

HITUNG ANGKA LEKOSIT SEBAGAI SALAH SATU PREDIKTOR PROGNOSIS *FUNCTIONAL OUTCOME* DAN LAMA PERAWATAN RUMAH SAKIT PADA STROKE ISKEMIK AKUT

LEUCOCYTE COUNT AS ONE OF THE PREDICTORS OF PROGNOSIS FOR FUNCTIONAL OUTCOME AND HOSPITAL LENGTH OF STAY IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

Abdul Gofir*, Indera

Departemen Neurology, Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada

*Korespondensi Penulis : abgof@ymail.com

Submitted : 15-12-2013; Revised: 15-02-2014; Accepted: 28-05-2014

Abstrak

Lekositosis merupakan petanda klasik inflamasi sistemik. Iskemik serebral akan mencetuskan respons inflamatorik melalui akumulasi granulosit dan akhirnya lekosit mononuclear di sekitar daerah infark. Dengan demikian, hitung angka lekosit kemungkinan dapat digunakan sebagai indikator prognosis outcome klinis dan lama rawat inap pada stroke iskemik akut. Tujuan studi adalah untuk mengetahui apakah hitung angka lekosit dapat memprediksi severitas prognosis outcome klinis dan lama rawat inap pada stroke iskemik akut. Dalam studi prospektif ini, didapatkan 120 subyek penelitian dengan stroke iskemik akut. Hitung angka lekosit subyek penelitian didapatkan saat awal masuk rumah sakit. Prognosis outcome klinis stroke iskemik akut dinilai menggunakan National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) setelah keluar dari rumah sakit. Lama rawat inap dihitung dari saat masuk sampai keluar rumah sakit. Korelasi antara hitung angka lekosit dengan NIHSS dan lama rawat inap dianalisis untuk menentukan prediktor prognosis stroke iskemik akut. Hasil studi menunjukkan pasien dengan angka lekosit yang tinggi memiliki outcome fungsional neurologis yang berat berdasarkan National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Lekositosis juga meningkatkan lama masa rawat inap. Angka lekosit menunjukkan korelasi yang sedang terhadap outcome klinis dan korelasi yang kuat terhadap lama rawat inap pada stroke iskemik akut ($r = 0.647$ dan 0.706) dan bermakna signifikan secara statistik ($p < 0.001$ untuk keduanya). Kesimpulan yang didapat adalah angka lekosit saat masuk rumah sakit dapat menjadi prediktor outcome fungsional neurologis dan lama masa rawat inap pada pasien stroke iskemik akut.

Kata Kunci : Stroke iskemik akut; Hitung angka lekosit; NIHSS; Lama rawat inap; Prognosis

Abstract

Elevated leukocyte count is a classic marker of systemic inflammation. Brain ischemia elicits an inflammatory response with a rapid accumulation of granulocytes and later of mononuclear leukocytes around the infarct zone. Therefore, it is possible that blood leukocyte count might serve as prognostic indicator of functional outcome and length of stay (LOS) in acute ischemic stroke. The aim of the study is to determine whether the leukocyte count can predict prognosis of functional outcome and length of stay in acute ischemic stroke. This study is a prospective study. Leukocyte count of 120 patients with acute ischemic stroke was obtained on admission to the hospital. Prognosis of functional outcome was determined by using National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) after hospital discharge. Length of stay was measured from admission until hospital discharge. Correlation between leukocyte count and functional outcome (as measured by NIHSS) and LOS was analysed to establish predictor of prognosis in acute ischemic stroke. Patients with higher leukocyte count had poor functional neurological outcome based on National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS). Higher leukocyte count also increased length of stay (LOS). Leukocyte count showed moderate correlation with clinical outcome and strong correlation with length of stay of acute ischemic stroke ($r = 0.665$ and 0.706 respectively) and was statistically significant ($p < 0.001$ for both). The conclusion is that Leukocyte count on admission could serve as a predictor of functional neurological outcome and length of stay in patients with acute ischemic stroke.

Keywords : Acute ischemic stroke; leukocyte count; NIHSS; Length of stay; Prognosis

Pendahuluan

Peningkatan angka lekosit dan hitung jenis netrofil merupakan suatu indikator non spesifik terhadap infeksi, inflamasi, kerusakan jaringan, perdarahan atau status stress traumatik.¹ Kenaikan tersebut berkaitan dengan kerusakan di sejumlah jaringan termasuk jantung,¹⁻⁴ intestinum,^{1,5} otot skeletal,⁶⁻⁷ dan otak.⁸⁻¹¹ Kenaikan angka lekosit selain terkait kerusakan jaringan, dapat juga merefleksikan kondisi stress jaringan melalui peningkatan aktivitas katekolamin dan kortikosteroid.¹

Penelitian sebelumnya menunjukkan adanya peningkatan lekosit yang signifikan terhadap manifestasi klinis iskhemi serebral, terkait dengan kerusakan struktural jaringan otak dan atau kenaikan aktivitas simpatis dan korteks adrenal. Peranan netrofil dalam cedera iskhemi-reperfusion menunjukkan adanya keterkaitan antara akumulasi netrofil dan kerusakan jaringan.^{8,12-16}

Mekanisme inflamatorik berkontribusi terhadap risiko stroke melalui beberapa mekanisme yang saling berhubungan satu sama lain.¹⁷ Mekanisme tersebut memainkan peranan penting terhadap patogenesis kejadian stroke iskemik pada beberapa kejadian. Iskemik serebral akan mencetuskan respon inflamatorik melalui akumulasi granulosit dan mononuklear secara cepat di sekitar zona infark.¹⁸

Stroke iskemik akut akan diikuti oleh respon fase akut yang sama dengan proses kejadian akut lainnya pada level sistemik. Hal ini menjelaskan marker inflamatorik yang meningkat setelah kejadian stroke iskemik.¹⁹

Respon fase akut ditandai oleh peningkatan marker inflamatorik selular dan humoral secara cepat setelah kejadian stroke iskemik yang diikuti oleh penurunan secara gradual ke level normal selama fase subakut.²⁰⁻²¹

Sesaat setelah kejadian stroke iskemik akut akan terjadi perubahan pada mikrovaskular serebral berupa adhesi molekul membran selular, regulasi sitokin, aktivasi lekosit dan trombosit dalam inisiasi trombosit dan peningkatan permeabilitas sel endotel.²²⁻²³ Adhesi lekosit tersebut dipengaruhi oleh mekanisme sinyal intraselular di mana sitokin akan memainkan peranan yang signifikan. Fase perekrutan lekosit pada daerah iskemik memerlukan proses yang dimulai dari *leucocyte rolling* pada dinding endotel pembuluh darah yang teraktivasi, penempelan ke sel endotel dan transmigrasi ke parenkim serebral.²⁴⁻²⁶

Interupsi aliran darah serebral (*cerebral blood flow / CBF*) yang diikuti oklusi arterial akan menginisiasi respon inflamatorik akut

melalui penempelan lekosit ke endotel iskemik. Bila reperfusion terjadi dan sirkulasi darah kembali melalui pembuluh darah, penambahan jumlah lekosit akibat cedera reperfusion terhadap daerah iskemik jaringan serebral akan terjadi.²⁷

Salah satu alat ukur untuk menilai *outcome* defisit neurologis stroke adalah NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*). NIHSS merupakan penilaian terhadap status neurologis pasien stroke secara kuantitatif yang berhubungan dengan kondisi klinis pasien, Penilaian status neurologis berdasar NIHSS memiliki keunggulan dibanding dengan skala status neurologis lainnya karena cakupan NIHSS cukup luas sehingga penilaiannya dapat menggambarkan fungsi otak secara keseluruhan.²⁸

Penderita stroke iskemik akut akan mengalami peningkatan angka lekosit saat masuk rumah sakit. Penderita stroke iskemik akut dengan angka lekosit tinggi sering memiliki *outcome* klinis yang buruk. Pengetahuan tentang prognosis stroke sangat diperlukan dalam rangka pemulihan pasien. Dengan demikian, perlu untuk diketahui peran dan kontribusi angka lekosit pada populasi stroke iskemik akut sebagai indikator keparahan dan prediktor prognosis *outcome* klinis paska stroke iskemik akut.

Penelitian yang dilakukan ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara nilai angka lekosit terhadap prognosis *outcome* klinis stroke iskemik akut berdasarkan skala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) dan *length of stay* (LOS) pasien di rumah sakit.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan *cross sectional*.¹ serangan epilepsi atau penggunaan alkohol dan obat-obatan. Pasien dengan penyakit hematologis, adrenal, renal, pituitari dan hepar dieksklusi dari penelitian ini. Pasien dengan trauma pada anggota tubuh lainnya akibat serangan stroke seperti trauma kepala, abdomen dan thoraks, fraktur tulang, hematom luas, luka robek, terkilir atau pembengkakan jaringan juga dieksklusi dari penelitian ini.

Data variabel penelitian yang dikumpulkan berupa umur, jenis kelamin, *Glasgow Coma Score* (GCS) saat masuk rumah sakit, onset serangan stroke saat masuk, angka lekosit, NIHSS saat keluar rumah sakit, ratio NIHSS dan lama perawatan (*Length of Stay*).

Derajat *outcome* fungsional dinilai berdasarkan nilai NIHSS sebagai berikut:

Tabel 1. Derajat Outcome Fungsional

| Nilai NIHSS | Outcome Fungsional |
|-------------|--------------------|
| < 5 | Ringan |
| 5 - 15 | Sedang |
| 16 - 25 | Berat |
| >25 | Sangat berat |

Analisis statistik dibagi menjadi tahap analisis statistik deskriptif dan analisis statistik analitik. Analisis statistik deskriptif dilakukan dengan menghitung rata-rata dan proporsi data variabel penelitian. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah angka lekosit saat masuk rumah sakit yang merupakan skala numerik. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah outcome NIHSS berupa skala ordinal dan LOS (*Length of Stay*) yang merupakan skala numerik.

Data penelitian dianalisa menggunakan perangkat lunak SPSS versi 20. Kemaknaan perbedaan variabel antar kelompok diuji dengan tes *One-Way* Anova. Uji distribusi normal dilakukan dengan uji normalitas *kolmogorov-smirnov*. Jika diperoleh hasil uji normalitas $p < 0,05$ maka disimpulkan bahwa distribusi data tidak normal. Penilaian hubungan antar variabel dengan sebaran data tidak normal digunakan uji statistik analisis korelasi *Spearman*. Digunakan tingkat kepercayaan (*Confidence Interval/CI*) 95%, tingkat signifikansi (α) 0,05 dan perbedaan statistik bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil

Tabel 2. menunjukkan karakteristik dasar data klinis yang diperoleh dari hasil penelitian. Pada penelitian ini didapatkan subyek sebanyak 120 pasien dengan proporsi laki-laki sebanyak 74 orang (61,7%) dan perempuan sebanyak 46 orang (38,3%). Rerata umur subyek penelitian adalah 58,9 tahun dengan sebaran rerata umur subyek laki-laki $60,2 \pm 11,5$ tahun dan rerata umur subyek perempuan $56,9 \pm 13,2$ tahun.

Dari tabel 2 dapat dilihat bahwa rerata angka lekosit dalam penelitian adalah $9,4 \pm 3,5 \times 10^3/\mu l$. Rerata skor NIHSS saat keluar rumah sakit adalah $5,5 \pm 4,5$ sedangkan rerata lama perawatan (*Length of Stay/LOS*) dalam penelitian ini adalah $7,1 \pm 2,9$ hari.

Distribusi sebaran umur pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan hampir sama, tidak terdapat perbedaan statistik sebaran umur yang bermakna antara kelompok jenis kelamin laki-laki dan perempuan ($p = 0.17$). Distribusi onset masuk rumah sakit pada sampel laki-laki dan perempuan hampir sama, tidak terdapat perbedaan statistik onset admisi yang bermakna antara kelompok jenis kelamin laki-laki dan perempuan ($p = 0.734$).

Tabel 2. Karakteristik Data Dasar Penelitian

| Variabel | Frekuensi (%) | Mean(SD) |
|-------------------------------|---------------|-------------|
| Umur (tahun) | | 58.9 (12.2) |
| Laki-laki | | 60.2 (11.5) |
| Perempuan | | 56.9 (13.2) |
| Jenis Kelamin | Laki-laki | 74 (61.7) |
| | Perempuan | 46 (38.3) |
| Onset masuk rumah sakit (Jam) | | 25.8 (34.0) |
| Laki-laki | | 24.5 (33.5) |
| Perempuan | | 27.9 (35.1) |
| Glasgow Coma Score (GCS) | | 14.6 (1.5) |
| Laki-laki | | 14.8 (0.7) |
| Perempuan | | 14.2 (2.2) |
| Angka Lekosit | | 9.4 (3.5) |
| Laki-laki | | 9.2 (3.3) |
| Perempuan | | 9.7 (3.7) |
| NIHSS | | 5.5 (4.5) |
| Laki-laki | | 6.2 (5.5) |
| Perempuan | | 5.0 (3.7) |
| Outcome Fungsional | Ringan | 51 (42.5) |
| | Sedang | 58 (48.3) |
| | Berat | 9 (7.5) |
| | Sangat Berat | 2 (1.7) |
| Length of Stay (LOS) | | 7.1 (2.9) |
| Laki-laki | | 6.9 (2.7) |
| Perempuan | | 7.5 (3.1) |

Distribusi sebaran nilai GCS pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan menunjukkan perbedaan statistik yang bermakna antara kelompok jenis kelamin laki-laki dan perempuan ($p = 0.045$) di mana sampel perempuan memiliki nilai GCS yang lebih rendah dibandingkan sampel laki-laki.

Distribusi sebaran angka lekosit pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan hampir sama, tidak terdapat perbedaan statistik sebaran angka lekosit yang bermakna antara kelompok jenis kelamin laki-laki dan perempuan ($p = 0.345$).

Distribusi sebaran skor NIHSS pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan hampir sama, tidak terdapat perbedaan statistik sebaran angka lekosit yang bermakna antara kelompok jenis kelamin laki-laki dan perempuan ($p = 0.616$).

Hasil sebaran data *outcome* fungsional berdasarkan NIHSS menunjukkan bahwa *outcome* klinis sedang didapatkan terbanyak dalam penelitian yaitu sebesar 58 orang (48,3%). Hal ini menjelaskan bahwa hampir setengah populasi sampel penelitian memiliki *outcome* klinis sedang.

Distribusi sebaran lama perawatan (LOS) pada jenis kelamin laki-laki dan perempuan hampir sama, tidak terdapat perbedaan statistik sebaran angka lekosit yang bermakna antara kelompok jenis kelamin laki-laki dan perempuan ($p = 0.575$).

Tabel 3. Uji statistik *One-Way Anova* angka lekosit masing-masing kelompok *outcome* fungsional NIHSS

| Derajat <i>Outcome</i> Fungsional NIHSS | Angka Lekosit (Mean ± SD) | <i>One-way</i> ANOVA |
|---|---------------------------|----------------------|
| Ringan | 7.3 (1.5) | $p < 0.001$ |
| Sedang | 10.0 (2.4) | |
| Berat | 16.6 (5.2) | |
| Sangat Berat | 19.2 (0.7) | |

Tabel 3. menunjukkan rerata angka lekosit berdasarkan kelompok derajat *outcome* fungsional NIHSS. Rerata angka lekosit paling tinggi terdapat pada kelompok derajat *outcome* sangat berat dan rerata angka lekosit terendah terdapat pada kelompok *derajat outcome* ringan. Kelompok derajat *outcome* fungsional tersebut kemudian dianalisa untuk mengetahui adanya perbedaan bermakna angka lekosit antar kelompok derajat *outcome* fungsional berdasarkan NIHSS.

Hasil analisa *One-way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan statistik yang bermakna antara

angka lekosit dalam masing-masing kelompok *outcome* fungsional NIHSS ($p < 0.001$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan angka lekosit yang bermakna pada masing-masing kelompok *outcome* fungsional NIHSS.

Gambar 1. menunjukkan grafik hubungan antara angka lekosit dengan *outcome* fungsional NIHSS. Titik dalam grafik menunjukkan sebaran nilai angka lekosit dalam masing-masing kelompok *outcome* fungsional NIHSS. Grafik tersebut menunjukkan arah positif di mana angka lekosit semakin tinggi maka *outcome* fungsional NIHSS yang diperoleh semakin berat.

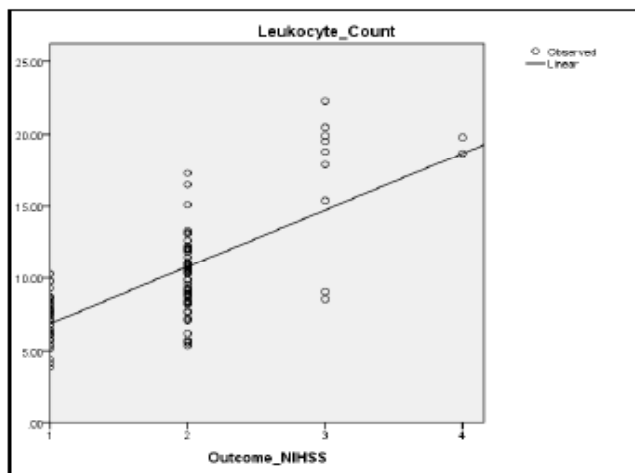
Grafik hubungan angka lekosit dan *outcome* fungsional NIHSS menunjukkan hubungan positif di mana angka lekosit yang tinggi akan berkorelasi dengan *outcome* fungsional stroke yang berat.

Tabel 4. menunjukkan hasil analisa uji statistik korelasi antara angka lekosit dengan *outcome* fungsional NIHSS. Uji statistik korelasi yang digunakan adalah uji korelasi *Spearman*. Nilai p dalam uji korelasi tersebut adalah 0,001 ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara angka lekosit dengan *outcome* fungsional NIHSS. Kekuatan korelasi dalam penelitian ini adalah 0,665 menunjukkan kekuatan korelasi sedang antara angka lekosit dengan *outcome* fungsional NIHSS. Arah korelasi angka lekosit terhadap *outcome* fungsional NIHSS adalah positif atau satu arah yang menunjukkan bahwa semakin besar nilai angka lekosit maka semakin berat pula nilai *outcome* fungsional NIHSS yang akan didapatkan.

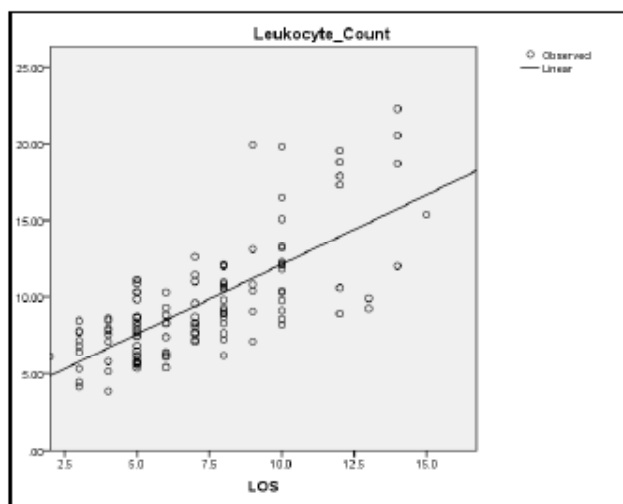
Gambar 2. menunjukkan grafik hubungan antara angka lekosit dengan lama perawatan (LOS). Titik dalam grafik menunjukkan sebaran nilai angka lekosit dalam masing-masing lama perawatan (LOS). Grafik hubungan angka lekosit dan lama perawatan (LOS) menunjukkan hubungan positif yang berarti semakin tinggi angka leukosit maka lama perawatan (LOS) akan semakin memanjang.

Tabel 4. Uji statistik korelasi antara angka lekosit dengan *outcome* fungsional NIHSS

| | <i>Correlation Coefficient</i> (R) | <i>Significance Level</i> |
|--------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| <i>Leucocyte Count Outcome NIHSS</i> | 0.665 | $P < 0.001$ |



Gambar 1. Grafik hubungan antara angka lekosit dengan outcome fungsional NIHSS



Gambar 2. Grafik hubungan antara angka lekosit dengan Length of Stay (LOS)

Tabel 5. Uji statistik korelasi antara angka lekosit dengan Length of Stay (LOS)

| | Correlation Coefficient (R) | Significance Level |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Leucocyte count Length of Stay | 0.706 | P < 0.001 |

Tabel 5. menunjukkan hasil analisa uji statistik korelasi antara angka lekosit dengan lama perawatan (LOS). Uji statistik korelasi yang digunakan adalah uji korelasi Spearman. Nilai p dalam uji korelasi tersebut adalah 0,001 ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara angka lekosit dengan lama perawatan (LOS). Kekuatan korelasi dalam penelitian ini adalah 0,706 menunjukkan korelasi

yang kuat antara angka lekosit dengan lama perawatan (LOS). Arah korelasi angka lekosit terhadap lama perawatan (LOS) adalah positif atau satu arah yang menunjukkan bahwa semakin besar nilai angka lekosit maka semakin lama pula masa perawatan yang akan didapatkan.

Pembahasan

Mekanisme leukositosis post stroke iskemik akut masih belum diketahui secara jelas dan kemungkinan terkait multifaktorial. Paska stroke iskemik akut akan terjadi peningkatan aktivitas hormon katabolik dan kadar sitokin.²⁹⁻³¹ Katekolamin akan meningkatkan angka lekosit melalui mekanisme pelepasan sel-sel lekosit perifer ke dalam sirkulasi. Sedangkan kortikosteroid akan meningkatkan angka netrofil melalui pelepasan

sel dari tempat penyimpanan di sumsum tulang ke dalam sirkulasi darah dan mencegah migrasi lekosit dari sirkulasi ke jaringan.³²⁻³³

Respon fase akut merupakan fenomena umum yang menyertai stroke iskemik akut dan dimediasi oleh peningkatan kadar sitokin seperti interleukin dan *tumor necrosis factor* (TNF). Pelepasan interleukin dan peningkatan aktivitas selular dalam plasma dan cairan ventrikular memainkan peranan penting dalam peningkatan angka lekosit.³⁴⁻³⁶

Terdapat beberapa mekanisme korelasi lekosit terhadap cedera cerebral dan kontribusi terhadap iskhemi cerebral atau cedera reperfusi.

Salah satu mekanisme lekosit dapat menyebabkan cedera yaitu ruptur traumatik mikrovaskular oleh oklusi fisik. Di bawah kondisi tekanan perfusi yang menurun, di mana sering terjadi pada pasien stroke iskemik akut, kapiler darah dapat menjebak lekosit dan meningkatkan angka lekosit sirkulasi darah. Lekosit dapat membentuk suatu area kontak dengan endotel dan tidak dapat terlepas walaupun tekanan perfusi telah kembali normal. Agregasi antar lekosit dapat menyebabkan oklusi mikrosirkulasi sehingga integrasi vaskular hilang, hipoperfusi jaringan dan kerusakan iskhemi lebih lanjut.³⁷⁻³⁹

Mekanisme kedua yang menjelaskan kontribusi lekosit terhadap kerusakan cerebral yaitu melalui pelepasan mediator sitotoksik yang menyebabkan peningkatan interaksi lekosit-endotelial. Walaupun lekosit berperan penting dalam proteksi dan perbaikan jaringan, dalam kondisi tertentu lekosit dapat berperan terhadap kerusakan jaringan tubuh. Sebagai respons terhadap adanya stimulus, neutrofil dapat melepaskan mediator yang dibagi dalam 3 kategori: enzim granular (lisosomal protease kationik, kolagenase, dan elastase), metabolit oksigen reaktif (anion superoxid, hidrogen peroksida, dan radikal hidroksil) serta produk phospholipase membran (leukotrien dan prostaglandin).⁴⁰⁻⁴⁶

Penelitian ini merupakan suatu *pilot study* atau penelitian awal untuk mengetahui hubungan antara angka lekosit dengan *outcome* fungsional berdasarkan NIHSS dan lama perawatan (LOS) pada pasien stroke iskemik akut. Subyek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini hanya sebesar 120 subyek sehingga subyek penelitian yang lebih besar dibutuhkan pada penelitian berikutnya untuk mendapatkan hasil penelitian yang lebih akurat dan valid.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik akut dengan angka lekosit tinggi akan memiliki *outcome* klinis yang lebih buruk dan masa perawatan yang lebih lama secara signifikan. Penelitian ini menunjukkan bahwa angka lekosit memiliki korelasi terhadap hasil akhir *outcome* klinis dan lama perawatan pada pasien stroke iskemik akut.

Kesimpulan

Angka lekosit saat masuk rumah sakit dapat menjadi prediktor bagi prognosis *outcome* klinis dan lama perawatan pada pasien stroke iskemik akut. Peningkatan angka lekosit yang tinggi secara signifikan dapat memberikan prediksi *outcome* klinis yang buruk paska kejadian stroke iskemik dan perawatan yang lebih lama di rumah sakit. Hal tersebut dapat diaplikasikan dalam praktek klinis.

Saran

Penelitian ini menunjukkan bahwa angka leukosit dapat menjadi prediktor prognosis *outcome* fungsional dan *length of stay* di rumah sakit pada pasien stroke iskemik akut. Dengan demikian pemeriksaan angka leukosit harus dilakukan bagi setiap pasien stroke iskemik akut saat masuk ke rumah sakit. Klinisi juga hendaknya lebih memperhatikan nilai angka leukosit tersebut dan mempergunakannya sebagai prediktor bagi prognosis pasien.

Ucapan Terima Kasih

Tim peneliti mengucapkan terima kasih kepada Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik Departemen Kesehatan sebagai penyelenggara Indonesia Stroke Registry yang datanya digunakan dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Rovlias A, Kotsou S. The blood leukocyte count and its prognostic significance in severe head injury. *Surg Neurol.* 2001;55:190-6.
2. Jolly SR, Kane WT, Bailie MB. Reduction of reperfusioninjury after canine myocardial ischemia by superoxidodismutase plus catalase (abstr). *Circulation.* 1983;68(Suppl 3):185.
3. Ksiezycka E, Hastie R, Maroko PR. Reduction in myocardial damage after experimental coronary artery occlusion by two techniques which deplete neutrophils (abstr). *Circulation.* 1983;68(Suppl 3):185.

4. Lucchesi BR, Mullane KM. Leukocytes and ischemia induced myocardial injury. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1986;26:201-4.
5. Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Horlow JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion induced microvascular injury. *Am J Physiol.* 1987;253:699-703.
6. Korthius RJ, Grisham MB, Granger DN. Leukocyte depletion attenuates vascular injury in post-ischemic skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1988;254:H823-7.
7. Suval WD, Duran WN, Boric MP, Hobson RW, Berendson PB, Ritter AB. Microvascular transport and endothelial cell alterations preceding skeletal muscle damage in ischemia and reperfusion injury. *Am J Surg.* 1987;154:211-5.
8. Bednar MM, Gross CE, Howard DB, Lynn M. Neutrophil activation in acute human central nervous system injury. *Neurol Res.* 1997;19:588-92.
9. Hallenbeck J, Dutka A, Tanishima T, Kochanek P, Kumaroo K, Thompson C, Obrenovitch T, Contreras T. Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period. *Stroke.* 1986;17:246-53.
10. Parkinson D, Stephenson S. Leukocytosis and subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 1984;21:132-4.
11. Vasthare US, Heinel LA, Rosenwasser RH, Tuma RF. Leukocyte involvement in cerebral ischemia and reperfusion injury. *Surg Neurol.* 1990;33:261-5.
12. McLaurin RL, King LR. Metabolic effects of head injury. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology.* Vol. 23, *Injuries of the Brain and Skull, Part I.* New York: American Elsevier. 1974:109-31.
13. Missori P, Salvati M, Bristot R, Delfini R. Early leukocytosis in patients with neurotrauma. A marker for minor head injury patients. Presented at the 11th International Congress of Neurological Surgery, Amsterdam. July 6-11, 1997. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 1997;(Suppl)99:S79.
14. Ott L, McClain CJ, Gillespie M, Young B. Cytokines and metabolic dysfunction after severe head injury. *J Neurotrauma.* 1994;11:447-72.
15. Ross SA, Halliday MI, Campbell GC, Byrnes DP, Rowlands BJ. The presence of tumour necrosis factor in CSF and plasma after severe head injury. *Br J Neurosurg.* 1994;8:419-25.
16. Shohami E, Novikov M, Bass R, Yamin A, Gallily R. Closed head injury triggers early production of TNF alpha and IL-6 by brain tissue. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1994;14:615-9.
17. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2518-32.
18. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, Lian J, Chen S, del Zoppo GJ. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994;144:188-99.
19. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Briley DP, Wynn M, Sexton G. Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology* 1998;50:1722-8.
20. Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem* 1993;39:293-297.
21. Bengzon J, Grubb A, Bune A, Hellstrom K, Lindstrom V, Brandt L. C-reactive protein levels following standard neurosurgical procedures. *Acta Neurochir (Wien)* 2003;145:667-70.
22. Garcia JH, Liu KF, Yoshida Y, Lian J, Chen S, del Zoppo GJ. Influx of leukocytes and platelets in an evolving brain infarct (Wistar rat). *Am J Pathol* 1994;144:188-99.
23. Pinsky DJ, Broekman MJ, Peschon JJ, Stocking KL, Fujita T, Ramasamy R, Connolly Jr ES, Huang J, Kiss S, Zhang Y, Choudhri TF, McTaggart RA, Liao H, Drosopoulos JH, Price VL, Marcus AJ, Maliszewski CR. Elucidation of the thromboregulatory role of CD39/ectoapyrase in the ischemic brain. *J Clin Invest* 2002;109(8):1031-40.
24. Connolly Jr ES, Winfree CJ, Prestiagiaco C, Kim S, Naka Y, Solomon, RA, Pinsky DJ, Exacerbation of cerebral injury in mice which express the P-selectin gene: identification of P-selectin blockade as a new target for the treatment of stroke. *Circ Res* 1996;81:304-10.
25. Hallenbeck JM, Dutka AJ, Tanishima T, Kochanek PM, Kumaroo KK, Thompson CB, Obrenovitch TP, Contreras TJ. Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period. *Stroke* 1986;17:246-53.
26. Lawrence MB, Springer TA. Leukocytes roll on a selectin at physiological flow rates: distinction from and prerequisite for adhesion through integrins. *Cell* 1991;65:859-73.
27. Chou WH, Choi DS, Zhang H, Mu D, McMahon T, Kharazia V, Lowell C, Ferriero DM, Messing O. Neutrophil protein kinase C delta as a mediator of stroke reperfusion injury. *J Clin Invest* 2004;114(1).
28. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS. Utility of NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke* 2003;34:134-37.
29. Bouzarth NF, Shenkin HA, Feldman W. Adrenocortical response to craniocerebral trauma. *Surg Gynecol Obstet.* 1986;126:995-1001.
30. McClain C, Cohen D, Ott L. Ventricular fluid interleukin-1 activity in patients with head injury. *J Lab Clin Med.* 1987;110:48-54.
31. McClain C, Cohen D, Phillips R, Ott L, Young B. Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med.* 1991;118:225-31.
32. Boggs DR. The kinetics of neutrophilic leukocytes in health and in disease. *Semin Hematol* 1967;4:359-86.
33. Dale DC. Leukocytosis, leukopenia, and eosinophilia. In: Harrison's, ed. *Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill, Inc., 1991:359-62

34. McClain C, Cohen D, Ott L. Ventricular fluid interleukin-1 activity in patients with head injury. *J Lab Clin Med.* 1987;110:48-54.
35. McClain C, Cohen D, Phillips R, Ott L, Young B. Increased plasma and ventricular fluid interleukin-6 levels in patients with head injury. *J Lab Clin Med.* 1991;118:225-31.
36. Smith RR, Clower BR, Honma Y, Cruse JM. The constrictive angiopathy of subarachnoid hemorrhage: an immunopathological approach. In: Wilkins RH, ed. *Cerebral vasospasm.* New York: Raven, 1988.
37. Suval WD, Duran WN, Boric MP, Hobson RW, Berendson PB, Ritter AB. Microvascular transport and endothelial cell alterations preceding skeletal muscle damage in ischemia and reperfusion injury. *Am J Surg.* 1987;154:211-5.
38. Hallenbeck J, Dutka A, Tanishima T, Kochanek P, Kumaroo K, Thompson C, Obrenovitch T, Contreras T. Polymorphonuclear leukocyte accumulation in brain regions with low blood flow during the early postischemic period. *Stroke.* 1986;17:246-53.
39. Schmid-Schonbein GW. Capillary plugging by granulocytes and the no-reflow phenomenon in the microcirculation. *Fed Proc.* 1987;46:239-401.
40. Cochrane CG, Aiken BS. Polymorphonuclear leukocytes in membrane in vivo and in vitro. *J Exp Med.* 1966;124:733-8.
41. Dahlen SE, Bjork J, Hedqvist P, Arfors KE, Hammarstrom S, Samuelsson B. Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in postcapillary venules. In vivo effect with relevance to the acute inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:3887-91.
42. Fantone JC, Ward PA. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte dependent inflammatory reaction. *Am J Pathol.* 1982;107:397.
43. Harlan JM. Leukocyte endothelial interactions. *Blood.* 1985;65:513-25.
44. Marcus AJ. Recent progress in the role of platelets in occlusive vascular disease. *Stroke.* 1983;14:475-9.
45. Von Holst H, Granstrom E, Hammarstrom S, Samuelson B, Steiner L. Effect of leukotrienes C4, D4, prostacyclin and thromboxane A2 on isolated human cerebral arteries. *Acta Neurochir.* 1982;(Wien)62:177-85.
46. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med.* 1989;320:365-76.