui.

Besarnya luas kerusakan pada jaringan otak berhubungan dengan adanya akumulasi leukosit. Akumulasi leukosit pada pasien stroke non hemoragik lebih banyak didapatkan pada bagian tengah iskemik. Namun akumulasi leukosit tidak didapatkan pada pasien dengan ukuran infark yang kecil pada pemeriksaan CT-Scan dan MRI.

Sedangkan pada pasien stroke hemoragik, akumulasi leukosit didapatkan

pada semua pasien. Pengerahan leukosit ke jaringan otak pada pasien stroke iskemik akut merupakan salah satu hasil dari reaksi iskemik sistem saraf pusat, leukosit muncul setelah terjadi pelepasan sitokin pada daerah iskemik yang merangsang leukosit yang berada di *marginal pool* dan leukosit matur di sumsum tulang memasuki sirkulasi. Jenis leukosit yang dikerahkan pada peradangan akut ini adalah neutrofil. Leukosit itu sendiri dapat menimbulkan lesi yang lebih luas pada daerah iskemik dengan cara menyumbat mikrosirkulasi dan vasokonstriksi serta infiltrasi ke neuron kemudian melepaskan enzim hidrolitik, pelepasan radikal bebas dan lipid peroksidase. Jumlah hitung leukosit pada pasien stroke dimana pada stroke hemoragik terjadi peningkatan jumlah leukosit lebih besar di bandingkan pasien stroke iskemik. Semakin tinggi volume lesi maka semakin tinggi jumlah leukosit dan neutrofil baik pada stroke iskemik maupun stroke hemoragik sehingga jumlah hitung leukosit yang tinggi dapat digunakan untuk memprediksi besarnya volume lesi dan tingkat keparahan stroke (Hamzah, 2015).

Selain itu, penelitian yang dilakukan Husna *et al.* (2015) menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah leukosit (normal dan leukositosis) terhadap tingkat stroke pasien sebelum melakukan rawat inap atau saat masuk rumah sakit. Hal ini ditandai dengan didapatkannya *p-value* dari Kolmogorov-smirnov yang lebih dari 0,05, yaitu 0,999. Selain itu, jumlah leukosit (leukosit normal dan leukositosis) saat masuk rumah sakit tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan NIHSS masuk, sehingga pasien stroke iskemik akut dengan jumlah leukosit normal saat masuk rumah sakit cenderung memiliki manifestasi klinis berdasarkan kategori NIHSS masuk yang sama dengan pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi. Namun jumlah leukosit memiliki hubungan

yang bermakna dengan NIHSS keluar dan perbaikan, sehingga pasien stroke iskemik akut dengan jumlah leukosit normal cenderung memiliki perbaikan dan manifestasi klinis berdasarkan kategori NIHSS keluar yang lebih baik daripada pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi.

Proses inflamasi sangat penting pada stroke iskemik, dan jumlah leukosit yang lebih tinggi pada individu dengan stroke iskemik akut berkorelasi dengan hasil yang lebih buruk. Efek perekrutan leukosit masih kontroversial, sementara sel-sel ini dapat berkontribusi pada regenerasi jaringan, konsekuensi merusaknya lebih jelas. Protease, mediator inflamasi, dan radikal bebas yang dilepaskan oleh leukosit dapat menyebabkan kerusakan proteolitik dan oksidatif pada sel endotel. Selain itu, karena leukosit lebih besar dari semua sel darah lainnya, leukosit dapat secara langsung menyumbat mikrovaskulatur (Pinzon & Veronica, 2022).

