

RESEARCH ARTICLE

**KORELASI ANTARA JUMLAH LEUKOSIT PADA SAAT MASUK INSTALASI GAWAT DARURAT (IGD)  
DENGAN MANIFESTASI KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**

***CORRELATION BETWEEN LEUKOCYTE COUNT WHEN ADMITTED IN EMERGENCY ROOM (ER)  
WITH CLINICALLY ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS***

*Machlusil Husna\*, Kusworini\*\*, Dian Ayu Wulansari\*\*\**

\*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

\*\*Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

\*\*\*Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2015.001.02.1> • MNJ.2015;1(2):46-51

• Received 5 October 2014 • Reviewed 5 December 2014 • Accepted 5 January 2015

**ABSTRAK**

**Latar belakang.** Stroke merupakan suatu gangguan fungsi otak lokal maupun luas yang terjadi secara mendadak dan cepat, dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain selain vaskuler. Berdasarkan patofisiologi stroke iskemik akut, leukosit berperan penting terhadap perburukan dan manifestasi klinis pasien dengan melepaskan tiga mediator inflamasi, menyumbat mikrosirkulasi dan vasokonstriksi.

**Tujuan.** Mengetahui hubungan antara manifestasi klinis stroke iskemik akut (masuk, keluar, dan perbaikan) yang diukur berdasarkan skor NIHSS dengan jumlah leukosit.

**Metode.** Studi ini adalah kohort retrospektif. Sampel penelitian ini adalah 62 pasien stroke iskemik akut (31 pasien yang memiliki jumlah leukosit normal dan 31 pasien yang menunjukkan leukositosis) di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi penelitian.

**Hasil.** Hasil uji statistik yang digunakan adalah Uji Kolmogorov-Smirnov untuk NIHSS masuk ( $p=0,999$ ), dan Uji Chi-Square untuk NIHSS keluar ( $p=0,000$ ) dan perbaikan pasien ( $p=0,001$ ).

**Simpulan.** Pasien yang memiliki jumlah leukosit normal saat awal perawatan cenderung memiliki manifestasi klinis berdasarkan kategori NIHSS masuk yang sama dengan pasien yang menunjukkan leukositosis, serta cenderung memiliki manifestasi klinis berdasarkan kategori NIHSS keluar dan perbaikan yang lebih baik atau signifikan dibandingkan dengan pasien yang menunjukkan leukositosis.

**Kata kunci:** Stroke iskemik akut, Jumlah Leukosit, NIHSS

**ABSTRACT**

**Background.** Stroke is a local or extensive disorder of brain function that occurs suddenly and rapidly, can cause death without another cause except vascular. Based on pathophysiology of acute ischemic stroke, leukocytes play an important role against deterioration and clinical manifestations in patients by releasing three inflammatory mediators, plugging mechanism in microcirculation, and vasoconstriction.

**Objective.** To investigate the relationship between the clinical manifestations of acute ischemic stroke (incoming, outgoing, and improvement) as measured by the NIHSS score with the number of leukocytes.

**Methods.** The study design was a retrospective cohort sampling. Samples were taken from 62 patients with acute ischemic stroke (31 patients who have normal leukocytes and 31 patients who showed leukocytosis) in Dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang hospital that met the inclusion criteria of the study.

**Results.** The results of the statistical test used is Kolmogorov-Smirnov test for incoming NIHSS ( $p = 0.999$ ), and Chi-Square Test for outcoming NIHSS ( $p = 0.000$ ) and improved patient ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion.** Patients who have normal leukocyte count at the beginning of treatment is likely to have clinical manifestations by category of incoming NIHSS similar to patients who showed leukocytosis, and tend to have clinical manifestations by category of outcoming NIHSS and improvement or significantly better than patients which showed leukocytosis.

**Keywords:** Acute Ischemic Stroke, Total leukocytes, NIHSS

**Korespondensi:** machlusilhusna@yahoo.co.id

## PENDAHULUAN

Berdasarkan data WHO tahun 2012, setiap tahunnya terdapat 15 juta orang di seluruh dunia menderita stroke. Diantaranya ditemukan jumlah kematian sebanyak 5 juta orang dan 5 juta orang lainnya mengalami kecacatan yang permanen. Penyakit stroke merupakan penyebab utama kecacatan pada usia dewasa dan salah satu penyebab kematian terbanyak di dunia. Stroke menduduki urutan ketiga sebagai penyebab utama kematian setelah penyakit jantung koroner dan kanker di negara-negara berkembang. Negara berkembang juga menyumbang 85,5% dari total kematian akibat stroke di seluruh dunia. Terdapat sekitar 13 juta korban stroke baru setiap tahun, dimana sekitar 4,4 juta diantaranya meninggal dalam 12 bulan.<sup>1</sup>

Stroke merupakan penyebab kematian ketiga terbanyak di Amerika Serikat. Mengacu pada laporan *American Heart Association*, sekitar 795.000 orang di Amerika Serikat terserang stroke setiap tahunnya. Dari jumlah ini, 610.000 di antaranya merupakan serangan stroke pertama, sedangkan 185.000 merupakan stroke yang berulang. Saat ini ada 4 juta orang di Amerika Serikat yang hidup dalam keterbatasan fisik akibat stroke, dan 15-30% di antaranya menderita cacat menetap.<sup>2</sup>

Stroke merupakan masalah kesehatan dan perlu mendapat perhatian khusus. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan utama pada hampir seluruh rumah sakit di Indonesia. Angka kejadian stroke meningkat dari tahun ke tahun. Di Indonesia, setiap 1000 orang, 8 orang diantaranya terkena stroke. Setiap 7 orang yang meninggal, 1 diantaranya terkena stroke.<sup>3</sup>

Stroke merupakan suatu gangguan fungsi otak lokal maupun luas yang terjadi secara mendadak dan cepat, berlangsung lebih dari 24 jam, dapat menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab lain selain vaskuler. Stroke disebabkan gangguan pada suplai darah otak, biasanya karena pecahnya pembuluh darah atau sumbatan. Kejadian ini menutup jalur oksigen dan nutrisi dan menyebabkan kerusakan pada jaringan otak.<sup>1</sup> Oleh karena itu, kembalinya perfusi darah ke jaringan otak yang iskemik penting untuk kembalinya fungsi normal otak. Akan tetapi kembalinya aliran darah dapat juga menimbulkan kerusakan otak yang lebih progresif, sehingga menimbulkan disfungsi

jaringan dan infark lebih lanjut. *Reperfusion injury* ini disebabkan oleh banyak faktor tetapi tampaknya lebih banyak disebabkan oleh respon inflamasi, yaitu proses inflamasi akibat kembalinya aliran darah akan memperkuat lesi iskemik atau infark yang telah ada sebelumnya. Respon inflamasi sendiri meningkatkan jumlah leukosit. Sehingga hipotesa yang dapat dihasilkan dari pernyataan tersebut, jumlah leukosit mempengaruhi manifestasi klinis stroke fase akut. Namun, hingga saat ini belum ada banyak penelitian mengenai leukositosis pada pasien stroke iskemik akut di Indonesia, sehingga belum ada tatalaksana leukositosis pada pasien stroke iskemik akut.<sup>4</sup> Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian yang mengkaji tentang hubungan antara jumlah leukosit pada saat masuk Instalasi Gawat Darurat (IGD) di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang dengan manifestasi klinis penderita stroke iskemik akut yang diukur berdasarkan kategori *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada kelompok pasien yang menunjukkan leukositosis dan kelompok pasien dengan jumlah leukosit normal.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit dengan perbaikan serta manifestasi klinis pasien stroke iskemik akut saat masuk IGD dan saat keluar RSSA Malang yang diukur berdasarkan kategori NIHSS pada kelompok pasien yang menunjukkan leukositosis dan jumlah leukosit normal.

## METODE PENELITIAN

**Desain Penelitian.** Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif dengan data penelitian berupa rekam medis pasien stroke iskemik akut periode Januari 2013 hingga September 2014 di Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar Malang. Manifestasi klinis dan perbaikan dilihat dari hasil pemeriksaan NIHSS hari 1 saat pasien masuk UGD dan melihat hasil NIHSS saat pasien keluar rumah sakit (lebih dari 7 hari) atau setelah pasien mendapatkan perawatan.

**Kriteria Penelitian.** Kriteria Inklusi penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis stroke iskemik akut dengan onset kurang dari atau samadengan 3 hari, dan menjalani rawat inap di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang lebih dari 7 hari. Kriteria Eksklusi penelitian ini adalah data di rekam medis tidak lengkap, tidak dilakukan CT scan, pasien meninggal dunia, riwayat stroke sebelumnya,

kesadaran menurun dengan penyebab metabolik, diabetes melitus dengan komplikasi koma hiperglikemia, leukositosis yang disebabkan karena penyakit lain (infeksi yang dinilai dengan ditemukannya fokus infeksi, sepsis, dll), penderita stroke campuran: infark dan hemoragik, riwayat kelainan darah, riwayat alergi, gagal ginjal atau *uremic encephalopathy*, dan *hepatic encephalopathy*.

**Tempat dan Waktu Penelitian.** Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Dokter Saiful Anwar Malang, pada Mei 2014 hingga September 2014.

**Variabel Penelitian.** Variabel independen penelitian ini adalah jumlah leukosit pada awal perawatan. Variabel dependen penelitian ini adalah manifestasi klinis (saat masuk dan keluar rumah sakit) dan perbaikan pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan NIHSS. Variabel perancu penelitian ini adalah kondisi lain yang menyebabkan peningkatan leukosit atau penurunan kesadaran (defisit neurologis), seperti sepsis, infeksi, atau SIRS (*Sistemic Inflammatory Respons Syndrome*), *hepatic encephalopathy*, gagal ginjal atau *uremic encephalopathy*, diabetes mellitus dengan komplikasi koma hiperglikemia, kesadaran menurun dengan penyebab metabolik, adanya riwayat kelainan darah, riwayat alergi, riwayat stroke sebelumnya, dan stroke campuran yaitu infark dan *hemmorhagic*.

**Pengolahan Data.** Data dianalisis menggunakan uji *Chi Square*. Persyaratan menggunakan uji *Chi Square* yaitu harus memiliki *expected count* lebih dari 5,00 pada setiap komponennya. Apabila *expected count* tidak mencapai 5,00 pada salah satu atau semua komponen, maka bisa digantidengan uji Kolmogorov-Smirnov yang merupakan uji alternatif *Chi-Square* dan bisa digunakan pada penelitian ini. Seluruh proses analisis data dilakukan dengan program aplikasi SPSS 16.0 Windows.

**HASIL PENELITIAN**

Berdasarkan data penelitian yang didapatkan, terdapat pasien stroke iskemik sebanyak 208 pasien, namun 146 data pasien telah dieksklusi berdasarkan kriteria eksklusi penelitian ini. Sehingga data yang dapat digunakan pada penelitian ini sebanyak 62 pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi. Pada penelitian ini sampel penelitian dibagi menjadi dua

kelompok, yaitu kelompok pertama berjumlah 31 pasien stroke iskemik akut memiliki jumlah leukosit normal dan kelompok kedua berjumlah 31 pasien stroke iskemik akut yang menunjukkan leukositosis saat masuk Instalasi Gawat Darurat (IGD).

Tabel 1 menampilkan rerata jumlah leukosit, NIHSS masuk, NIHSS keluar, dan perbaikan pada pasien stroke iskemik akut. NIHSS masuk dan NIHSS keluar digolongkan berdasarkan kategori NIHSS, yaitu skor NIHSS 0 mengintrepretasikan tidak terdapat gejala stroke, skor NIHSS 1 sampai 4 mengintrepretasikan stroke ringan, skor NIHSS 5 sampai 15 mengintrepretasikan stroke moderat, skor NIHSS 16 sampai 20 mengintrepretasikan stroke moderat-berat, sedangkan skor NIHSS 21 sampai 42 mengintrepretasikan stroke berat. Sedangkan skor perbaikan digolongkan menjadi terdapat perbaikan (penurunan skor NIHSS 2 atau lebih) dan tidak terdapat perbaikan. Pada kelompok leukosit normal rerata perbaikan sebanyak penurunan 4 skor NIHSS, sedangkan pada leukositosis rerata perbaikan sebanyak penurunan 2 skor NIHSS.

**Tabel 1.** Rerata Jumlah Leukosit, NIHSS Masuk, Keluar, dan Perbaikan.

Variabel	Leukosit Normal (N=31)	Leukositosis (N=31)
Jumlah Leukosit	7,58 /mm <sup>3</sup>	13,89 /mm <sup>3</sup>
NIHSS Masuk	5 (Stoke Moderat)	7 (Stroke Moderat)
NIHSS Keluar	2 (Stroke Ringan)	5 (Stroke Moderat)
Perbaikan	4 (Terdapat Perbaikan)	2 (Terdapat Perbaikan)

**Analisis Data NIHSS Masuk.** Pada tabel 2 dapat dilihat jumlah pasien pada masing-masing kelompok berdasarkan tingkat keparahan stroke menggunakan kategori NIHSS. Berdasarkan analisa statistik, nilai minimal dari *expected count* menunjukkan 1,5 (kurang dari 5,00). Hal tersebut membuktikan bahwa uji *Chi-Square* tidak layak digunakan untuk menilai hubungan jumlah leukosit terhadap NIHSS masuk, sehingga analisis data menggunakan uji alternatif *Chi-Square* yaitu Kolmogorov-Smirnov. Berdasarkan uji kolmogorov smirnov, diketahui bahwa 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 yang lebih dari 0,05, yaitu 0,999 didapatkannya *p-value* dari Kolmogorov-smirnov

**Tabel 2.** Uji Kolmogorov-Smirnov NIHSS Masuk terhadap Leukosit

	Leukosit Normal		Leukositosis		p (signifikansi)
	N (31)	%	N (31)	%	
Tidak Ada Gejala Stroke (Expected Count)	0	0,0%	0	0,0%	0,999
	-		-		
Stroke Ringan (Expected Count)	12	38,7%	13	41,9%	
	12,5		12,5		
Stroke Moderat (Expected Count)	19	61,3%	15	48,4%	
	17,0		17,0		
Stroke Moderat - Berat (Expected Count)	0	0,0%	3	9,7%	
	1,5		1,5		
Stroke Berat (Expected Count)	0	0,0 %	0	0,0 %	
	-		-		
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>	

**Analisis Data NIHSS Keluar.** Berdasarkan hasil analisis data menggunakan uji Chi-Square pada tabel 3, keluaran klinis stroke yang dinilai menggunakan NIHSS setelah dilakukan perawatan atau saat keluar dari Rumah Sakit dr. Saiful Anwar

Malang memiliki hubungan yang bermakna dengan leukosit (normal dan leukositosis). Hal ini ditandai dengan didapatkannya *p-value* Chi-Square yang kurang dari 0,05, yaitu 0,000.

**Tabel 4.** Uji Chi-Square Perbaikan Manifestasi Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut terhadap Leukosit.

	Leukosit Normal		Leukositosis		p (signifikansi)	
	N (31)	%	N (31)	%		
Ada Penurunan Skor NIHSS (Expected Count)	27	87,1%	15	48,4%	0,001	
	21,0		21,0			
Tidak Ada Penurunan Skor NIHSS (Expected Count)	4	12,9%	16	51,6%		
	10,0		10,0			
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>	<b>31</b>	<b>100%</b>		

**DISKUSI**

**Manifestasi Klinis saat Masuk Rumah Sakit.**

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien yang memiliki jumlah leukosit normal saat masuk rumah sakit cenderung memiliki kategori NIHSS masuk yang sama dengan pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa parameter darah lengkap (dalam hal ini termasuk leukosit) tidak memiliki nilai diagnostik pada periode awal stroke iskemik.<sup>5</sup>

Leukosit memang memiliki peranan penting dalam proses perjalanan penyakit stroke iskemik akut, yaitu melalui proses inflamasi. Namun penelitian

lebih lanjut menunjukkan agregasi leukosit dan leukosit campuran hanya ditemukan pada 48 jam setelah onset klinis.<sup>6</sup>

**Manifestasi Klinis saat Keluar Rumah Sakit dan Perbaikan.**

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan bahwa pasien yang memiliki jumlah leukosit normal saat masuk rumah sakit cenderung memiliki manifestasi klinis saat keluar rumah sakit dan perbaikan yang lebih baik daripada pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa leukosit, neutrofil, leukosit dan neutrofil pada orang taiwan, monocytes, molekul adhesi leukosit, dan kegiatan leukosit rho kinase yang

berhubungan atau berkorelasi signifikan dengan manifestasi klinis pasien stroke iskemik akut.  
7,8,9,10,11,12

Terdapat beberapa mekanisme korelasi leukosit terhadap cedera cerebral dan kontribusi terhadap iskemia cerebral atau *reperfusion injury*. *Reperfusion injury* ini disebabkan oleh banyak faktor tetapi tampaknya lebih banyak disebabkan oleh respon inflamasi, yaitu dengan kembalinya aliran darah beberapa proses inflamasi akan memperkuat lesi iskemik. Leukosit menuju area iskemik yang terjadi setelah terjadinya proses iskemia dan reperfusi jaringan, kemudian mengalami mekanisme “*plugging*” pada endotel pembuluh darah yang merupakan efek dari penurunan patensi luminal pembuluh kapiler akibat respon terhadap hipoksia jaringan. Sebagai respons terhadap adanya stimulus kerusakan jaringan tubuh yaitu peradangan akut, leukosit (netrofil) dapat melepaskan mediator yang dibagi dalam 3 kategori: enzim granular atau enzim hidrolitik (lisosomal protease kationik, kolagenase, dan elastase), metabolit oksigen reaktif atau radikal bebas (anion superoksid, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil) serta produk phospholipase membran (leukotrien dan prostaglandin). Leukosit dapat menimbulkan lesi yang lebih luas pada daerah iskemik dengan cara menyumbat mikrosirkulasi berupa oklusi fisik dan vasokonstriksi serta infiltrasi ke neuron kemudian melepaskan mediator-mediator tersebut.<sup>4,13</sup>

## SIMPULAN

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.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. 2012. *Stroke, Cerebrovascular Accident*. (Online). [http://www.who.int/topics/cerebrovascular\\_accident/en/](http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/). Diakses pada 20 Desember 2013.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. *Stroke Facts and Statistics: Division for Heart Disease and Stroke Prevention*. (Online) [http://www.cdc.gov/stroke/statistical\\_report\\_s.htm](http://www.cdc.gov/stroke/statistical_report_s.htm), diakses pada 10 Desember 2013.
3. Departemen Kesehatan Indonesia. 2011. *8 dari 1000 Orang di Indonesia Terkena Stroke*. (Online). <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1703-8-dari-1000-orang-di-indonesia-terkena-stroke.html>, diakses pada 13 Desember 2013.
4. Clark W. *Reperfusion Injury*. (Online) <http://www.emedicine.com/neuro/topic602.htm>, diakses pada 10 Desember 2013.
5. Icme, Ferhat, et al. 2014. *Prognostic Relationship between The Infarct Volume and Complete Blood Count in Ischemic Cerebrovascular Disease*. *Acta Medica*. 30: 529.
6. Denes A., Thornton P., Rothwell N. J., Allan, S. M. 2010. *Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation*. *Brain, behavior, and immunity*, 24(5), 708-723.
7. Cheng, Cheng-l., et al. 2014. *The Prognostic Values of Leukocyte Rho Kinase Activity in Acute Ischemic Stroke*. *BioMed research international*.
8. Gofir A. 2009. *Manajemen Stroke: Evidence Based Medicine*. Jogjakarta: Pustaka Cendekia Press.
9. Smedbakken, Linda, et al. 2011. *Activated leukocyte cell adhesion molecule and prognosis in acute ischemic stroke*. *Stroke*, 42(9), 2453-2458.
10. Tsai, Nai-Wen, et al. 2009. *The value of leukocyte adhesion molecules in patients after ischemic stroke*. *Journal of neurology*: 256(8), 1296-1302.
11. Urra, Xabier, et al. 2009. *Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke*. *Stroke*: 40(4), 1262-1268.
12. Wu, Tzy-Haw, et al. 2013. *Total white blood cell count or neutrophil count predict ischemic stroke events among adult Taiwanese: report*

- from a community-based cohort study. BMC neurology: 13(1), 7.*
13. Fulton R. L. 2013. *Exploratory analyses to guide inclusion, limitation of sample size and strengthening of endpoints in clinical stroke trials* (Doctoral dissertation, University of Glasgow).