

**KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DENGAN LAMA RAWAT INAP
PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022**

(Skripsi)

Oleh

**Kamila Nastiti
2018011085**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

**KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DENGAN LAMA RAWAT INAP
PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022**

Oleh
Kamila Nastiti
2018011085

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Fakultas Kedokteran
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2024**

Judul Skripsi

**: KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DENGAN
LAMA RAWAT INAP PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK PERIODE JANUARI-DESEMBER
2022**

Nama Mahasiswa : Kamila Nastiti
Nomor Pokok Mahasiswa : 2018011085
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran : Kedokteran

MENYETUJUI

1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I



dr. Fidha Rahmayani, M. Sc., Sp. S
NIP. 198604072010122001

Pembimbing II



dr. Intanri Kurniati, Sp. PK
NIP. 198012222008122002

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc
NIP. 197601202003122001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: **dr. Fidha Rahmayani, M. Sc., Sp. S**



Sekretaris

: **dr. Intanri Kurniati, Sp. PK**



Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Tendry Septa, Sp.KJ.Subsp.AR(K)**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc

NIP. 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **23 Januari 2024**

LEMBAR PENYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“Korelasi Jumlah Leukosit dengan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode Januari-Desember 2022”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 22 Januari 2024

Pembuat pernyataan,



Kamila Nastiti

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Bandar Lampung pada tanggal 28 Juni 2002 sebagai anak kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Drs. M. Nursalim Malay, M. Si dan Ibu Dra. Alfiyah Retnoriani, M. Psi, Psikolog.

Penulis menempuh pendidikan Sekolah Dasar di SD Negeri 3. Penulis menempuh Pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMPN 2 Bandar Lampung, kemudian Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 2 Bandar Lampung.

Penulis kemudian melanjutkan studi sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2020 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Semasa menjalani perkuliahan pre-klinik, penulis berkesempatan menjadi Asisten Dosen Anatomi dan aktif terlibat dalam beberapa kegiatan non-akademik. Penulis aktif mengikuti organisasi *Center for Indonesian Medical Students' Activities* (CIMSAs) sebagai *Local Officer on Sexual & Reproductive Health and Rights including HIV & AIDS* (LORA) pada tahun 2022-2023 dan *Project Coordinator* pada tahun 2023-2024.

SANWACANA

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Korelasi Jumlah Leukosit dengan LamaRawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode Januari-Desember 2022.”

Selama penulisan skripsi, penulis mendapat banyak bantuan, dukungan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A.IPM., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M. Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. dr. Fidha Rahmayani, M. Sc., Sp. S., selaku Pembimbing I yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
4. dr. Intanri Kurniati, Sp. PK., selaku Pembimbing II yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya dan memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Tendry Septa, Sp.KJ.Subsp.AR(K), selaku Pembahas yang sudah bersedia meluangkan banyak waktu di antara kesibukan-kesibukannya dan

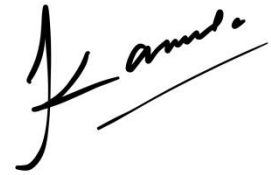
memberikan kesempatan, bimbingan, ilmu, saran, kritik, nasihat, semangat, dan motivasi kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini;

6. dr. Liana Sidharti, M.K.M., Sp. An sebagai Pembimbing Akademik yang telah bersedia meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk membimbing penulis serta memberikan masukan kepada penulis selama menjalankan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
7. Keluarga Dosen Anatomi FK Unila, dr. Anggraeni Janar Wulan, M. Sc., dr. Anisa Nuraisa Djausal, M.K.M., dr. Anggi Setiorini, M. Sc. Terima kasih telah membimbing penulis selama menjadi asisten dosen anatomi dan memberikan banyak pengalaman serta ilmu yang berharga bagi penulis;
8. Seluruh dosen dan staff Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu, waktu, dan bantuan yang telah diberikan selama proses pendidikan;
9. Mama, Papa, dan Kakak yang selalu memberikan semangat, dukungan, serta doa kepada penulis hingga saat ini dan senantiasa mengingatkan untuk “*revisi! revisi! revisi!*”
10. Teman-teman mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Universitas Lampung khususnya untuk teman-teman angkatan 2020 yang telah kebersamai selama preklinik dan memberikan masukan kepada penulis selama proses mengerjakan tugas akhir;
11. Teman-teman penulis lainnya yang telah meluangkan waktunya untuk *reaching out* maupun menampung keluh kesah dan memberikan semangat kepada penulis selama pengerjaan tugas akhir;
12. Keluarga besar SCORA CIMSA, sebagai tempat penulis belajar banyak hal, menemukan hal menyenangkan dan berharga.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini sehingga harapannya penulis bisa mendapat kritik dan saran dari berbagai pihak. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Bandar Lampung, 22 Januari 2024

Penulis

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Kamila Nastiti', with a horizontal line underneath the name.

Kamila Nastiti

“Watch and pray, dear, never get tired of trying, and never think it is impossible to conquer your fault,”
Louisa May Alcott, *Little Women*.

Karya ini saya persembahkan kepada Papa, Mama, Kakak, dan teman-teman. Terima kasih untuk semuanya.

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN LEUKOCYTE COUNT AND LENGTH OF STAY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK FROM JANUARY-DECEMBER 2022

By

KAMILA NASTITI

Background: Ischemic stroke is a type of stroke caused by a disruption in the blood supply to the brain and it is the most common type of stroke. Examination of the leukocyte count is one of the routine examinations and is a marker of inflammatory reactions in acute ischemic stroke patients. The average length of stay is a parameter describing the efficiency and quality of health facility services. The aim of this study is to determine the relationship between leukocyte count and length of stay in acute ischemic stroke patients.

Method: This analytic research is using a cross-sectional design to study the relationship between influencing and affected factors using the approach, observation, and data collection methods that are carried out simultaneously at one time. The data is processed with Pearson Correlation Test.

Results: The results show a significant p-value of 0.000 (<0.05) and Pearson correlation coefficient of 0.538 coefficient. This indicates a strong relationship between leukocyte counts and length of stay in acute ischemic stroke.

Conclusion: There is a strong relationship between leukocyte count and length of stay in acute ischemic stroke at RSUD Dr. Abdul Moeloek.

Keyword: acute ischemic stroke, length of stay, leukocyte count

ABSTRAK

KORELASI JUMLAH LEUKOSIT DENGAN LAMA RAWAT INAP PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022

Oleh

KAMILA NASTITI

Latar Belakang: Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang disebabkan oleh terbatasnya suplai darah ke otak dan merupakan jenis stroke yang paling sering terjadi. Pemeriksaan jumlah leukosit merupakan salah satu pemeriksaan yang rutin dilakukan dan menjadi penanda terjadinya reaksi inflamasi pada pasien stroke iskemik akut. Rata-rata lama perawatan merupakan parameter gambaran nilai efisiensi dan mutu pelayanan fasilitas kesehatan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian analitik ini menggunakan desain cross sectional (potong lintang) untuk mempelajari hubungan antara faktor pengaruh dan terpengaruh dengan metode pendekatan, observasi, dan juga pengumpulan data yang dilakukan bersamaan pada satu waktu. Data diproses dengan Uji Korelasi Pearson.

Hasil: Ditemukan hasil signifikansi p-value sebesar 0.000 (<0.05) dan koefisien korelasi Pearson sebesar 0.538. Hal ini menandakan adanya hubungan kuat antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut.

Kesimpulan: Terdapat hubungan kuat antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Kata Kunci: stroke iskemik akut, lama rawat inap, jumlah leukosit

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iv
DAFTAR GAMBAR	v
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti.....	5
1.4.2 Manfaat Untuk Institusi.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Stroke Iskemik.....	6
2.1.1 Definisi Stroke.....	6
2.1.2 Epidemiologi Stroke.....	7
2.1.3 Patogenesis Stroke Iskemik.....	8
2.1.4 Patofisiologi Stroke Iskemik.....	12
2.1.5 Klasifikasi Stroke Iskemik.....	12
2.1.6 Faktor Risiko Stroke.....	15
2.1.7 Tanda dan Gejala Stroke.....	18
2.2 Leukosit pada Stroke Iskemik Akut.....	19
2.2.1 Leukosit.....	19
2.2.2 Proses Inflamasi pada Stroke Iskemik Akut.....	20
2.2.3 Hubungan Jumlah Leukosit dengan Stroke Iskemik Akut.....	24
2.3. Lama Rawat Inap pada Pasien Stroke Akut.....	25

2.3.1 Lama Rawat Inap.....	25
2.3.2. Hubungan Jumlah Leukosit dengan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut.....	27
2.4 Kerangka Teori.....	30
2.5 Kerangka Konsep	31
2.6 Hipotesis.....	31
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	32
3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	32
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.2.1 Tempat Penelitian	32
3.2.2 Waktu Penelitian	32
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	32
3.3.1 Populasi Penelitian	32
3.3.2 Sampel Penelitian	33
3.3.3 Besar Sampel.....	34
3.3.4 Cara Pengambilan Sampel	34
3.4 Variabel Penelitian	35
3.4.1 Variabel Bebas (<i>Independent</i>).....	35
3.4.2 Variabel Terikat (<i>Dependent</i>).....	35
3.5 Definisi Operasional	35
3.6 Instrumen Penelitian	35
3.7 Alur Penelitian.....	36
3.8 Pengolahan Data.....	36
3.9 Analisis Data	37
3.9.1 Analisis Univariat	37
3.9.2 Analisis Bivariat	37
3.10 Persetujuan Etik.....	37
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	38
4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	38
4.2 Hasil Penelitian.....	38
4.2.1 Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	38
4.2.2 Analisis Univariat	39
4.2.3 Analisis Bivariat	40
4.3 Pembahasan.....	44
4.3.1 Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	44
4.3.2 Hubungan Jumlah Leukosit dengan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut	45

	iii
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	49
5.1 Kesimpulan Penelitian.....	49
5.2 Saran Penelitian.....	49
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	58

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Definisi Operasional.....	35
Tabel 2. Karakteristik Dasar Sampel Penelitian	39
Tabel 3. Analisis Univariat.....	40
Tabel 4. Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov.....	40
Tabel 5. Hasil Uji Korelasi <i>Pearson</i>	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Stroke Iskemik: Thrombosis, Emboli, dan Hipoperfusi (Caplan, 2016)	9
Gambar 2. Mikroglia dan Astrosit setelah	22
Gambar 3. Skema Efek Iskemia Serebri terhadap Inflamasi	24
Gambar 4. Kerangka Teori Korelasi Jumlah Leukosit dengan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut.....	30
Gambar 5. Kerangka Konsep Korelasi Jumlah Leukosit dengan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut.....	31
Gambar 6. Grafik Histogram Jumlah Leukosit.....	41
Gambar 7. Grafik Histogram Lama Rawat Inap.....	41
Gambar 8. Kurva ROC	43
Gambar 9. <i>Cut-Off Point</i> Jumlah Leukosit Dihubungkan dengan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Izin Pre Survey.....	57
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i> Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.....	58
Lampiran 3. Ethical Clearance RSUD Dr. H. Abdul Moeloek	59
Lampiran 4. Dokumentasi Pengambilan Data.....	60
Lampiran 5. Data Penelitian	61
Lampiran 6. Hasil Analisis Data Penelitian.....	63

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke menurut *World Health Organization* (WHO) adalah tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal atau global, berlangsung lebih dari 24 jam, dan dianggap berasal dari gangguan vaskular (Sacco *et al.*, 2013). Stroke diklasifikasikan berdasarkan patofisiologi yang mendasarinya menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik (Sacco *et al.*, 2013). Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang disebabkan oleh terbatasnya suplai darah ke otak sehingga sel-sel otak mendapatkan sedikit atau tidak sama sekali oksigen. Sementara, stroke hemoragik adalah gangguan fungsi saraf yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah di otak. Stroke hemoragik diklasifikasikan berdasarkan lokasi perdarahannya menjadi perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid (Chugh, 2019). Riset Kesehatan Dasar 2018 menyatakan bahwa stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering terjadi dengan 87% kasus stroke iskemik dari seluruh kejadian stroke (Kemenkes, 2018).

Stroke menempati posisi nomor dua sebagai penyebab kematian terbesar dan penyebab utama disabilitas di banyak negara, terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah (Singh *et al.*, 2020; Venketasubramanian *et al.*, 2017). Data tahun 2020 memperlihatkan terdapat 7,86 juta kasus stroke iskemik, 3,15 juta kasus kematian akibat stroke iskemik, dan 62,53 juta *disability-adjusted life-years* (DALYs) hilang karena stroke iskemik (Pu *et al.*, 2023). Data Riset Kesehatan Dasar 2018 melaporkan bahwa kasus stroke di Indonesia terus meningkat signifikan,

dengan angka prevalensi sebesar 7% pada tahun 2013 meningkat menjadi 10,9% pada tahun 2018. Prevalensi stroke diperkirakan mencapai 2.120.362 orang berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun (Kemenkes, 2018).

Respon inflamasi berperan penting dalam semua tahapan stroke iskemik terlepas dari etiologi stroke iskemik (Gkantzios *et al.*, 2023). Tanda iskemia jaringan seperti sel-sel nekrotik, debris sel, dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dapat menginduksi inflamasi lokal dengan mengaktifkan mikroglia dan astrosit (Kim *et al.*, 2016). Cedera otak iskemik tidak hanya memicu respon inflamasi lokal namun juga menginduksi reaksi inflamasi sistemik dan menarik leukosit melalui peredaran darah. Pelepasan sitokin inflamasi dan neurotoksin selanjutnya memberikan efek pada cedera otak yang dapat memperluas iskemia otak dan memperburuk fungsi neurologis (Sun *et al.*, 2021).

Identifikasi dan pengembangan biomarker sebagai prediktor prognosis sangat penting khususnya yang dapat digunakan selama periode stroke iskemik akut. Sangat penting untuk dapat mengidentifikasi pasien dengan prognosis buruk secara dini untuk menyesuaikan pengobatan dan rehabilitasi sehingga lama waktu perawatan dapat ditekan. Jumlah leukosit yang meningkat merupakan penanda terjadinya reaksi inflamasi tubuh dan disebut sebagai leukositosis reaktif. Pemeriksaan jumlah leukosit darah termasuk dalam pemeriksaan darah rutin yang mudah dilakukan di hampir setiap fasilitas kesehatan dan biayanya rendah. Oleh karena itu, diharapkan jumlah leukosit yang dinilai saat masuk rumah sakit dapat digunakan sebagai prediktor prognosis, luaran, ataupun lama rawat inap pasien stroke iskemik akut (Sousanidou *et al.*, 2023). Namun, hingga saat ini hanya sedikit penelitian yang telah dilakukan untuk mencari hubungan antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut (Gkantzios *et al.*, 2023).

Beberapa penelitian telah menemukan bahwa peningkatan jumlah leukosit berkaitan dengan perluasan volume infark, tingkat keparahan stroke iskemik, dan tingkat kecacatan yang lebih tinggi (Furlan *et al.*, 2014; Quan *et al.*, 2019). Namun, penelitian terkait korelasi jumlah leukosit dengan lama rawat inap masih memiliki hasil yang tidak konsisten. Penelitian oleh Kazmierski *et al.* (2001) menyatakan bahwa peningkatan leukosit saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan peningkatan kebutuhan rawat inap berkepanjangan ($p=0.007$). Penelitian lainnya oleh Boehme *et al.* (2014) bahwa pasien dengan leukositosis persisten lebih dari 48 jam sejak masuk rumah sakit memiliki rata-rata masa rawat inap yang lebih lama yaitu rata-rata 10.4 hari ($p=0,044$). Penelitian oleh Zhao *et al.* (2016) bahwa terdapat hubungan signifikan antara peningkatan jumlah leukosit dengan lama rawat inap yang berkepanjangan pada pasien stroke iskemik akut ($p=0,02$). Sementara, penelitian oleh Furlan *et al.* (2014) menyatakan tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pada pusat layanan stroke akut ($p=0,9877$).

Rata-rata lama rawat inap pasien stroke iskemik akut adalah 7 hari dengan 10% dari pasien stroke memerlukan perawatan jangka panjang di rumah sakit (Chang *et al.*, 2002; Ismail *et al.*, 2020). Menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf, lama rawat inap pasien stroke tanpa penyulit adalah 3 hari dan dianggap lama rawat inap memanjang jika lebih dari 7 hari (PERDOSNI, 2023). Lama rawat inap yang berkepanjangan pada pasien stroke dapat menyebabkan komplikasi seperti infeksi nosokomial, depresi pasca stroke, dan peningkatan kecacatan sehingga berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien (Yang *et al.*, 2023). Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap lama rawat inap pada stroke iskemik akut perlu dipelajari agar dapat membantu penyedia layanan kesehatan mengembangkan strategi untuk menekan lama rawat inap, meningkatkan luaran pasien, dan mengurangi biaya layanan kesehatan.

Penelitian terkait hubungan jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek belum pernah dilakukan. Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek merupakan rumah sakit tipe A dan rumah sakit rujukan tertinggi di Provinsi Lampung, telah tercatat 460 pasien stroke iskemik akut melakukan rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2022. Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk mencari hubungan jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dengan menggunakan data yang diperoleh melalui Rekam Medis periode Januari-Desember 2022.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan di atas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut:

Apakah terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2022.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata jumlah leukosit pada pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2022 periode Januari-Desember 2022.
2. Mengetahui rerata lama rawat inap pada pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2022 periode Januari-Desember 2022.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk:

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan pengetahuan tata cara penulisan yang benar dan melakukan publikasi ilmiah, serta menambah pengetahuan mengenai korelasi jumlah leukosit dengan lama rawat inap pada stroke iskemik akut.

1.4.2 Manfaat Untuk Institusi

Melengkapi sumber data bagi institusi kesehatan bagian pendidikan kedokteran mengenai hubungan jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut sehingga dapat digunakan sebagai bahan kepustakaan dalam melakukan penelitian lebih lanjut dengan topik yang berhubungan dengan judul penelitian.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi Stroke

Istilah “stroke” belum memiliki definisi yang konsisten pada penggunaannya dalam praktik klinis, penelitian, maupun dalam penilaian kesehatan masyarakat (Singh *et al.*, 2020). *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan stroke sebagai gangguan fungsional otak yang berkembang cepat dengan gejala fokal atau global yang bertahan lebih dari 24 jam atau dapat menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain penyebab vaskular. Definisi WHO tersebut umum digunakan hingga sekarang. Seiring berkembangnya pengetahuan tentang penyebab, penilaian klinis, dan temuan pencitraan stroke, definisi lainnya mulai diformulasikan (Sacco *et al.*, 2013).

American Heart Association (AHA)/*American Stroke Association* (ASA) memperbarui definisi stroke yang menjelaskan bahwa pencitraan harus dilakukan untuk menilai penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah dan hanya menggunakan indikator gejala berlangsung 24 jam apabila metode pencitraan tidak dapat dilakukan. Definisi tersebut memiliki keunggulan karena memasukkan *silent infarction*, yaitu adanya infark jaringan sistem saraf pusat tanpa adanya gejala klinis (Sacco *et al.*, 2013).

Klasifikasi oleh *The International Classification of Disease* (ICD) pada revisinya yang kesebelas di tahun 2022 membagi stroke menjadi

transient ischemic attack (TIA), perdarahan intraserebral, perdarahan subarachnoid, stroke iskemik serebrum (WHO, 2022). Stroke iskemik akut didefinisikan sebagai gangguan neurologis akibat infark sistem saraf pusat (SSP) yaitu medula spinalis, otak, atau retina fokal dan diagnosis berdasarkan pada: 1) pencitraan dengan *computerized tomography* (CT) scan kepala belum menunjukkan perubahan densitas otak, dan/atau 2) bukti klinis terjadinya cedera iskemik berdasarkan gejala yang berlangsung 24 jam atau lebih sampai terjadi kematian, dan etiologi lain sudah disingkirkan (Sacco *et al.*, 2013; Sugiono, 2023).

2.1.2 Epidemiologi Stroke

World Stroke Organization pada tahun 2022 menyebutkan bahwa terdapat 12.224.551 kasus stroke baru setiap tahun dan 101.474.558 individu yang hidup di tahun tersebut pernah mengalami stroke (Feigin *et al.*, 2022). Stroke menempati urutan kedua secara global sebagai penyebab kematian terbesar, yaitu sebesar 11,6% dari seluruh kematian pada tahun 2019 (Feigin *et al.*, 2021). Beban stroke tidak hanya terletak pada tingginya angka kematian, tetapi juga tingginya angka kesakitan yang mengakibatkan lebih dari 50% pasien stroke mengalami disabilitas (Donkor, 2018).

Kasus stroke di Indonesia terus meningkat dengan peningkatan prevalensi stroke sebesar 7% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018. Prevalensi stroke diperkirakan mencapai 2.120.362 orang berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun (Kemenkes, 2018). Stroke iskemik memiliki prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan stroke hemoragik, mencakup 62% dari seluruh kejadian stroke di dunia pada tahun 2019. Stroke iskemik menyebabkan defisit neurologis dan disabilitas jangka panjang pada orang dewasa sehingga terkait beban kesehatan dan ekonomi yang sangat besar. Data tahun 2020 tentang stroke iskemik memperlihatkan terdapat 7,86 juta kasus stroke iskemik, 3,15 juta kasus kematian akibat

stroke iskemik, dan 62,53 juta *disability-adjusted life-years* (DALYs) hilang karena stroke iskemik (Pu *et al.*, 2023).

2.1.3 Patogenesis Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebabkan oleh kondisi iskemia, yaitu kurangnya aliran darah sehingga terjadi penurunan nutrisi untuk jaringan otak. Mekanisme yang menyebabkan iskemia antara lain trombosis, emboli, dan hipoperfusi aliran darah di otak (Caplan, 2016).

2.1.3.1 Trombosis

Trombosis adalah obstruksi aliran darah yang disebabkan proses oklusi lokal oleh trombus dan plak pada satu atau lebih pembuluh darah (Meisadona, 2017). Terdapat tiga faktor yang berperan dalam proses terjadinya trombosis: 1) kerusakan pada lapisan endotel dinding pembuluh darah; 2) keadaan hiperkoagulabilitas, dan 3) aliran darah yang statis. Ketiga faktor tersebut dikenal sebagai “Triad Virchow,” (Ashorobi, *et al.*, 2023). Patologi vaskular yang paling sering terjadi adalah aterosklerosis yang biasanya mengenai arteri besar intrakranial atau ekstrakranial (Caplan, 2016).

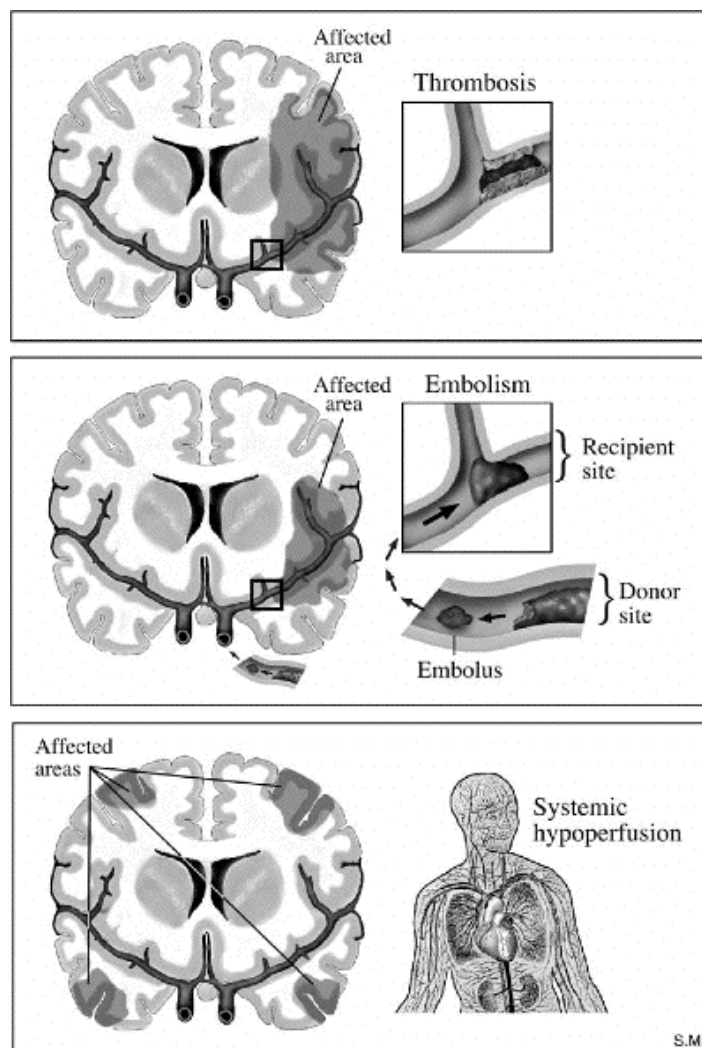
2.1.3.2 Emboli

Stroke emboli terjadi ketika gumpalan bermigrasi dari tempat perlekatan yang kemudian menyumbat arteri serebral distal sehingga terhentinya perfusi jaringan otak dan iskemia. Sumber emboli dapat berasal dari jantung, aorta, arteri, atau vena ekstremitas bawah. Stroke iskemik akibat kardioembolik umumnya merupakan subtipe stroke iskemik yang paling parah (Ibrahim, 2022).

Kardioemboli dapat disebabkan oleh berbagai mekanisme termasuk aliran darah yang stasis di ruang jantung kiri pada

kondisi aneurisma ventrikel yang diikuti dengan pembentukan trombus, pelepasan material dari katup terkalsifikasi, atau aliran embolus dari sirkulasi vena ke sirkulasi arteri (embolisme paradoksik) pada pasien dengan defek septum atrium atau foramen ovale paten. Penyebab lainnya adalah atrial fibrilasi, bakteri, dan tumor yang memasuki sistem vaskular (Ibrahim, 2022; Caplan, 2016; Jones, 2011).

2.1.3.3 Hipoperfusi



Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Stroke Iskemik: Thrombosis, Emboli, dan Hipoperfusi (Caplan, 2016)

Kegagalan perfusi dapat mengakibatkan terjadinya stroke iskemik. Penyebab hipoperfusi paling sering adalah kegagalan pompa jantung, aritmia, dan hipotensi sistemik (Caplan, 2016). Kegagalan perfusi secara global akan menyebabkan terganggunya perfusi otak sehingga terjadi infark jaringan otak. Daerah yang sering terkena dampak hipoperfusi adalah daerah perbatasan (*watershed area*) yang terletak di area perifer teritori pembuluh darah besar (Velez *et al.*, 2020).

2.1.3.4 Mekanisme Cedera Otak Sistemik

Proses trombosis, emboli, atau hipoperfusi mengakibatkan obstruksi aliran darah sehingga dapat terjadi iskemia fokal atau global dan menimbulkan reaksi berantai yang berakhir dengan kematian sel-sel otak. Neuron yang iskemik menjadi tidak mampu mempertahankan homeostasis transmembran dan terjadi kaskade iskemik yang menyebabkan kematian sel melalui proses eksitoksisitas, stress oksidatif, inflamasi, dan apoptosis. Proses patofisiologis ini sangat merugikan neuron, glia, dan sel endotel dan memicu putaran umpan balik positif yang berakhir dengan kerusakan neuron (Khoshnam *et al.*, 2017).

Iskemia menyebabkan kegagalan fosforilasi oksidatif dan sintesis ATP. Hal tersebut berdampak buruk pada pompa Na^+/K^+ ATPase, mengakibatkan depolarisasi membran plasma, pelepasan kalium ke ruang ekstraseluler, dan masuknya natrium ke dalam sel. Pompa Ca^{2+} juga mengalami kegagalan sehingga terjadi peningkatan dramatis konsentrasi kalsium intraseluler selama iskemia. Peningkatan kalsium intraseluler akan mengaktifkan beberapa protein pemberi sinyal nekrosis seperti protease sehingga terjadi kematian sel pada area inti iskemik. Depolarisasi membran menyebabkan pelepasan neurotransmitter berlebih, terutama glutamat yang akan berikatan dengan reseptor

pascasinaptik. Aktivasi reseptor glutamat jenis N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) akan menyebabkan masuknya ion kalsium berlebih ke dalam neuron sehingga berujung pada eksitotoksisitas yang menyebabkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) (Khoshnam *et al.*, 2017).

Iskemia serebral menyebabkan otak berada pada kondisi asidosis karena terjadi penumpukan asam laktat. Asam laktat tersebut kemudian akan memproduksi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidropersil (HO_2). Stres oksidatif terjadi ketika produksi radikal bebas seperti ROS mengalahkan kapasitas pembersihan endogen dari sistem pertahanan antioksidan. Radikal bebas yang terbentuk menyebabkan kerusakan struktur sel dengan menyerang protein, lipid, dan asam nukleat sehingga jalur apoptosis diaktifkan (Tan and Khurana, 2011; Khoshnam *et al.*, 2017; Meisadona, 2017).

Kaskade eksitotoksisitas dan stres oksidatif yang terjadi pada neuron iskemik menyebabkan aktivasi mikroglial dan pelepasan sitokin pro-inflamasi berupa Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), Interleukin 1β (IL- 1β), Interleukin 6 (IL-6), dan molekul 20 sitotoksik lain seperti prostanoide, ROS, dan NO. Aktivasi mikroglia berlebihan menyebabkan inflamasi yang merugikan. Sitokin tersebut menyebabkan inflamasi dengan rekrutmen dan infiltrasi neutrofil, monosit, dan sel T ke dalam lesi otak yang memicu kematian sel sehingga berujung pada kondisi infark yang semakin parah. Pembentukan ROS juga meningkatkan ekspresi dari sitokin dan terjadinya adhesi molekul sehingga respon inflamasi memicu perluasan kematian sel (Khoshnam *et al.*, 2017).

2.1.4 Patofisiologi Stroke Iskemik

Kerusakan jaringan otak pada stroke iskemik dapat bersifat sementara maupun permanen. Secara umum daerah regional otak yang iskemik dibagi menjadi tiga wilayah, (1) area inti (*core*), tempat sel akan mengalami nekrosis dan kematian sel sehingga kerusakan bersifat ireversibel, (2) wilayah yang berisiko yang disebut "penumbra iskemik," yaitu area di sekitar area inti dan hanya mengalami kerusakan metabolisme dan perfusi sementara, dapat menjadi bagian dari inti iskemik jika tidak terjadi perfusi jaringan segera, (3) wilayah oligemia, wilayah yang menunjukkan pengurangan aliran darah namun tidak cukup untuk menyebabkan infark otak. Seiring dengan berjalannya waktu setelah timbulnya stroke, inti iskemik akan tumbuh dan secara progresif merekrut penumbra iskemik. Penumbra iskemik menjadi sasaran terapi stroke iskemik akut. Rekanalisasi arteri yang cepat dilakukan akan menghentikan perluasan volume infark sehingga luaran neurologisnya akan lebih baik. Beberapa jam setelah stroke (<24 jam) merupakan *golden period* untuk melakukan terapi perfusi (Gauberti and Vivien, 2016).

Kematian jaringan otak pada area inti terjadi karena kecepatan aliran darah otak <12mL/100g/min atau bahkan tidak ada aliran darah sama sekali. Kecepatan aliran di otak pada daerah penumbra memiliki berbagai tingkatan yang berbeda-beda, pada area penumbra yang jauh dari area inti, kecepatan aliran darah otak sekitar 12-22mL/100g/min. Pada area oligemia memiliki aliran darah otak 22-34mL/100g/ menit (Sugiono, 2023).

2.1.5 Klasifikasi Stroke Iskemik

Klasifikasi Bamford oleh *The Oxfordshire Community Stroke Project* (OCSP) membagi stroke iskemik berdasarkan wilayah vaskular yang terlibat. Sistem Bamford menggunakan tampilan klinis untuk

memperkirakan lokasi lesi iskemik di otak tanpa menggunakan pencitraan (Andrade *et al.*, 2021).

Klasifikasi Bamford mengklasifikasikan stroke iskemik menjadi empat subtype, yaitu:

a. Infark lakunar (*lacunar cirulation infarct/LACI*)

Stroke iskemik subtype LACI memiliki gambaran pasien datang dengan keadaan stroke motorik murni, stroke sensorik murni, stroke sensori-motorik, atau ataksik hemiparesis (Andrade *et al.*, 2021).

b. Infark sirkulasi anterior total (*total anterior circulation infarct/TACI*)

Pasien dengan TACI memiliki gejala klinis defisit kognitif (misal disfasia, diskalkulia, gangguan visuospasial); homonim hemianopsia; defisit motorik dan/atau sensorik ipsilateral setidaknya dua area wajah, lengan, dan kaki. Jika tingkat kesadaran terganggu dan tidak dapat dilakukan pengujian fungsi luhur maka diasumsikan mengalami defisit (Andrade *et al.*, 2021).

c. Infark sirkulasi anterior parsial (*partial anterior circulation infarct/PACI*)

Pasien PACI memiliki gambaran hanya dua dari tiga komponen sindrom TACI, yaitu hanya terdapat defisit kognitif, atau dengan defisit motorik/sensorik lebih terbatas dibandingkan LACI (misal terbatas pada satu anggota badan, atau tidak ke seluruh lengan) atau hemianopia (Andrade *et al.*, 2021).

d. Infark sirkulasi posterior (*posterior circulation infarct/POCI*).

Pasien PACI mengalami kelumpuhan saraf kranial ipsilateral dengan defisit motorik dan/atau sensorik kontralateral, motorik

bilateral dan/atau defisit sensorik, gangguan gerakan mata terkonjugasi, hemiparesis ataksik (Andrade *et al.*, 2021).

Sistem klasifikasi Bamford berguna untuk menentukan lokasi dan luasnya stroke serta dapat dilakukan di ruang gawat darurat, tetapi sistem klasifikasi ini didasarkan pada temuan klinis saja dan tidak memperhitungkan penyebab utama stroke. Sistem klasifikasi lain seperti klasifikasi *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) membagi stroke iskemik berdasarkan mekanisme patofisiologi yang didapat dari gambaran klinis ditambah informasi dari neuroimaging, ekokardiografi, neurosonografi, dan angiografi serebral. Tujuan mendasar dari klasifikasi stroke iskemik TOAST adalah untuk membuat diagnosis yang benar, pengobatan yang cepat, dan memprediksi risiko kedepan dalam subkelompok dengan karakteristik tertentu (Chen *et al.*, 2012).

Sistem TOAST terdiri dari lima subtipe utama:

a. *Large Artery Atherosclerosis* (LAA)

Stroke ini didasari oleh aterosklerosis arteri besar yang terjadi baik di intrakranial maupun ekstrakranial. Diagnosis ditegakkan dengan bukti klinis terjadinya disfungsi kortikal, subkortikal, batang otak, atau serebelum dengan ditemukannya lebih dari 50% distribusi lesi atau oklusi pada pemeriksaan CT scan atau MRI dengan lesi lebih dari 1,5 cm. Aterosklerosis paling sering terjadi pada arteri kepala dan leher, yaitu bifurkasio arteri karotis komunis menjadi arteri karotis eksterna dan interna; selain itu juga sering terjadi pada arkus aorta, arteri subklavia proksimal, arteri vertebralis, dan arteri serebri media (Cole, 2017).

b. *Cardioembolism* (CE)

Emboli kardiogenik menjadi penyebab dari sekitar 20% kasus stroke iskemik. Diagnosis ditegakkan dengan bukti klinis

ditemukan disfungsi kortikal, subkortikal, batang otak, atau serebelum pada CT scan atau MRI dengan lesi lebih dari 1,5 cm dan ditemukannya salah satu risiko tinggi terjadinya emboli. Risiko tinggi kejadian emboli antara lain atrial fibrilasi, penggunaan katup jantung mekanis, kelainan jantung seperti patent foramen ovale, infark miokard akut, kardiomiopati, atau tumor intrakardial (Pillai, 2023).

c. *Small Artery Occlusion (SAO)*

Stroke lakunar atau dikenal dengan stroke pembuluh darah kecil terjadi akibat oklusi pada arteri kecil di otak. Manifestasi klinis pada oklusi pembuluh darah kecil antara lain hemiparesis motorik murni akibat infark di kapsula interna, stroke sensorik murni akibat infark talamus, dan disartria akibat infark pons basal. Diagnosis ditegakkan dengan hasil CT scan dan MRI menunjukkan hasil normal atau lesi dengan diameter kurang dari 1,5 cm pada area yang divaskularisasi oleh arteri-arteri perforantes kecil. Keterlibatan arteri besar dan gangguan jantung harus disingkirkan untuk menegakkan stroke oklusi pembuluh darah kecil. Oklusi pembuluh darah kecil paling sering terjadi di ganglia basalis, thalamus, kapsula interna, korona radiata, dan batang otak (Chen *et al.*, 2019).

d. *Stroke of Other Determined Cause (SOC)*

Diagnosis stroke ini dapat ditegakkan bila setelah dilakukan pemeriksaan lengkap tidak menunjukkan penyebab utama yang paling mungkin atau apabila pasien belum menjalani pemeriksaan dengan lengkap (Chen *et al.*, 2012).

2.1.6 Faktor Risiko Stroke

Boehme and Elkind (2017) membagi faktor risiko stroke menjadi dua, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang

dapat dimodifikasi (Boehme and Elkind, 2017). Termasuk faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah:

a. Usia

Penuaan merupakan faktor risiko paling kuat yang tidak dapat diubah untuk kejadian stroke, dengan angka kejadian stroke meningkat dua kali lipat setiap 10 tahun setelah usia 55 tahun (Yousufuddin and Young, 2019).

b. Jenis Kelamin

Hubungan jenis kelamin dengan risiko stroke bergantung pada usia. Pada usia muda, perempuan memiliki risiko stroke lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Perempuan mungkin memiliki frekuensi stroke yang lebih tinggi pada usia sangat muda karena faktor risiko spesifik jenis kelamin seperti kehamilan, masa nifas, dan penggunaan kontrasepsi oral (Schwarzwald *et al.*, 2023). Secara keseluruhan, stroke lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria, karena umur wanita lebih panjang dibandingkan pria. Sebuah penelitian yang dilakukan di 8 negara Eropa yang berbeda menemukan bahwa risiko stroke meningkat sebesar 9% per tahun pada pria, dan 10% per tahun pada wanita (Boehme and Elkind, 2017).

c. Ras/Etnik

Orang Amerika keturunan Afrika mempunyai risiko dua kali lipat terkena stroke bila dibandingkan dengan orang kulit putih, serta mempunyai tingkat kematian akibat stroke yang lebih tinggi. Orang Amerika Hispanik atau Latin juga mempunyai peningkatan risiko stroke pada beberapa kelompok. Salah satu alasan terjadinya kesenjangan kejadian stroke berdasarkan ras mungkin adalah tingginya prevalensi faktor risiko stroke, seperti hipertensi, obesitas, dan diabetes, di kalangan warga Amerika keturunan Afrika. Faktor lain yang dapat memengaruhi perbedaan insidensi

stroke pada ras atau etnik antara lain akses ke layanan kesehatan dan penentu sosial lainnya dari penyakit (Howard *et al.*, 2018).

d. Determinan genetik

Faktor genetik merupakan faktor risiko stroke yang tidak dapat dimodifikasi, dengan riwayat orang tua dan riwayat keluarga akan meningkatkan risiko stroke (Boehme and Elkind, 2017).

Sementara yang termasuk dalam faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain adalah:

a. Hipertensi

Efek panjang hipertensi dapat merusak dinding arteri dan menyebabkan arteri lebih mudah mengalami penebalan, penyempitan (aterosklerosis), atau ruptur yang berpotensi menyebabkan stroke (Eckel, 2011).

b. Diabetes

Diabetes meningkatkan risiko stroke karena menyebabkan perubahan pada pembuluh darah yang dapat berujung pada pembentukan bekuan darah. Selain itu, diabetes dikaitkan dengan angka morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi (Nyo, *et al.*, 2017).

c. Atrial Fibrilasi (AF)

Atrial fibrilasi (AF), yaitu detak jantung cepat dan tidak teratur yang berasal dari atrium kiri atau ruang atas jantung, merupakan penyebab utama stroke melalui mekanisme emboli dan berhubungan dengan luaran stroke yang buruk dan mortalitas yang tinggi (Saposnik *et al.*, 2013).

d. Dislipidemia

Hubungan antara dislipidemia dan risiko stroke sangatlah kompleks, dimana terjadi peningkatan risiko stroke iskemik dengan

peningkatan kolesterol total, dan penurunan risiko stroke iskemik dengan peningkatan kolesterol HDL. Kadar LDL tinggi yang teroksidasi menyebabkan plak aterosklerosis, kemudian akan mendorong monosit menjadi makrofag di dalam tunika intima yang memicu pembentukan plak sehingga terjadi obstruksi aliran darah (Boehme and Elkind, 2017; Xu *et al.*, 2023).

e. Gaya hidup tak banyak gerak (*sedentary life style*)

Kurangnya aktivitas fisik dikaitkan dengan banyak dampak buruk terhadap kesehatan, termasuk stroke. Orang yang aktif secara fisik memiliki risiko lebih rendah terkena stroke dan kematian akibat stroke dibandingkan mereka yang tidak aktif. Hubungan antara aktivitas fisik dan stroke mungkin disebabkan oleh penurunan tekanan darah, penurunan diabetes, dan penurunan berat badan berlebih (Boehme and Elkind, 2017).

2.1.7 Tanda dan Gejala Stroke

Sindrom stroke muncul secara klinis sebagai defisit neurologis yang timbul secara tiba-tiba. Tidak ada gejala stroke yang dapat membedakan stroke iskemik dan stroke hemoragik, namun gejala mual, muntah proyektil, sakit kepala, perubahan kesadaran tiba-tiba lebih umum ditemukan pada pasien stroke hemoragik (Wicaksana, 2017).

Gejala umum stroke pada hemisfer otak kiri antara lain afasia, hemiparesis kanan, dan hemianopia kanan. Gejala pada hemisfer kanan yaitu hemispasial kiri, hemiparesis kiri, dan hemianopia kiri. Sirkulasi posterior atau stroke infratentorial memiliki banyak gejala tambahan, termasuk diplopia, kelumpuhan bulbar, disfagia, inkoordinasi, serta penurunan tingkat kesadaran. Sakit kepala, wajah, atau leher mungkin merupakan gejala tambahan, tetapi stroke umumnya tidak menimbulkan rasa sakit (Tadi, 2022).

Gejala stroke bergantung pada wilayah otak yang terkena, yang ditentukan oleh anatomi arteri yang terlibat sehingga pencitraan otak dan neurovaskular pada fase akut diperlukan untuk semua jenis stroke (Chugh, 2019). Pencitraan umumnya hanya tersedia pada fasilitas kesehatan tingkat akhir dan hanya dapat dioperasikan oleh tenaga kesehatan, namun masyarakat dapat diajarkan untuk mengenali dan menindak stroke dengan menggunakan akronim FAST, untuk *facial droop, arm drop, slurred speech, dan time of onset* (Chugh, 2019).

2.2 Leukosit pada Stroke Iskemik Akut

2.2.1 Leukosit

Leukosit berperan dalam sistem pertahanan tubuh terhadap masuknya mikroorganisme asing (antigen) penyebab penyakit. Proteksi leukosit terhadap antigen biasanya dilakukan melalui dua cara, yaitu fagositosis dan pengaktifan respon imun tubuh. Leukosit akan langsung menuju jaringan terinfeksi dengan kemampuan untuk menembus pori-pori membran kapiler darah dengan cara yang disebut diapedesis secara amoeboid (seperti amoeba). Sifat kemotaksis leukosit memungkinkan leukosit bergerak karena zat kimia yang dilepaskan oleh jaringan yang rusak. Kemotaksis positif adalah gerakan menuju sumber infeksi. Kemotaksis negatif adalah gerakan menjauhi sumber infeksi (Aliviameita and Puspitasari, 2019).

Leukosit berfungsi sebagai pembela sistem kekebalan tubuh dan respon terhadap infeksi sehingga jumlah leukosit dalam darah sering menjadi indikator penyakit. Namun, peningkatan leukosit tidak selalu menggambarkan adanya infeksi. Peningkatan sel darah putih juga dapat terjadi sebagai respons inflamasi tubuh seperti pada stroke yang kemudian disebut sebagai leukositosis reaktif. Pemeriksaan leukosit termasuk dalam pemeriksaan darah rutin dan digunakan untuk tujuan skrining dan diagnostik untuk mendeteksi berbagai penyakit dan kondisi. Pemeriksaan leukosit juga dapat digunakan untuk memantau

perkembangan kondisi dan respons tubuh terhadap berbagai pengobatan dan/atau untuk memantau fungsi sumsum tulang (AACC, 2015).

Kisaran referensi jumlah leukosit untuk orang dewasa (pria dan wanita) adalah 4.000 hingga 11.000 sel/ μ l. Peningkatan jumlah leukosit melebihi batas atas disebut leukositosis. Penurunan di bawah batas bawah disebut leukopenia (Chen, 2015). Kedua kondisi tersebut dapat menjadi tanda peringatan inflamasi, infeksi, atau penyakit.

2.2.2 Proses Inflamasi pada Stroke Iskemik Akut

Gambaran patologis iskemia seperti sel-sel nekrotik, debris kematian sel, dan peningkatan ROS menyebabkan kerusakan BBB dan dapat menginduksi inflamasi dengan mengaktifkan mikroglia dan astrosit serta menarik leukosit yang menginfiltrasi dari sirkulasi darah. Rekrutmen tipe sel imun otak dan perifer pada jaringan pasca iskemik dapat mempercepat dan memperluas infark (Kim *et al.*, 2016).

Neuron yang iskemik akan mensekresikan fraktalin, yang kemudian akan menarik sel NK. Sel NK akan menjadi aktif akibat DAMP yang dilepaskan oleh sel nekrotik pada area inti (*core*), selanjutnya sel NK yang teraktivasi akan melepaskan sitokin IFN- γ dan GM-CSF, yang mengaktifkan mikroglia, makrofag, dan astrosit (Khoshnam *et al.*, 2017).

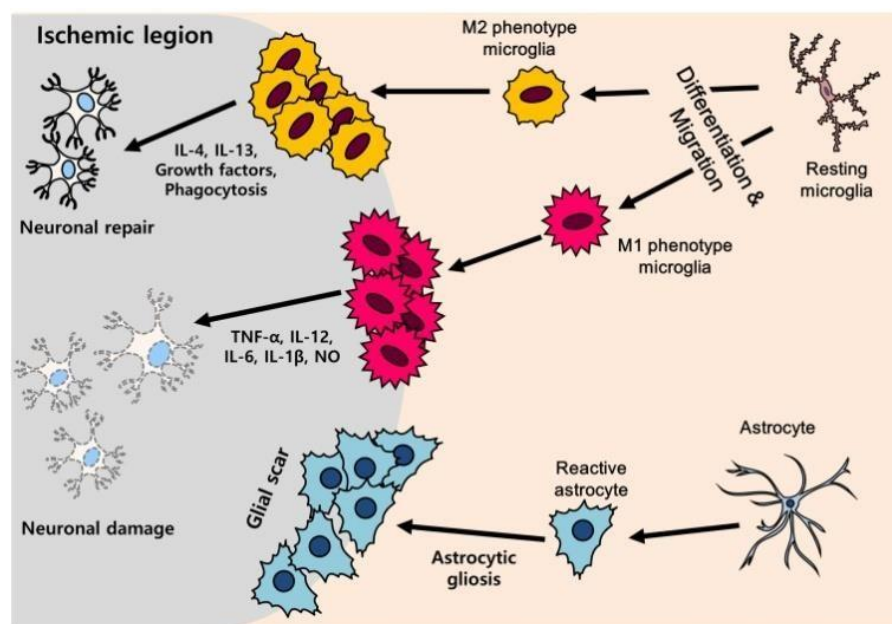
Responden lini pertama terhadap cedera sistem saraf pusat adalah mikroglia. Mikroglia merupakan sel imun yang menetap di sistem saraf pusat. Saat terjadi cedera otak akut, mikroglia dengan cepat mengalami transformasi morfologis menjadi keadaan ameboid yang aktif dan motil. Mikroglia aktif dapat memfagosit organisme asing dan debris neuron. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa sinyal yang berbeda menyebabkan dua fenotip aktivasi primer, yaitu diaktifkan secara klasik (M1) dan diaktifkan secara alternatif (M2). Mikroglia fenotip M1

diaktifkan oleh lipopolisakarida (LPS) dan sitokin interferon γ (IFN γ) proinflamasi, menginduksi aktivasi transkripsi faktor nuklir- κ B dan menghasilkan sitokin proinflamasi dan metabolit oksidatif tingkat tinggi seperti TNF- α , interleukin (IL)-12, IL-6, IL-1 β , dan nitric oxide (NO) yang menyebabkan kerusakan tambahan, merusak fungsi dari BBB sehingga memungkinkan leukosit migrasi ke jaringan yang rusak (Jayaraj *et al.*, 2019). Mikroglia fenotip M2 menghasilkan sitokin anti-inflamasi IL-4 atau IL-13 yang dianggap mencegah inflamasi dan meningkatkan perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Aktivasi mikroglial dimulai dengan fenotip M1, pada tahap akhir setelah cedera akan diaktifkan mikroglia fenotip M2 yang memfasilitasi fungsi perbaikan dan akan membersihkan debris seluler melalui fagositosis (Ceulemans *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2016; Jayaraj *et al.*, 2019).

Astrodit dilaporkan melepaskan berbagai faktor pro-inflamasi setelah cedera iskemik, seperti glial fibrillary acidic protein (GFAP). Sel-sel ini memainkan peran dalam meningkatkan gliosis reaktif dan pembentukan sikatrik glial. Respons astroglial masif muncul pada inti lesi dari jam keempat hingga hari kesatu setelah stroke iskemik, dan mencapai puncaknya sekitar hari keempat. Gliosis astrositik menghasilkan glial sikatrik yang memiliki sifat neurotoksik dan neurotropik. Selain memodulasi pembentukan sikatrik, astrodit juga melepaskan berbagai molekul imun seperti sitokin, kemokin, dan inducible nitric oxide synthase (iNOS) (Ceulemans *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2016).

Setelah stroke iskemik, neutrofil di sirkulasi akan berinteraksi dengan molekul adhesi. Neutrofil menempel pada endotel dengan mengikat berbagai molekul adhesi termasuk selektin (P-, E-, dan L-selektin), molekul adhesi sel intraseluler-1 (ICAM-1) dan integrin (CD11a, b dan c). Setelah dua jam, neutrofil akan melakukan *rolling* dan adhesi di endotel otak. Neutrofil mencapai jumlah puncak pada dua hingga empat hari setelah stroke iskemik dan kemudian menurun setelahnya. Adhesi

neutrofil merupakan langkah penting dalam respon kekebalan tubuh terhadap cedera otak iskemik. Molekul adhesi menempelkan sel imun secara erat pada dinding endotel, sehingga menstimulasi dan memfasilitasi diapedesis melalui dinding pembuluh darah ke lokasi cedera otak iskemik. Kebanyakan neutrofil tetap berada di perivaskular dan hanya sedikit yang terdeteksi di parenkim otak (Planas, 2018).

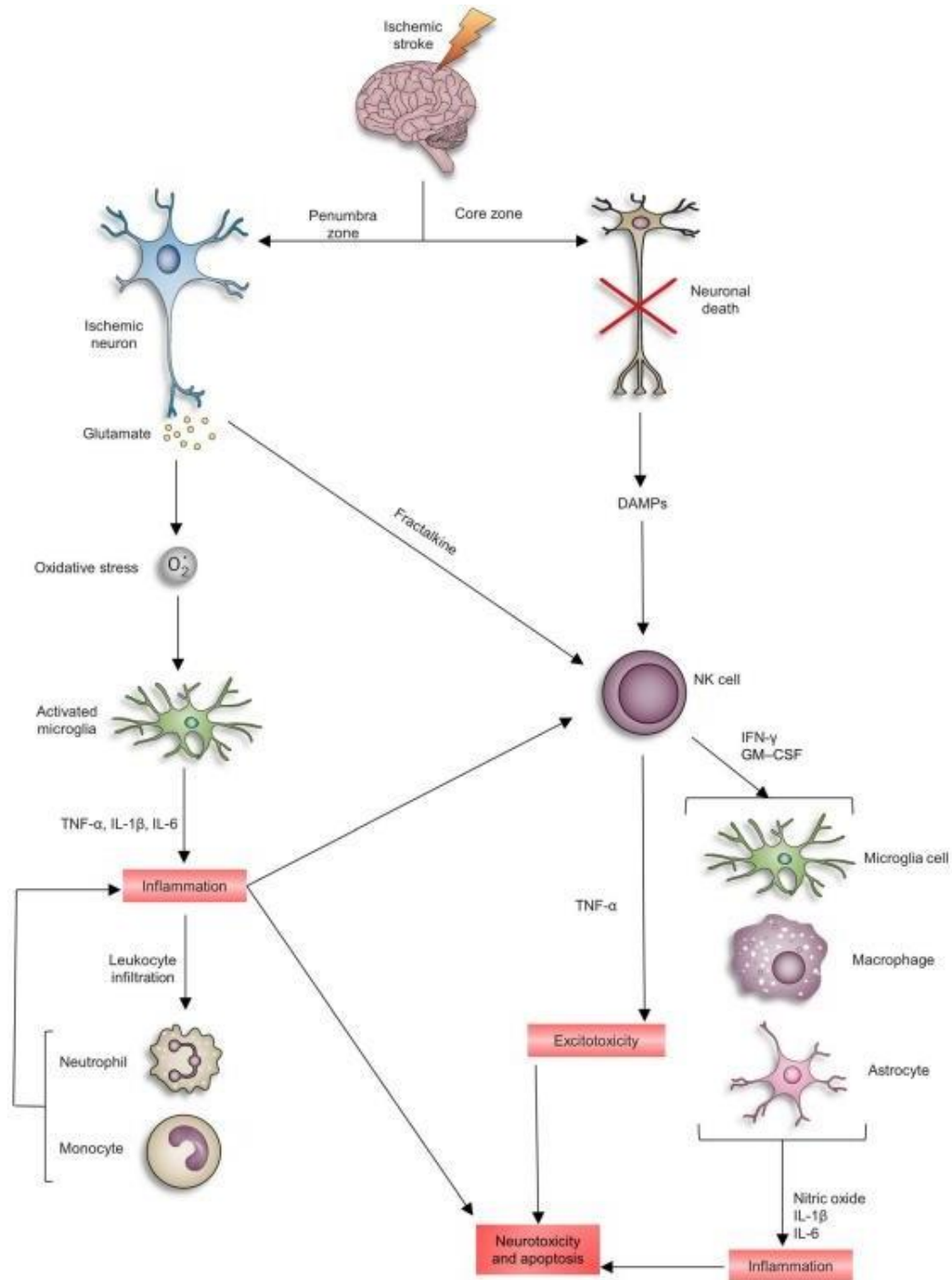


Gambar 2. Mikroglia dan Astrosit setelah Stroke Iskemik (Kim *et al.*, 2016)

Selama periode adhesi neutrofil, neutrofil akan menyebabkan perburukan cedera iskemik serebral dengan berbagai cara. Pertama, adhesi neutrofil ke endotel dapat mengurangi aliran eritrosit melalui mikrovaskulatur yang menyebabkan fenomena tidak kembalinya aliran mikrovaskular serebral sehingga terjadi peningkatan ukuran infark. Neutrofil yang teraktivasi pada permukaan endotel juga melepaskan protease, MMP, dan ROS yang berpotensi merusak BBB dan jaringan otak. Aktivasi fosfolipase pada leukosit menyebabkan produksi zat aktif biologis, seperti leukotrien, eikosanoid, prostaglandin, dan faktor pengaktif trombosit, yang mengakibatkan vasokonstriksi dan memperpanjang agregasi trombosit (Kim *et al.*, 2016).

Empat sampai enam jam setelah invasi neutrofil, monosit juga melekat pada dinding pembuluh darah dengan aktivitas puncak tiga sampai tujuh hari setelah timbulnya serangan. Monosit kemudian akan menggantikan neutrofil. Ketika monosit diaktifkan, monosit berubah menjadi makrofag yang menghasilkan anion superoksida, mengeluarkan sitokin pro-inflamasi dan menciptakan lingkungan pro-trombotik. Sementara di sisi lain, fagositosis akan menghilangkan sisa-sisa sel nekrotik dan neutrofil (Ceulemans *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2016).

Berbeda dengan neutrofil, sel T berperan dalam fase akhir iskemia serebral. Leukosit ini menginfiltrasi dalam waktu 3 hari ke zona perifer di sekitar lesi dengan tidak mengenai bagian intinya, seringkali di dekat sirkulasi arteri. Pleksus koroid merupakan pintu gerbang bagi sel T untuk bermigrasi ke infark kortikal. Mikroglia atau makrofag dapat menstimulasi sel T CD4⁺ yang teraktivasi untuk berdiferensiasi menjadi sel Th1 atau Th2. Sel Th1 dapat memperburuk cedera otak dengan mengeluarkan sitokin proinflamasi, termasuk IL-2, IL-12, dan IFN- γ . Sel Th2 mungkin memiliki efek neuroprotektif pada otak yang cedera dengan mengeluarkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13. Sel T sitotoksik CD8⁺ akan menyebabkan kematian neuron dan memperburuk cedera otak melalui interaksi sel dan pelepasan perforin/granzim setelah aktivasi yang bergantung pada antigen. Peran sel B pada stroke iskemik masih menjadi topik perdebatan dan diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami fungsinya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sel B tidak memiliki peran patofisiologis yang besar pada stroke iskemik akut pada tikus (Planas, 2018; Jian *et al.*, 2019).



Gambar 3. Skema Efek Iskemia Serebri terhadap Inflamasi (Khoshnam *et al.*, 2017)

2.2.3 Hubungan Jumlah Leukosit dengan Stroke Iskemik Akut

Jumlah leukosit pada pasien stroke saat admisi dapat memprediksi perluasan infark, keparahan stroke, perburukan luaran, dan ketidakmampuan untuk keluar dari rumah sakit. Hal tersebut

disebabkan oleh adhesi neutrofil dan monosit ke endotel dapat mengurangi aliran eritrosit melalui mikrovaskulatur yang menyebabkan fenomena *no-reflow* serebral sehingga terjadi perluasan ukuran infark. Selain itu, aktivasi fosfolipase pada leukosit menyebabkan produksi zat aktif biologis, seperti leukotrien, eikosanoid, prostaglandin, dan faktor pengaktif trombosit, yang kemudian mengakibatkan vasokonstriksi dan memperpanjang agregasi trombosit sehingga menghambat aliran darah, memperluas infark, dan memperburuk luaran stroke iskemik akut.

Peningkatan jumlah dan aktivasi leukosit yang bersirkulasi dapat secara aktif berkontribusi terhadap perluasan iskemia otak melalui peningkatan adhesi dan kerusakan endotel sehingga terjadi infiltrasi leukosit ke otak. Infiltrasi leukosit pada daerah penumbra menyebabkan kematian neuron eksitotoksik sehingga terjadi perluasan lesi dan berkontribusi terhadap luaran buruk (Quan *et al.*, 2019; Kollikowski *et al.*, 2020).

Selain itu, leukositosis reaktif berkaitan dengan transformasi hemoragik. Neutrofil dan monosit yang teraktivasi akan memproduksi ROS dan matrix metalloproteinases (MMP-9 dan MMP-2) yang merusak struktur BBB sehingga darah dari sirkulasi perifer masuk ke otak dan terjadi transformasi hemoragik (Spronk *et al.*, 2021). Hal tersebut pada akhirnya akan memengaruhi luaran klinis dari pasien dimana secara umum pasien stroke hemoragik memiliki luaran klinis yang lebih buruk dibandingkan pasien stroke iskemik (Quan *et al.*, 2019).

2.3. Lama Rawat Inap pada Pasien Stroke Akut

2.3.1 Lama Rawat Inap

Lama rawat inap dapat menunjukkan lamanya pasien dirawat inap dalam satu periode perawatan yang dinyatakan dalam satuan hari. Lama rawat inap dihitung dengan cara menghitung selisih antara tanggal kepulangan dengan tanggal masuk rumah sakit (Paolucci, *et al.*, 2019).

Rata-rata lama rawat inap pasien stroke iskemik adalah 7 hari (Hung and Sung, 2015; Ismail, A, *et al.*, 2020). Menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf, lama rawat inap pasien stroke iskemik tanpa penyulit adalah 3 hingga 7 hari. Komplikasi jantung, pneumonia, tromboemboli vena, disfagia, inkontinensia, serta infeksi saluran kemih adalah penyulit yang dapat memperpanjang lama rawat inap pasien stroke iskemik. Lama rawat inap pasien stroke iskemik dianggap memanjang jika lebih dari 7 hari (PERDOSNI, 2023).

Stroke iskemik menimbulkan beban kesehatan dan ekonomi yang besar pada pasien dan sistem layanan kesehatan. Beban ekonomi meliputi biaya langsung pelayanan medis dan non medis serta biaya tidak langsung seperti kerugian ekonomi akibat hilangnya produktivitas. Lama rawat inap atau *length of stay* (LOS) merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap total biaya stroke iskemik. Sekitar 80% penderita stroke iskemik menunjukkan gangguan motorik, 40% mengalami gangguan sedang hingga berat dan memerlukan perawatan khusus, dan 10% memerlukan perawatan jangka panjang di fasilitas stroke (Howard *et al.*, 2018).

Lama rawat inap yang berkepanjangan juga terkait dengan peningkatan penggunaan sumber daya layanan kesehatan, berdampak negatif terhadap kapasitas rumah sakit dan ketersediaan tenaga medis, penurunan kualitas layanan, dan menghalangi pasien lain untuk menerima perawatan rawat inap. Pasien dengan stroke iskemik akut yang mengalami LOS berkepanjangan lebih mungkin mengalami komplikasi seperti infeksi nosokomial atau perdarahan gastrointestinal karena selama rawat inap, pasien terpapar risiko infeksi yang lebih tinggi akibat lingkungan rumah sakit yang terkontaminasi ataupun. Selain itu, penggunaan obat-obatan dan prosedur medis invasif meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal (Lin and Yeh, 2022). Lama rawat inap yang berkepanjangan juga dikaitkan dengan depresi pasca stroke dan peningkatan derajat kecacatan sehingga berdampak

negatif terhadap kualitas hidup pasien (Paolucci *et al.*, 2019). Lama rawat inap yang berkepanjangan dapat menyebabkan stres dan ketidaknyamanan, keterbatasan aktivitas, dan penggunaan obat-obatan yang memiliki efek samping menyebabkan stres atau sedasi sehingga dapat berkontribusi terhadap depresi. Oleh karena itu, identifikasi prediktor independen lama rawat inap menjadi penting untuk meningkatkan alokasi sumber daya, efisiensi biaya, dan luaran pasien (Yang *et al.*, 2023).

2.3.2. Hubungan Jumlah Leukosit dengan Lama Rawat Inap Pasien

Stroke Iskemik Akut

Respon inflamasi berperan penting dalam semua tahapan stroke iskemik terlepas dari etiologi stroke iskemik (Gkantzios *et al.*, 2023). Tanda iskemia jaringan seperti sel-sel nekrotik, debris sel, dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dapat menginduksi inflamasi lokal dengan mengaktifkan mikroglia dan astrosit. Cedera otak iskemik tidak hanya memicu respon inflamasi lokal namun juga menginduksi reaksi inflamasi sistemik dan menarik leukosit melalui peredaran darah (Kim *et al.*, 2016). Akibatnya, sel-sel imun yang bersirkulasi menjadi aktif, mengeluarkan sitokin dan kemokin. Proses inflamasi terjadi secara bertahap selama beberapa jam. Pelepasan sitokin inflamasi dan neurotoksin selanjutnya memberikan efek pada cedera otak yang dapat memperluas iskemia otak dan memperburuk fungsi neurologis (Sun *et al.*, 2021).

Jumlah leukosit yang meningkat merupakan penanda terjadinya reaksi inflamasi tubuh. Pemeriksaan jumlah leukosit darah termasuk dalam pemeriksaan darah rutin yang mudah didapat di hampir setiap fasilitas kesehatan dan biayanya rendah. Oleh karena itu, diharapkan jumlah leukosit yang dinilai saat masuk rumah sakit dapat digunakan sebagai prediktor lama rawat inap ataupun membantu identifikasi pasien dengan prognosis buruk sehingga dapat dilakukan penyesuaian pengobatan dan

rehabilitasi agar lama rawat inap dapat ditekan (Sousanidou *et al.*, 2023). Namun, hingga saat ini hanya sedikit penelitian yang telah dilakukan untuk mencari hubungan antara jumlah leukosit dengan prognosis, luaran, ataupun lama rawat inap pasien stroke iskemik akut (Gkantzios *et al.*, 2023).

Penelitian terdahulu telah menemukan bahwa leukositosis reaktif berkaitan dengan perluasan volume infark, tingkat keparahan stroke iskemik, dan tingkat kecacatan yang lebih tinggi. Penelitian oleh Semerano *et al.* (2020) menyatakan jumlah leukosit memiliki hubungan yang bermakna dengan luaran pasien, dimana pasien dengan jumlah leukosit normal cenderung terjadi perbaikan dan manifestasi klinis yang lebih baik daripada pasien dengan jumlah leukosit yang tinggi. Kondisi pasien yang buruk akibat peningkatan jumlah leukosit akan mengalami hambatan proses pengobatan dan rehabilitasi sehingga terkait dengan ketidakmampuan keluar dari rumah sakit (Furlan *et al.*, 2014; Quan *et al.*, 2019). Sementara, penelitian terkait hubungan jumlah leukosit dengan lama rawat inap masih memiliki hasil yang tidak konsisten.

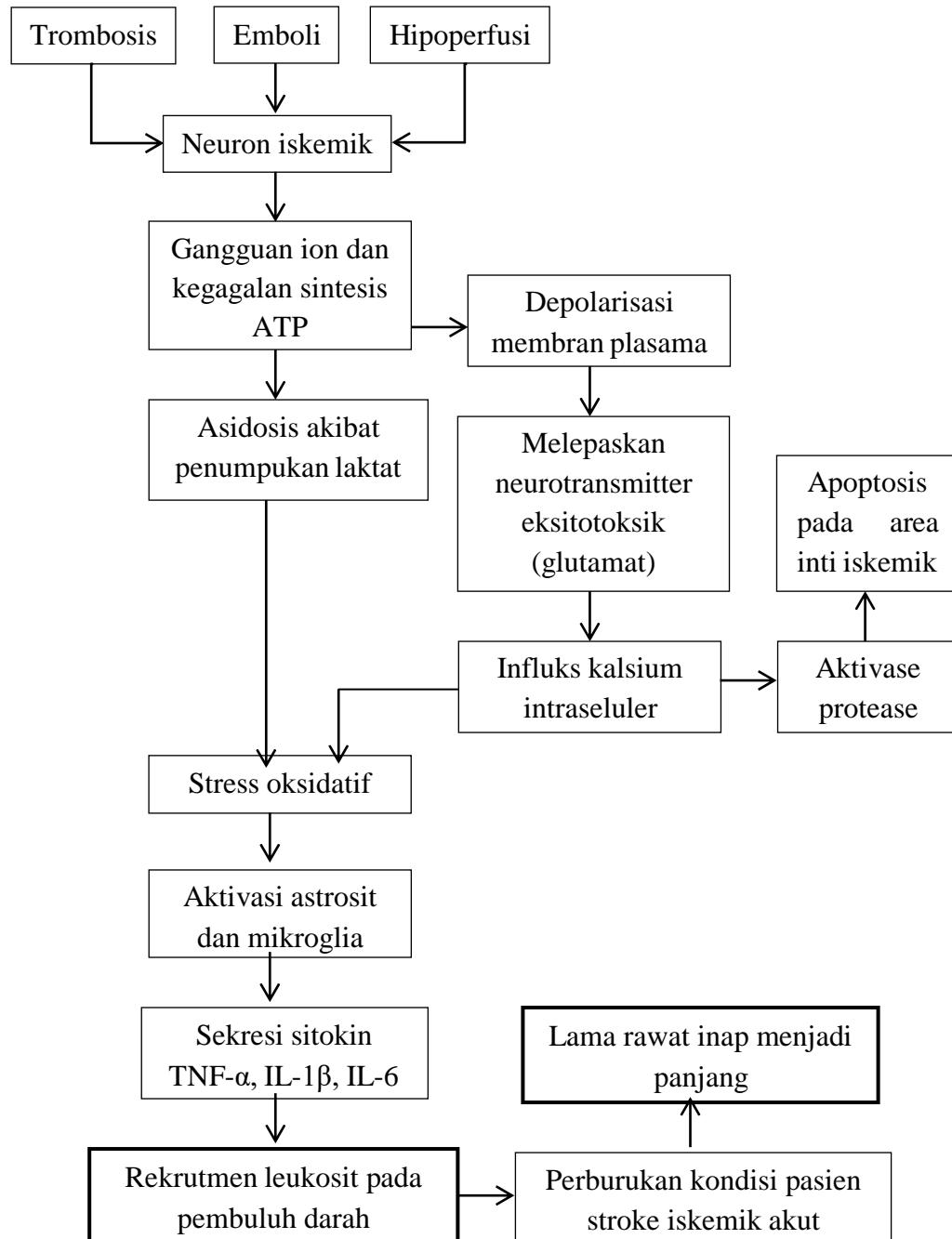
Penelitian oleh Kazmierski *et al.* (2001) menyatakan bahwa peningkatan leukosit saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan peningkatan kebutuhan rawat inap berkepanjangan ($p=0.007$) dan setiap peningkatan 1.000 sel/ μ leukosit akan meningkatkan kebutuhan lama rawat inap. Penelitian lainnya oleh Boehme *et al.* (2014) bahwa pasien dengan leukositosis persisten lebih dari 48 jam sejak masuk rumah sakit memiliki rata-rata masa rawat inap yang lebih lama yaitu rata-rata 10.4 hari ($p=0,044$). Penelitian oleh Zhao *et al.* (2016) bahwa terdapat hubungan signifikan antara peningkatan jumlah leukosit dengan lama rawat inap yang berkepanjangan pada pasien stroke iskemik akut ($p=0,02$). Sementara, terdapat perbedaan kesimpulan oleh Furlan *et al.* (2014) bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah

leukosit dengan lama rawat inap pada pusat layanan stroke akut ($p=0,9877$).

Lama rawat inap pasien stroke lebih dari 7 hari dianggap sebagai lama rawat yang berkepanjangan dan 10% dari pasien stroke memerlukan perawatan jangka panjang di rumah sakit (Allo, *et al.*, 2022; Ismail *et al.*, 2020). Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap lama rawat inap pada stroke iskemik perlu dipelajari agar dapat membantu penyedia layanan kesehatan mengembangkan strategi untuk menekan lama rawat inap, meningkatkan luaran pasien, dan mengurangi biaya layanan kesehatan.

Leukosit memiliki keterlibatan yang bermakna dalam perkembangan stroke dan mungkin berkontribusi terhadap lama rawat inap stroke iskemik, sehingga diperlukan studi lebih lanjut untuk melihat hubungan jumlah leukosit dengan lama rawat inap pada pasien stroke iskemik akut.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 4 Kerangka Teori Korelasi Jumlah Leukosit dengan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut

(Kim *et al.*, 2016; Khoshnam *et al.*, 2017; Semerano *et al.*, 2020)

2.5 Kerangka Konsep

Kerangka konsep adalah model pendahuluan dari sebuah masalah penelitian dan merupakan refleksi dari hubungan variabel yang diteliti.

Variabel Independen

Jumlah Leukosit

Variabel Dependen

Lama Rawat Inap pasien Stroke Iskemik Akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Gambar 5 Kerangka Konsep Korelasi Jumlah Leukosit dengan Lama Rawat Inap Pasien Stroke Iskemik Akut

2.6 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas, hipotesis pada penelitian ini adalah:

H0: Tidak terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2022.

H1: Terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2022.

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain penelitian analitis korelasional dengan pendekatan *cross sectional* (potong lintang) untuk mengetahui korelasi jumlah leukosit dengan lama rawat inap pada pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Pendekatan potong lintang menekankan variabel bebas dan variabel tergantung dinilai secara simultan pada satu waktu. Penelitian ini menilai hubungan antara variabel bebas dan tergantung sehingga termasuk penelitian analitik. Penelitian tidak memberikan intervensi pada subjek penelitian sehingga penelitian ini termasuk dalam penelitian observasional.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2023 – Januari 2024.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi adalah subjek yang memenuhi kriteria yang telah ditetapkan. Populasi terbagi menjadi populasi target dan populasi terjangkau.

Populasi target adalah bagian populasi yang dibatasi oleh karakteristik klinis dan demografi tertentu. Sementara populasi terjangkau adalah bagian dari populasi target yang dibatasi oleh tempat dan waktu yang diharapkan dapat ditetapkan dalam populasi target sehingga dapat dijangkau oleh peneliti. Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien stroke iskemik akut. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien stroke iskemik akut yang menjalani rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Januari – Desember 2022.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel merupakan himpunan bagian yang mewakili populasi untuk diambil dan diteliti datanya. Sampel pada penelitian ini adalah pasien stroke iskemik akut yang dirawat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Bandar Lampung pada tahun 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan tercatat di dalam rekam medis.

Kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

3.3.2.1 Kriteria Inklusi

- a. Pasien stroke iskemik akut yang dibuktikan dengan pemeriksaan CT scan kepala
- b. Onset stroke kurang atau sama dengan 72 jam
- c. Pasien memiliki kelengkapan data pasien meliputi nomor register pasien dan jumlah leukosit
- d. Pasien stroke iskemik akut yang dirawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

3.3.2.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien dengan diagnosis sepsis
- b. Pasien dengan diagnosis penyakit autoimun atau keganasan

3.3.3 Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel penelitian analisis korelatif dengan rumus sebagai berikut (Dahlan, 2016).

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln [1 + r]/(1 - r)} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{1,64 + 1,28}{0,5 \ln [1 + 0,4]/(1 - 0,4)} \right]^2 + 3$$

$$n = 50,5$$

Dibulatkan menjadi 51

Keterangan:

n = Jumlah sampel pada tiap kelompok

α = Tingkat signifikansi = 5%

β = Tingkat risiko kesalahan tipe II = 10%

$Z\alpha$ = derivat baku α = 1,64

$Z\beta$ = derivat baku β = 1,28

r = Korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0,4

Pada penelitian ini tingkat kemaknaan yang digunakan dengan α sebesar 5% dan β sebesar 10%. Berdasarkan rumus besar sampel di atas, didapatkan besar sampel adalah 51 orang.

3.3.4 Cara Pengambilan Sampel

Metode yang dilakukan dalam mengambil sampel dengan cara *consecutive sampling* yaitu pengambilan sampel dilakukan dengan cara mengambil acak nomor rekam medis pada register rekam medis sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini menggunakan sampel penelitian berupa pasien stroke iskemik akut dengan kode ICD X I.63.9 yang dirawat di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung sejak Januari 2022 sampai dengan Desember 2022.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas (*Independent*)

Variabel independent (variabel bebas) adalah variabel yang memengaruhi atau menjadi sebab perubahan atau timbulnya variabel dependen (terikat). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jumlah leukosit pasien stroke iskemik akut.

3.4.2 Variabel Terikat (*Dependent*)

Variabel terikat adalah variabel yang nilainya dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel terikat pada penelitian ini adalah lama rawat inap pada pasien stroke iskemik akut.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Jumlah Leukosit	Pemeriksaan jumlah leukosit dalam darah pada pasien yang terdiagnosa stroke iskemik akut (Wicaksana, 2017)	Pemeriksaan laboratorium menggunakan <i>hematology analyzer</i> (Wicaksana, 2017)	Skor yang menunjukkan jumlah leukosit dalam darah masing-masing subjek penelitian	Numerik
Lama Rawat Inap	Waktu yang menunjukkan lamanya hari pasien dirawat inap pada satu periode perawatan (Ismail, 2020)	Tanggal pulang dikurangi dengan tanggal masuk rumah sakit (Eskandari, 2022)	Skor yang menunjukkan lama rawat inap masing-masing subjek penelitian	Numerik

Sumber : (Wicaksana, 2017; Ismail, 2020; Eskandari, 2022).

3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian adalah alat-alat yang digunakan dalam pengumpulan data. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

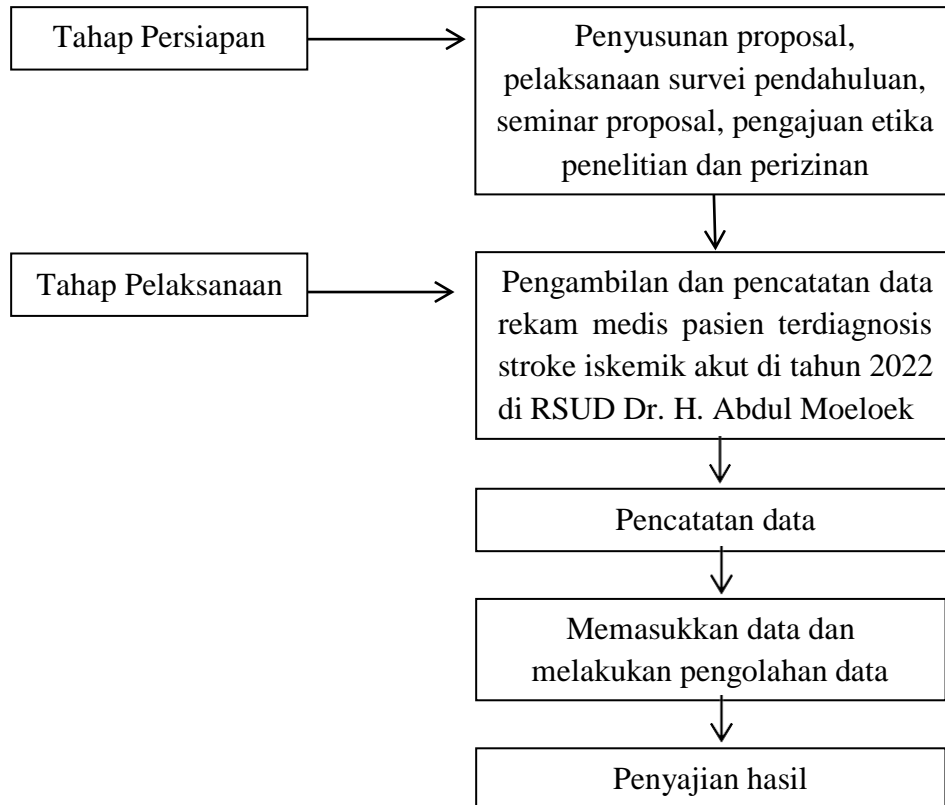
a. Rekam medis

Rekam medis digunakan untuk mengetahui informasi mengenai pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

b. Aplikasi pengolah data

Aplikasi pengolah data digunakan untuk mengolah data yang telah didapat dari rekam medis yang sesuai.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

3.8 Pengolahan Data

Data penelitian dianalisis dengan bantuan komputerisasi dengan proses sebagai berikut :

a. *Editing*

Melakukan pemeriksaan pada data yang telah dikumpulkan apakah sudah sesuai dengan yang dibutuhkan.

b. *Coding*

Mengubah data yang telah dikumpulkan menjadi suatu kode tertentu agar mempermudah analisis data.

c. *Entry*

Data yang sudah berbentuk kode dimasukkan ke dalam program komputer analisis statistika.

d. *Cleaning*

Pengecekan kembali data yang telah di entry untuk mengetahui ada kesalahan atau tidak.

e. *Tabulation*

Data-data yang telah diberi kode selanjutnya dijumlah, disusun, dan disajikan dalam bentuk tabel atau grafik.

3.9 Analisis Data

3.9.1 Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik variabel dependen dan independen yang berupa distribusi frekuensi dan persentase dari masing-masing variabel.

3.9.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat. Uji normalitas data dilakukan untuk mengetahui sebaran distribusi suatu data apakah normal atau tidak. Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* karena besar sampel ≥ 50 . Selanjutnya, akan dilakukan uji statistik menggunakan uji korelasi *Pearson*. Syarat untuk uji korelasi *Pearson* adalah data harus terdistribusi normal. Jika data tidak terdistribusi normal maka akan digunakan uji korelasi *Spearman*.

3.10 Persetujuan Etik

Kegiatan penelitian dilakukan dengan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor seri 103/UN26.18/PP.02.00/2024.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan Penelitian

Kesimpulan penelitian adalah sebagai berikut.

- 5.1.1 Terdapat hubungan signifikan antara jumlah leukosit dengan lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2022.
- 5.1.2 Rerata jumlah leukosit pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2022 adalah 11.587 sel/ μ l.
- 5.1.3 Rerata lama rawat inap pasien stroke iskemik akut di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari-Desember 2022 adalah 7,83 hari.

5.2 Saran Penelitian

Pada penelitian selanjutnya bisa menggunakan data primer dan mengambil data dari beberapa fasilitas kesehatan yang berbeda. Penelitian selanjutnya diharapkan mempertimbangkan faktor-faktor lain seperti komorbid stroke iskemik dan kondisi finansial.

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR PUSTAKA

- Abedi, V., Lambert, C., Chaudhary, D., Rieder, E., Avula, V., Hwang, W. et al. 2023. Defining the Age of Young Ischemic Stroke Using Data-Driven Approaches. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7). Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm12072600>.
- Andrade, J.B.C., Mohr, JP., Timbo, FB., Nepomuceno, CR., Moreira, JVS., Timbom ICG., et al. 2021. Oxfordshire Community Stroke Project Classification: A proposed automated algorithm. *European Stroke Journal*. 6(2), pp. 160–167. Available at: <https://doi.org/10.1177/23969873211012136>.
- Boehme, A.K., Esenwa, C., Elkind, M.S.V. 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circulation Research*. 120(3). pp. 472–495. Available at: <https://doi.org/10.1161/CircresAHA.116.308398>.
- Caplan, L.R. 2016. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. 4th Edition. Caplan's s. Philadelphia: Saunders Elsevier. pp 48-96.
- Ceulemans, A., Zgavc, T., Kooijman, R., Hachimi, S., Sarre, S., Michotte, Y. 2010. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: Modulatory effects of hypothermia. *Journal of Neuroinflammation*, 7, pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-74>
- Chang, K.C., Tseng, M.C., Weng., H.H., lin, Y.H., Liou, C.W., Tan, T.Y. 2002. Prediction of length of stay of first-ever ischemic stroke. *Stroke*, 33(11), pp. 2670–2674. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000034396.68980.39>
- Chen, P.H., Gao, S., Wang, YJ., Xu, AD., Li, YS., David, W. 2012. Classifying Ischemic Stroke, from TOAST to CISS. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 18(6). pp. 452–456. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2011.00292.x>.
- Chen, Z., Mo, J., Xu, J., Qin, H., Zheng, H., Pan, Y. et al. 2019. Risk Profile of Ischemic Stroke Caused by Small-Artery Occlusion vs. Deep Intracerebral Hemorrhage. *Frontiers in Neurology*. 10(November). Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01213>.
- Chugh, C. 2019. Acute ischemic stroke: Management approach. *Indian Journal of*

- Critical Care Medicine. 23. pp. S140–S146. Available at: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23192>.
- Cole, J.W. 2017. Large artery occlusive disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 25(3), pp. 669–686. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70092-2](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70092-2).
- Donkor, E.S. 2018. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Research and Treatment*. 2018. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>.
- Feigin, V.L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R.L., Hecke, W., et al. 2022. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke*. 17(1). pp. 18–29. Available at: <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>.
- Feigin, V.L., Stark, B.A., Johnson, C.O., Roth, G.A., Bisignano, C., Abady, G.G., et al. 2021. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10). pp. 1–26. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- Fonarow, G.C., Reeves, M.J., Zhao, X., Olson, D.M., Smith, E.E., Saver, J.L., et al. 2010. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. *Circulation*. 121(7). pp. 879–891. Available at: <https://doi.org/10.1161/CirculationAHA.109.892497>.
- Furlan, J., Vergouwen, M., Silver, F. 2012. White Blood Cell Count as a Marker of Stroke Severity and Clinical Outcomes after Acute Ischemic Stroke (P03.011). *Neurology*. 78(1 Supplement). p. P03.011 LP-P03.011. Available at: http://n.neurology.org/content/78/1_Supplement/P03.011.abstract. Diakses pada 07 Oktober 2023.
- Furlan, J.C., Vergouwen, M.D.I., Fang, J., Silver, F.L. 2014. White blood cell count is an independent predictor of outcomes after acute ischaemic stroke. *European Journal of Neurology*. 21(2). pp. 215–222. Available at: <https://doi.org/10.1111/ene.12233>.
- Gabriel, C., Fanny, H. and Hendrik, B. 2015. Ischemic Stroke Activates Hematopoietic Bone Marrow Stem Cells. *AHA Journal*. 10. p. 1161.
- Gauberti, M., De Lizarrondo, S.M., Vivien, D. 2016, The “inflammatory penumbra” in ischemic stroke: From clinical data to experimental evidence. *European Stroke Journal*. 1(1). pp. 20–27. Available at: <https://doi.org/10.1177/2396987316630249>.
- Gkantziou, A., Tsiptsios, D., Karapepera V., Karatzetzou, S., Kiamelidis, S., Vlotinou, P. et al. 2023. Monocyte to HDL and Neutrophil to HDL Ratios as Potential Ischemic Stroke Prognostic Biomarkers. *Neurology*

- International, 15(1), pp. 301–317. Available at: <https://doi.org/10.3390/neurolint15010019>.
- Huang, WY., Peng, TI., Weng, WC., Chien, YY., Wu, CL., Lee, M., et al. 2012. Higher leukocyte count is associated with higher risk of 3-year mortality in non-diabetic patients with first-ever ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 316(1–2). pp. 93–98. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.01.018>. 42
- Hung, L.C., Hu, Y.H., and Sung, S.F. 2015. Exploring the impact of intravenous thrombolysis on length of stay for acute ischemic stroke: A retrospective cohort study. *BMC Health Services Research*. 15(1). pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12913-015-1080-0>.
- Howard, G., Safford, M.M., Moy, C., Howard, V., Kleindorfer, D., Unverzagt, F. et al. 2018. Racial Differences in Incidence of Cardiovascular Risk Factors in Older Black and White Adults. *J Am Geriatr Soc*, 11(1), pp. 509–533. Available at: <https://doi.org/10.1111/jgs.14472>.Racial.
- Ismail, A., Reffien, M.A.M., Alimin, M., Ibrahim, NM., Nabilah, H., Sobri, M., et al. 2020. Factors Associated With Length of Stay for Patients With Stroke in Malaysia. *Global Journal on Quality and Safety in Healthcare*. 3(4). pp. 134–138. Available at: <https://doi.org/10.36401/jqsh-20-10>.
- Jayaraj, R.L., Azimullah, S., Beiram, R., Jalal, F., Rosenberg, G. 2019. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), pp. 1–24. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>.
- Jian, Z., Liu, R., Zhu, X., Smerin, D., Zhong, Y., Gu, L. et al. 2019. The Involvement and Therapy Target of Immune Cells After Ischemic Stroke. *Frontiers in Immunology*. 10(September). pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02167>.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kemenkes RI
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kemenkes RI
- Khoshnam, SE., Winlow, W., Farzaneh, M., Farbood, Y., Moghaddam, HF. 2017. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurological Sciences*. 38(7). pp. 1167–1186. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2938-1>.
- Kim, J.Y., Park, J., Chang, JY., Kim, SH., Lee, JE. 2016. Inflammation after Ischemic stroke: The role of leukocytes and glial cells. *Experimental Neurobiology*. 25(5). pp. 241–251. Available at: <https://doi.org/10.5607/en.2016.25.5.241>.
- Kollikowski, AM., Schuhmann, MK., Nieswandt, B., Mullges, W., Stoll, G.,

- Pham, M., et al. 2020. Local Leukocyte Invasion during Hyperacute Human Ischemic Stroke. *Annals of Neurology*. 87(3). pp. 466–479. Available at: <https://doi.org/10.1002/ana.25665>.
- Li, Y., Liu, H., Wang, J., Li, Y., Yu, GP., Ma, XM., et al. 2012. Variable Lengths of Stay among Ischemic Stroke Subtypes in Chinese General Teaching Hospitals. *PLoS ONE*. 7(9). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045101>.
- Lin, K.H., Lin, H.J., and Yeh, P.S. 2022. Determinants of Prolonged Length of Hospital Stay in Patients with Severe Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Medicine*. 11(12). pp. 0–7. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm11123457>.
- Meisadona, G. 2017. Pengaruh dehidrasi terhadap luaran stroke iskemik akut = The Influence of dehydration on the outcome of acute ischemic stroke. 43 Universitas Indonesia. Available at: <https://lib.ui.ac.id/m/detail.jsp?id=20460664&lokasi=lokal#>. Diakses pada 10 September 2023
- Nyo, TN., Ganesan, A., Munshi, KS., Pappachan, MJ. 2017. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World Journal of Diabetes*. 8(6). pp. 235–248.
- Paolucci, S., Iosa, M., Coiro, P., Savo, A., De Angelis, D., Morone, G. et al. 2019. Post-stroke depression increases disability more than 15% in ischemic stroke survivors: A case-control study. *Frontiers in Neurology*, 10(AUG), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00926>.
- Planas, A.M. 2018. Role of immune cells migrating to the ischemic brain. *Stroke*, 49(9), pp. 2261–2267. Available at: <https://doi.org/10.1161/StrokeAHA.118.021474>.
- Priskila, L. 2015. Hubungan Leukositosis terhadap Luaran Klinis pada Pasien Stroke Iskemik di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Universitas Kristen Duta Wacana. Diakses pada 05 Oktober 2023.
- Pu, L., Wang, L., Zhang, R., Zhao, T., Jiang, Y., Han, L., et al. 2023. Projected Global Trends in Ischemic Stroke Incidence, Deaths and Disability Adjusted Life Years From 2020 to 2030. *Stroke*. 54(5). pp. 1330–1339. Available at: <https://doi.org/10.1161/StrokeAHA.122.040073>.
- Quan, K., Wang, A., Zhang, X., Wang, Y. 2019. Leukocyte Count and Adverse Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients. *Frontiers in Neurology*, 10(November). pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01240>.
- Rahari, D.S. 2013. Korelasi antara Leukositosis dengan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik yang Diukur dengan Skala Stroke Gadjah Mada. pp. 1–119. Diakses pada 06 Oktober 2023.

- Rexrode, KM., Madse, TE., Yu, A.YX., Carcel, C., Lichtman, JH., Miller, EC. et al. 2022. The Impact of Sex and Gender on Stroke. *Circulation Research*. 130(4). pp. 512–528. Available at: <https://doi.org/10.1161/CircresAHA.121.319915>.
- Sacco, RL., Kasner, SE., Broderick, JP., Caplan, LR., Connors, JJ., Culebras, A., et al. 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 44(7). pp. 2064–2089. Available at: <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>.
- Saposnik, G., Gladstone, D., Raptis, R., Zhou, L., Hart, RG., et al. 2013. Atrial fibrillation in ischemic stroke: Predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke*. 44(1). pp. 99–104. Available at: <https://doi.org/10.1161/StrokeAHA.112.676551>.
- Schwarzwald, A., Fischer, U., Seiffge, D., BeyelerID, M., Scutelnic, A., Kaesmacher, J., et al. 2023. Impact of sex in stroke in the young. *PLoS ONE*. 18(3 March). pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274722>.
- Semerano, A., Strambo, D., Martino, G., Comi, G., Filippi, M., Roveri, L., et al. 2020. Leukocyte Counts and Ratios Are Predictive of Stroke Outcome and Hemorrhagic Complications Independently of Infections. *Frontiers in Neurology*, 11(April). pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00201>.
- Setiarini, R. 2016. Hubungan Leukositosis dengan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik. pp. 233–241. Diakses pada 06 Oktober 2023
- Singh, G., Nahirniak, S., Lamarche, Y., Fan, E., et al. 2020. Stroke: causes and clinical features. (January). Diakses pada 03 Oktober 2023.
- Spronk, E., Sykes, G., Falcione, S., Munsterman, D., Joy, T., Kamtchum-Tatune, J. et al. 2021. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke and the Role of Inflammation. *Frontiers in Neurology*, 12(May), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.661955>.
- Sousanidou, A., Christidi, F., Karatzetzou, S., Kokkotis, C., Gkantzi, A., 44 Bairaktaris, C., et al. 2023. Exploring the Impact of Cerebral Microbleeds on Stroke Management. *Neurology International*. 15(1). pp. 188–224. Available at: <https://doi.org/10.3390/neurolint15010014>.
- Sun, Y., Lu, J., Zheng, D., Qian, J., Zhang, H. Xing, D. et al. 2021. Predictive value of monocyte to HDL cholesterol ratio for stroke-associated pneumonia in patients with acute ischemic stroke. *Acta Neurologica Belgica*, 121(6), pp. 1575–1581. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01418-y>.
- Sugiono, E. 2023. Perbandingan Nilai Viskositas Darah dan Modified Rankin Scale (mRS) pada Pasien Stroke Iskemik Subakut dan Kronis dengan dan

tanpa Komorbid Gagal Jantung = Comparison of Blood viscosity and modified rankin scale (mRS) in subacute and chronic ischemic stroke. Diakses pada 29 September 2023

- Tadi, P. Acute Stroke. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535369/>. Diakses pada 05 Oktober 2023.
- Tan, C and Khurana V. 2011. Cerebral blood flow and metabolism and cerebral ischemia. Youman's N. Philadelphia: Elsevier B.V. pp. 120-135
- Velez, L. Toffel, S., Trejo-Lopez, J., Kresak, JL., Beal, SG., et al. 2020. Educational Case: Etiologies, Mechanisms, and Treatment of Stroke. Academic Pathology. 7. Available at: <https://doi.org/10.1177/2374289520901817>.
- Venketasubramanian, N., Yoon, W., Pandian, J., Navarro, C. 2017. Stroke Epidemiology in South , East , and South-East Asia : A Review. 19(3). pp. 286–294.
- Wicaksana, H.Y. 2017. Correlation Between White Blood Cell Count and Clinical Severity Based on NIHSS in Acute Ischemic Stroke Patients. Airlangga University. Diakses pada 07 Oktober 2023
- Xu, Q., Wu, Q., Chen, L., Li, H., Tian, X., Xia, X. 2023. Monocyte to high-density lipoprotein ratio predicts clinical outcomes after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. CNS Neuroscience and Therapeutics. (January). pp. 1953–1964. Available at: <https://doi.org/10.1111/cns.14152>.
- Yang, CC., Bamodu, OA., Chan, L., Cheng, JH, Hong, CT, Huang, YT., et al. 2023. Risk factor identification and prediction models for prolonged length of stay in hospital after acute ischemic stroke using artificial neural networks. Frontiers in Neurology. 14. Available at: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1085178>.
- Yao, M., Ni, J., Zhou, L., Peng, B., Zhu, Y., Cui, L., et al. 2016. Elevated fasting blood glucose is predictive of poor outcome in non-diabetic stroke patients: A sub-group analysis of SMART. PLoS ONE. 11(8). pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160674>.
- Yousufuddin, M., and Young, N. 2019. Aging and Stroke. Aging. 11(9). pp. 2542–2544.