

HUBUNGAN ANTARA JUMLAH NEUTROFIL DAN KADAR HS-CRP SERUM DENGAN LUARAN KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK

CORRELATION AMONG NEUTROPHIL COUNT AND SERUM HS-CRP LEVELS WITH CLINICAL OUTCOME OF ACUTE INFARCTION STROKE PATIENTS

Yohannes William Prasetyo,* Amin Husni,* Dodik Tugasworo*

ABSTRACT

Background: Inflammatory response is closely related to the ischemic stroke pathophysiology. Ischemic cascade result in the neuronal death, and activates peripheral immune system. Inflammatory response will damage brain parenchymal and determine the clinical outcomes of acute ischemic stroke.

Aims: To analyze the correlation between the inflammatory response which represented by neutrophils count and hs-CRP serum level with acute infarction stroke clinical outcome.

Methods: An analytic observational study with prospective cohort design involving in new onset ischemic stroke patients, in Kariadi General Hospital, Semarang, between March and June 2016. Neutrophils count and serum hs-CRP levels were checked on the 3rd day of onset. Functional outcome was assessed by NIHSS score on the 3rd and 7th day. Pearson/Spearman test was used to analyze numerical data while Gamma test was used to analyze categorical. A significant correlations were continued to multivariat analyses

Results: Of 42 subjects of the study, it was found that the number of neutrophils was increased to 5944.8 and hs-CRP serum level was $30.99 \pm 51,12$ mg/dL, a sign of inflammation in acute ischemic stroke. There were no significant correlation between hs-CRP levels and neutrophil counts with NIHSS. But there was a significant correlation between the lesion location with NIHSS

Discussion: There weren't any correlation between neutrophils count and hs-CRP levels with acute ischemic stroke clinical outcome.

Keywords: Acute ischemic stroke, hs-CRP level, neutrophils count, NIHSS score

ABSTRAK

Pendahuluan: Respons inflamasi terkait erat dengan patofisiologi stroke iskemik. Kaskade iskemia menyebabkan kematian neuron dan mengaktivasi sistem imunitas perifer. Respons inflamasi diduga berpengaruh terhadap kerusakan parenkim otak dan luaran stroke iskemik akut.

Tujuan: Membuktikan hubungan antara respons inflamasi yang diwakili jumlah neutrofil dan kadar hs-CRP serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

Metode: Studi observasional analitik dengan desain kohort prospektif terhadap pasien stroke iskemik akut pertama kali yang dirawat di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi, Semarang, pada bulan Maret hingga Juni 2016. Dilakukan pengukuran kadar neutrofil dan hs-CRP serum pada onset hari ke-3. Luaran dinilai berdasarkan perbedaan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada onset hari ke-3 dan ke-7. Uji korelasi untuk data numerik dilakukan dengan uji Pearson/Spearman, sedangkan uji korelasi data kategorial dilakukan dengan uji korelasi Gamma. Hasil uji korelasi yang bermakna dilanjutkan dengan analisis multivariat.

Hasil: Didapatkan 42 subjek dengan rerata kadar neutrofil $5944,8/\text{mm}^3$ dan kadar hs-CRP serum $30,99 \pm 51,12$ mg/dL yang menunjukkan peningkatan kadar neutrofil dan hs-CRP menunjukkan terjadi reaksi inflamasi pada stroke infark akut. Pada uji korelasi tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar hs-CRP dan jumlah neutrofil dengan perbedaan skor NIHSS. Namun terdapat hubungan yang bermakna antara letak lesi pada hemisfer dominan dengan perburukan skor NIHSS.

Diskusi: Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah neutrofil dan kadar hs-CRP serum hari onset ke-3 dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

Kata kunci: Jumlah neutrofil, kadar hs-CRP, skor NIHSS, stroke iskemik akut

*Bagian/SMF Neurologi FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang. **Korespondensi:** william_prasetyo@yahoo.com

PENDAHULUAN

Patofisiologi stroke iskemik meliputi proses kompleks akibat oklusi pembuluh darah otak hingga kematian neuron yang disebut dengan kaskade iskemia.¹ Respons inflamasi diduga berkaitan erat dengan patofisiologi stroke iskemik, namun hasil penelitian masih beragam.² Respons ini dimulai dari pembentukan plak aterosklerosis jauh sebelum terjadinya stroke iskemik, hingga rupturnya plak tersebut yang menimbulkan nekrosis neuronal.³

Respons inflamasi melibatkan sistem imunitas bawaan dan adaptif, baik seluler dan humoral.⁴ Pada stroke iskemik, respons diawali oleh aktivasi mikroglia, endotel, dan astrosit pada parenkim iskemik.⁵ Beberapa menit setelah oklusi, mikroglia akan teraktivasi mensekresi mediator proinflamasi serta menginisiasi terjadinya eksitotoksitas glutamat dan influks ion kalsium. Hal ini akan menurunkan kerja mitokondria dalam menghasilkan adenosin trifosfat (ATP), sehingga menyebabkan gangguan pompa ion membran sel dan menimbulkan stres oksidatif.⁶

Kaskade iskemia menyebabkan nekrosis/apoptosis sel neuron dan merusak sawar darah otak. Kematian neuron mencapai puncaknya pada hari ke 6.⁷ Mikroglia teraktivasi akan menghasilkan sitokin proinflamasi, menyebabkan infiltrasi sel-sel leukosit perifer ke dalam parenkim otak. Kerusakan sawar darah otak mengakibatkan parenkim otak terpapar dengan sirkulasi perifer dan memungkinkan invasi sel-sel imunitas perifer ke parenkim otak.² Gabriel dkk menemukan bahwa infark serebral akan mengaktivasi sistem hematopoiesis menyebabkan rekrutmen sel-sel sirkulasi perifer ke dalam parenkim otak.⁸

Studi oleh Shilling menunjukkan bahwa neutrofil merupakan jenis leukosit darah yang paling awal dominan dijumpai pada parenkim otak. Neutrofil mulai meningkat pada hari pertama di jaringan otak yang rusak, mencapai puncaknya pada hari ke-3, lalu menurun hingga hari ke-7 dan digantikan oleh sel-sel mononuklear.⁹ Peran pasti neutrofil pada stroke iskemik akut masih belum jelas benar. Kebanyakan studi dilakukan pada binatang dan hanya sedikit yang dilakukan pada manusia dengan hasil yang bervariasi.¹⁰ Studi pada hewan menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil di sirkulasi perifer

berkorelasi positif dengan akumulasi neutrofil di area infark pada fase awal infark.¹¹ Akumulasi ini berkaitan erat dengan keparahan kerusakan jaringan otak sekunder dan berkaitan dengan luaran klinis stroke iskemik, meskipun pada beberapa studi hasilnya masih kontroversi.¹²

C-reactive protein (CRP) merupakan protein fase akut yang disekresi mulai beberapa jam setelah onset cedera jaringan hingga mencapai puncaknya pada 48-72 jam.¹³ Makrofag dan neutrofil akan mensekresi mediator proinflamasi, seperti interleukin 6 (IL-6), IL-1 β , dan *tumor necrosis factor* (TNF α). IL-6 akan menginduksi sel-sel hepar mensekresi CRP. CRP akan berinteraksi dengan sistem komplemen membentuk *membrane attack complexes* dan sel fagosit untuk membersihkan jaringan yang rusak dan mengikat partikel antigen secara spesifik.¹⁴ Biomarker ini sangat sensitif namun tidak spesifik. CRP dapat digunakan sebagai prediktor maupun prognosis stroke iskemik, namun hasilnya masih bervariasi.¹⁵ CRP dapat diukur secara kuantitatif hingga kadar yang rendah secara lebih teliti, berupa *high sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP).¹⁶

Respons inflamasi dianggap berperan penting terhadap luaran penderita stroke iskemik. Secara khusus, leukositosis dan neutrofilia yang ditemukan saat awal infark sering dikaitkan dengan kerusakan otak yang lebih berat.¹⁷ Secara klinis, derajat beratnya stroke diukur dengan skor NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), suatu perangkat yang dapat diandalkan dan valid dalam memprediksi luaran klinis, disabilitas, dan mortalitas penderita stroke.¹⁸

TUJUAN

Mengetahui hubungan antara respons inflamasi berdasarkan jumlah neutrofil sirkulasi perifer yang mewakili imunitas seluler dan penanda inflamasi kadar hs-CRP serum sebagai protein fase akut yang mewakili imunitas humoral dengan luaran klinis penderita stroke iskemik akut berdasarkan NIHSS.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan kohort prospektif yang dilakukan secara konsekutif dari bulan Maret hingga Juni 2016 di Instalasi Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Kriteria inklusi

Tabel 1. Karakteristik Umum Subjek Penelitian (n=42)

Variabel	n (%)	Rerata (Min–Maks)
Jenis kelamin		
• Laki-laki	29 (69%)	
• Perempuan	13 (31%)	
Usia (tahun)		62 (43-89)
Hipertensi		
• Ya	31 (73,8%)	
• Tidak	11 (26,1%)	
Diabetes Melitus		
• Ya	15 (35,7%)	
• Tidak	27 (64,3%)	
Dislipidemia		
• Ya	8 (19%)	
• Tidak	34 (81%)	
Perokok		
• Ya	1 (2,38%)	
• Tidak	41 (97,6%)	
Status Nutrisi		
• <i>Normoweight</i>	42 (100%)	
• <i>Overweight & obesitas</i>	0 (0%)	
Rekaman EKG		
• Dalam batas normal	7 (16,7%)	
• Hipertrofi ventrikel kiri	35 (83,3%)	
Kadar hs-CRP serum (mg/dL)		30,99 (0-144)
Jumlah Neutrofil (/mm³)		5944,8 (3150-12,280)
Kadar Neutrofil		
• Tinggi (>4.850/mm ³)	21 (50%)	
• Rendah (≤ 4.850/mm ³)	21 (50%)	
Letak infark		
• Hemisfer dominan	20 (47,6%)	
• Hemisfer non dominan	22 (52,4%)	
• Campuran	0 (0%)	
Tipe Infark		
• Lakuner, tunggal	15 (35,7%)	
• Lakuner, multipel	25 (59,5%)	
• Teritorial tunggal	2 (4,8%)	
• Teritorial multipel	0 (0%)	
• Campuran	0 (0%)	
Skor NIHSS hari ke 3		7,6 (3-16)
Skor NIHSS hari ke 7		6,4 (2-16)
Selisih skor NIHSS		1,2 (0-7)
Perubahan skor NIHSS		
• Membaik	21 (50%)	
• Tetap	21 (50%)	
• Memburuk	0	

Min-Maks: minimal-maksimal; EKG: elektrokardiogram; hs-CRP: *high-sensitivity C-reactive protein*; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

adalah pasien stroke iskemik akut pertama kali dengan onset <72 jam yang telah dibuktikan dengan pemeriksaan CT scan kepala. Adapun kriteria eksklusi adalah adanya infeksi akut ketika masuk RS, adanya keganasan, penderita dengan riwayat cedera kepala sedang/berat dalam waktu kurang dari 3 bulan, adanya cedera di tempat lain dalam 2 minggu sebelumnya, gangguan psikiatri, infark akut di fossa posterior, infark miokard akut, mendapat terapi rTPa, kehamilan, serta riwayat mengkonsumsi obat kortikosteroid, antiepilepsi, antibiotik, dan statin setidaknya selama 1 bulan. Subyek dinyatakan *drop out* jika meninggal sebelum onset hari ke-7 atau mengalami infeksi selama perawatan.

Selama perawatan penderita mendapatkan terapi standar stroke; antiplatelet, antihipertensi (atas indikasi), dan neurotropik. Pada hari ketiga onset, subyek dilakukan pemeriksaan kadar hs-CRP. Luaran klinis dinilai berdasarkan perbedaan skor NIHSS antara onset hari ke-3 dan ke-7. Subyek dikatakan perburukan klinis bila didapatkan penambahan skor NIHSS, perbaikan klinis bila terdapat penurunan skor, dan menetap bila tidak didapatkan perbedaan skor antara onset hari ke-3 dan ke-7. Dianalisis pula variabel perancu berupa usia, jenis kelamin, diabetes mellitus, hipertensi, perokok, dislipidemia, lokasi lesi infark (hemisfer dominan atau non dominan), dan tipe infark (infark lakuner atau teritorial). Kadar neutrofil dikatakan meningkat bila diatas 4.850/mm³ dan hsCRP dikatakan meningkat bila kadarnya diatas 3mg/L.

Data diolah dengan program SPSS for Window versi 16. Data berskala numerik dilakukan uji normalitas Shapiro Wilk. Uji korelasi kedua variabel berskala numerik dilakukan uji Pearson bila sebaran normal dan uji Spearman bila sebaran tidak normal. Uji korelasi variabel berskala kategorial dilakukan dengan uji korelasi gamma. Analisis multivariat dilakukan bila ada variabel pada uji bivariat didapatkan p<0,25 untuk mencari variabel yang paling bermakna yang dapat mempengaruhi luaran klinis penderita dengan menggunakan analisa multivariat.

HASIL

Dari 42 subjek penelitian (Tabel 1) didapatkan jenis kelamin terbanyak laki-laki (69%) dengan

rerata usia 62 (43-89) tahun. Sebanyak 73,8% subyek menderita hipertensi dan 35,7% diabetes mellitus dengan hasil pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) mayoritas hipertrofi ventrikel kiri (83,3).

Dari keseluruhan subjek didapatkan rerata skor NIHSS onset hari ke-3 adalah 7,6 (3-16). Selama perawatan, tidak ada subjek yang skor NIHSS-nya memburuk, 50% menetap, dan sisanya mengalami perbaikan dengan rerata perbedaan skor 1,19 (0-7).

Rerata kadar neutrofil adalah 5.944,8/mm³ (3,150-12,280)/mm³ dan rerata kadar hs-CRP serum 30,99 (0,3-144)mg/dL. Proporsi letak lesi hampir sama antara di hemisfer dominan dan non-dominan (47,6% vs 52,4%), sedangkan mayoritas subjek mengalami infark lakuner multipel (59,5%).

Uji korelasi antara jumlah neutrofil dengan perubahan skor NIHSS menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna, begitu juga pada uji korelasi antara kadar hs-CRP dengan perbedaan skor NIHSS (Tabel 2) dan antara jumlah neutrofil dengan kadar hs-CRP (Tabel 3).

Tabel 2. Korelasi Kadar Neutrofil dan hs-CRP dengan Perbedaan Skor NIHSS (n=42)

Variabel	Koefisien Korelasi	p*
Kadar hs-CRP serum (mg/dL)	r=0,22	p=0,89
Jumlah Neutrofil (/mm ³)	r=-0,12	p= 0,44

*Uji korelasi Spearman; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

Tabel 3. Korelasi antara Kadar Neutrofil terhadap Kadar hs-CRP (n=42)

Variabel	Koefisien Korelasi	P
Kadar hs-CRP	r=1,00	p=0,19*

*Uji korelasi Spearman; hs-CRP: *high-sensitivity C-reactive protein*.

Hasil uji korelasi antara faktor-faktor perancu, hanya letak lesi infark menunjukkan hubungan signifikan dengan perbedaan skor NIHSS (p=0,00). Oleh karena hanya ada 1 variabel yang bermakna, letak lesi infark, analisis data tidak dilanjutkan ke analisis multivariat (Tabel 4).

PEMBAHASAN

Studi mengenai hubungan jumlah neutrofil terhadap luaran klinis stroke iskemik masih bervariasi hasilnya. Wang dkk mengobservasi penderita stroke

Tabel 4. Korelasi Variabel Perancu dengan Perbedaan Skor NIHSS (n=42)

Variabel	Koefisien Korelasi	P
Jenis Kelamin	r=0,25	0,09*
Usia (tahun)	r=-0,21	0,18*
Hipertensi	0,123	0,72**
Diabetes Mellitus	r=-0,48	0,09**
Dislipidemia	r=0,30	0,43**
Perokok	r=-1,0	0,31**
Skor NIHSS hari ke-3	r=1,97	0,05*
Letak infark	r=0,29	0,00**
Tipe Infark	r=0,29	0,29

*Uji korelasi Spearman; **uji korelasi Gamma; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

iskemik akut selama 90 hari dan menemukan jumlah neutrofil yang tinggi saat stroke iskemik akut dikaitkan dengan luaran klinis yang buruk.¹⁹ Sulaive dkk gagal membuktikan hubungan neutrofil dengan luaran klinis stroke iskemik.²⁰ Kaskade iskemia tersusun atas peran banyak sel-sel inflamasi, dan neutrofil hanyalah satu komponen antara yang berpengaruh di dalamnya.²¹ Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan diantara kedua variabel disebabkan oleh rentang pengukuran singkat dan banyak faktor berpengaruh dalam kaskade iskemia, sedangkan neutrofil hanyalah salah satu komponen dalam mata rantai kaskade iskemik.

Mayoritas subjek mengalami peningkatan kadar hs-CRP serum pada onset hari ke-3. Beberapa studi menunjukkan kadar hs-CRP sebagai protein fase akut mengalami peningkatan pada stroke akut. Hal ini selaras dengan proses inflamasi yang terjadi pada jaringan otak selama kaskade iskemia. Namun hal ini tidak berhubungan bermakna dengan perubahan skor NIHSS. Elkind dkk dan Idicula dkk menyebutkan CRP yang diukur pada stroke iskemik fase akut berhubungan dengan derajat berat infark dan luaran klinis penderita. Elkind melakukan observasi selama 1 tahun, sedangkan Idicula dkk melihat luaran stroke setelah diikuti selama 2,5 tahun. Hal ini berkebalikan dengan Aliekbar dkk yang menyatakan tidak ada hubungan antara kadar hs-CRP saat fase akut dengan luaran klinis stroke iskemik.²² Chaudhuri dkk menyebutkan CRP merupakan penanda inflamasi

yang disekresi saat fase akut kaskade iskemia. hs-CRP sangat sensitif terhadap kerusakan jaringan namun tidak spesifik.²³ Rentang observasi yang pendek dan sifat hs-CRP yang tidak spesifik menyebabkan tidak terbuktinya hubungan diantara keduanya.

Pada penelitian ini tidak dijumpai adanya hubungan yang bermakna antara kadar hs-CRP serum dengan jumlah neutrofil. Hasil ini bertentangan dengan Guo dkk bahwa peningkatan jumlah leukosit sering disertai dengan tingginya kadar penanda inflamasi dalam darah.²⁴ Chaudhuri dkk menyebutkan bahwa peningkatan neutrofil saat fase akut iskemia akan diikuti dengan tingginya kadar sitokin proinflamasi.²⁵ Semple dkk menyebutkan CRP merupakan produk tidak langsung yang dihasilkan oleh hepatosit atas induksi IL-6.²³ Pada penelitian ini tidak semua subjek yang mengalami kenaikan neutrofil mengalami kenaikan kadar hs-CRP, ada subjek yang mengalami kenaikan kadar hs-CRP meskipun jumlah neutrofilnya normal atau sebaliknya. Ketidaksesuaian ini dibuktikan dengan hasil uji korelasi yang tidak bermakna.

Penelitian ini juga tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara usia dengan perubahan skor NIHSS. Beberapa literatur menyatakan bahwa usia merupakan faktor risiko terjadinya stroke dan salah satu faktor yang turut mempengaruhi luaran klinis stroke, namun faktor letak infark, pada penelitian ini lebih dominan menentukan luaran klinis stroke iskemik.²⁵

Demikian pula pada uji korelasi antara jenis kelamin dengan perubahan skor NIHSS tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna. Jenis laki-laki terbukti sebagai faktor risiko terjadinya stroke iskemik, namun tidak terbukti mempengaruhi luaran klinis stroke iskemik akut.²⁶

Mayoritas subjek penelitian ini menderita hipertensi (73,8%), namun pada uji korelasi tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara hipertensi dengan perubahan skor NIHSS. Hipertensi merupakan terlebih merupakan faktor risiko terjadinya stroke iskemik ketimbang mempengaruhi luaran klinisnya.²⁶

Hasil uji korelasi pada keseluruhan subjek tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna

antara DM dengan pada keseluruhan subjek. Temuan ini bertentangan dengan studi Dhungana dkk yang menyatakan DM berpengaruh terhadap luaran klinis stroke iskemik.²⁷ Lin dkk menyebutkan pada penderita stroke iskemik akut dengan DM memiliki luaran klinis yang lebih buruk dan cenderung memiliki derajat stroke yang lebih berat.²⁵ Proporsi subjek dengan DM yang lebih sedikit pada penelitian ini menyebabkan uji korelasi tidak memiliki hubungan bermakna.

Uji korelasi antara hubungan antara merokok dengan perubahan skor NIHSS pada keseluruhan subjek tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna. Tidak terbuktinya hubungan keduanya pada studi ini kemungkinan disebabkan jumlah subjek perokok yang sangat sedikit. Sablot dkk menyebutkan rokok sebagai faktor risiko terjadinya aterosklerosis, namun kaitan antara merokok dengan luaran klinis stroke iskemik masih belum terbukti.²⁵

Dari keseluruhan subjek penelitian didapatkan mengalami lesi di hemisfer dominan (47,6%) dan nondominan (52,4%) yang berhubungan bermakna dengan perubahan skor NIHSS. Wu dkk menyebutkan bahwa lesi infark di hemisfer dominan cenderung menyebabkan luaran klinis yang lebih buruk, dan derajat stroke yang lebih berat karena mempengaruhi fungsi kognitif.²⁸ Temuan penelitian ini sesuai dengan studi Wu dkk menyebutkan letak lesi di hemisfer dominan cenderung menyebabkan luaran klinis yang berat.

Mayoritas subyek (59,5%) memiliki lesi tipe lakuner multipel. Tipe ini paling sering ditemukan pada penderita stroke iskemik akibat ruptur plak aterosklerosis dengan faktor risiko hipertensi.²⁹ Pada uji korelasi antara tipe lesi dengan perubahan skor NIHSS tidak didapatkan hubungan yang bermakna diantara keduanya. Derajat keparahan stroke ditentukan oleh luas lesi, yaitu lesi lakuner memiliki gejala klinis lebih ringan dibandingkan dengan tipe yang teritorial, sesuai dengan Lee dkk.³⁰ Pada penelitian ini, tidak adanya hubungan diantara keduanya disebabkan tidak adanya subjek infark lakuner mengalami perburukan skor NIHSS.

Studi Lin dkk mengatakan pada penderita stroke iskemik akut gangguan profil lipid menyebabkan buruknya luaran klinis penderitanya. Chaudhuri

menyebutkan gangguan profil lipid akan menyebabkan penderita stroke iskemik mengalami komplikasi kardiovaskular yang menyebabkan buruknya luaran klinis penderitanya.²⁵ Pada penelitian ini jumlah penderita dengan dislipidemia rendah (19%) dan seluruh subjek memiliki status nutrisi *normoweight*, sehingga tidak dijumpai hubungan yang bermakna antara dislipidemia dengan perubahan skor NIHSS.

Letak lesi infark menjadi satu-satunya variabel perancu yang memiliki hubungan bermakna dengan perubahan skor NIHSS. Tidak adanya hubungan yang bermakna diantara variabel perancu yang lain dengan perubahan skor NIHSS disebabkan beberapa hal seperti rentang pengukuran singkat, data yang tidak homogen, tidak proporsionalnya jumlah subjek dalam tiap kategori variabel perancu. Penelitian ini mempunyai keterbatasan yaitu rentang pengukuran NIHSS pertama dan kedua terlalu pendek hanya 5 hari, Terapi stroke iskemik selama perawatan belum dapat diseragamkan meskipun telah dikelola sesuai dengan protap tatalaksana stroke iskemik, tidak mengukur volume infark serebral, dan tidak mengukur fungsi hati.

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan jumlah neutrofil onset hari ke-3 dan kadar hs-CRP serum dengan luaran klinis penderita stroke iskemik akut. Letak lesi infark pada hemisfer dominan menjadi prediktor independen terhadap luaran stroke iskemik akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mir MA, Al-Baradie RS, Alhussainawi MD. Pathophysiology of stroke. Recent advances in stroke therapeutics. Saudi Arabia: Nova Science Publishers; 2014
2. Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, Pelligrino DA, Testai FD, Lazarov O. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(10):1573–84.
3. River J, Ashton JC. Neuroinflammation in ischemic brain injury as an adaptive process. *Medical Hypotheses.* 2014;82(2):151–8.
4. Waisman A, Liblau RS, Becher R. Innate and adaptive immune responses in the CNS. *Lancet Neurol.* 2015;14(9):945–55.
5. Chamorro A, Mesnel A, Plannas AM, Urra X, Van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol.* 2012;8(7):401–10.

6. Jin R, Liu L, Zhang S, Nanda A, Li G. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(5):834–51.
7. Guo Y, Li P, Guo Q, Shang K, Yan D, Du S, dkk. Pathophysiology and biomarker in acute ischemic stroke. *Trop J Pharm Res.* 2013;12(6):1097-105.
8. Courties G, Herisson F, Sager H, Heidt T, Ye Y, Ying W, dkk. Ischemic stroke activates hematopoietic bone marrow stem cells. *Circ Res.* 2015;116(3):407-17.
9. Li P, GaY, Mao Y, Leak R, Chen J, Hu X. The critical roles of immune cells in acute brain injuries. Dalam: John E, editor. *Immunological mechanisms and therapies in brain injuries and stroke.* New York: Springer; 2014.
10. Grønberg NV, Johansen FF, Kristiansen U, Hasseldam H. Leukocyte infiltration in experimental stroke. *Journal of Neuroinflammation.* 2013;10(1):115-19.
11. Lehmann J, Hartig W, Seidel A, Fuldner C, Hobohm C, Grosche J, dkk. Inflammatory cell recruitment after experimental thromboembolic stroke in rats. *Neuroscience.* 2014;279:139–54.
12. Furlan JC, Vergouwen MDI, Fang J, Silver FL. White blood cell count is an independent predictor of outcomes after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2014;21(2):215-22.
13. Chaudhuri JR, Mridula KR. High sensitivity CRP level in acute ischemic stroke. *Iran J Neurol.* 2013;12(3):92-7.
14. Ormstad H, Aass D, Lund-Sørensen N, Amthor KF, Sandvik L. Serum levels of cytokines and C-reactive protein in acute ischemic stroke patients, and their relationship to stroke lateralization, type, and infarct volume. *J Neurol.* 2011;258(4):677–85.
15. Taheraghdam A, Aminnejad S, Pashapour A, Rikhtegar R, Ghabil K. Is there a correlation between hs-CRP levels and functional outcome of Ischemic Stroke? *Pak J Med Sci.* 2013;29 (1):166-9.
16. Ridker PM. A Test in context high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(6):712-23.
17. Icme F, Gokhan SE, Dogan NO, Ertok I, Gulen M, Acehan S, dkk. Prognostic relationship between the infarct volume and complete blood count in ischemic cerebrovascular disease. *Acta Medica Mediterranea.* 2014;30:529:1-5.
18. Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Sucharew H, Kleindorfer D, Khatri P, Broderick JP, dkk. National institutes of health stroke scale item profiles as predictor of patient outcome: external validation on independent trial data. *Stroke.* 2015;46(2):395-400.
19. Kim HA, Whittle SC, Lee S, Chu HX, Zhang SR, Wei Z, Arumugam TV, dkk. Brain immune cell composition and functional outcome after cerebral ischemia: comparison of two mouse strains. *Front CellNeurosci.* 2014;8(365):1-12.
20. Sulaieva ON, Prylutska IO, Kit AM, Maksimenko OL, Mamedaliyeva S, Barinov EF. Leukocytes dysfunction predicts outcome in patients with ischemic stroke. *Journal of Health Sciences.* 2014;4(1):205-12.
21. Filiano AJ, Gadan SP, Kipnis J. Interactions of innate and adaptive immunity in brain development and function. *Brain Res.* 2015;1617:18-27.
22. Ansar W, Ghosh S. *Biology of C reactive protein in health and disease.* New Delhi: Springer; 2016.
23. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RC, Correa CL, Ramis TR, Ribeiro JL, dkk. Inflammatory markers, endothelial function, and cardiovascular risk. *J Vasc Bras.* 2014;13(2):108-15.
24. Mócsai A, Walzog B, Lowell CA. *Intracellular signaling during neutrophil recruitment.* Oxford: Oxford University Press; 2015.
25. Sablot D, Belahsen F, Vuillier F, Cassarini JF, Decavel P, Tatu L, dkk. Predicting acute ischaemic stroke outcome using clinical and temporal thresholds. *Neurology.* 2011;2011:1-9.
26. Salter K, Campbell N, Richardson M, Mehta S, Jutai J, Zettler L, dkk. Outcome measures in stroke rehabilitation. *Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation.* 2013;1-144.
27. Dhungana H. *Modelling of ischemic stroke: focus on co-morbidities and therapeutic intervention.* Kuopio: Estern Finland; 2014.
28. Wu O, Cloonan L, Mocking SJ, Bouts MJ, Copen WA, Cougo-Pinto PT, dkk. Role of acute lesion topography in initial ischemic stroke severity and long-term functional outcomes. *Stroke.* 2015;46(9):2438-44.
29. Kanekar SG, Zacharia T, Roller R. Imaging of stroke: Part 2, Pathophysiology at the molecular and cellular levels and corresponding imaging changes. *AJR AmJ Roentgenol.* 2012;198(1):63-74.
30. Lee KJ, Jung KH, Byun JI, Kim JM, Roh JK. Infarct pattern and clinical outcome in acute ischemic stroke following middle cerebral artery occlusion. *Cerebrovasc Dis.* 2014;38(1):31-8.