

## PENURUNAN JUMLAH LEUKOSIT SEBAGAI PREDIKTOR PERBAIKAN KLINIS PENDERITA STROKE HEMORAGIK SELAMA PERAWATAN

Saktivi Harkitasari, Anak Agung Bagus Ngurah Nuartha,  
Thomas Eko Purwata  
*Bagian/SMF Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/  
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali*

### ABSTRAK

Prognosis penderita stroke hemoragik dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya adalah jumlah leukosit. Berbagai penelitian menyatakan bahwa peningkatan jumlah leukosit sebagai prediktor perburukan klinis dan kematian pada penderita stroke hemoragik, tetapi sampai saat ini masih belum jelas apakah penurunan jumlah leukosit setelah terjadi leukositosis dapat sebagai prediktor perbaikan klinis penderita stroke hemoragik. Penelitian ini menggunakan rancangan kohort prospektif. Subjek penelitian adalah penderita stroke hemoragik dengan awitan datang d"24 jam dengan leukositosis saat masuk rumah sakit yang dirawat di Sanglah Denpasar. Kelompok yang mengalami penurunan jumlah leukosit dibandingkan dengan kelompok yang tidak mengalami peningkatan atau tanpa perubahan jumlah leukosit. Penilaian luaran klinis menggunakan perubahan skor NIHSS yang dinilai pada hari ketujuh. Total sebanyak 44 subjek dimasukkan dalam penelitian, 19 subjek meunjukkan perbaikan skor NIHSS. Penurunan jumlah leukosit memiliki hubungan yang signifikan dengan perbaikan klinis (RR=5,33; IK95%: 1,81 sampai 15,74; P<0,0001). Hasil penelitian menunjukkan hanya penurunan jumlah leukosit memiliki hubungan yang *independent* dengan perbaikan skor NIHSS. Disimpulkan bahwa pada penderita stroke hemoragik dengan leukositosis, penurunan jumlah leukosit dapat menjadi prediktor perbaikan klinis selama perawatan yang diukur dengan skala NIHSS. [MEDICINA 2015;46:92-8].

**Kata kunci:** *penurunan jumlah leukosit, stroke hemoragik, perbaikan klinis*

## LEUCOCYTE COUNT REDUCTION AS A PREDICTOR FOR BETTER CLINICAL OUTCOME IN HEMORRHAGIC STROKE PATIENTS DURING HOSPITALIZATION

Saktivi Harkitasari, Anak Agung Bagus Ngurah Nuartha,  
Thomas Eko Purwata  
*Department of Neurology Udayana University Medical School/  
Sanglah Hospital Denpasar Bali*

### ABSTRACT

The prognosis of hemorrhagic stroke patients is associated with many factors, leucocyte count is one of them. Many studies indicated that elevated leucocyte count is a predictor for bad clinical outcome and death in patients with hemorrhagic stroke, however, there is remain unclear whether leucocyte reduction after leucocytosis could be a predictor for better clinical outcome of patients with hemorrhagic stroke. This is a prospective cohort study. Subject were hemorrhagic stroke patients who were arrival time d"24 hours onset with leucocytosis admitted in Sanglah hospital Denpasar. Group with leucocyte count reduction were compared with group leucocyte count elevation or without changing. Clinical outcome were measured with NIHSS score changing at day 7. A total of 44 subjects were recruited, 19 of them had better NIHSS score. Leucocyte count reduction was significantly associated with better clinical outcome (RR=5,33; 95%CI: 1,81 to 15,74; P<0,0001). Leucocyte count reduction was the only independently associated with better NIHSS score. It was concluded that in hemorrhagic stroke patients with leucocytosis, leucocyte count reduction could be a predictor for better clinical outcome during hospitalization measured with NIHSS. [MEDICINA 2015;46:92-8].

**Keywords:** *leucocyte count reduction, hemorrhagic stroke, better clinical outcome*

## PENDAHULUAN

Stroke adalah penyakit multifaktorial. Angka kejadiannya makin meningkat dari tahun ke tahun. Berdasarkan data *World Health Organization*, setiap tahun terdapat 15 juta orang di seluruh dunia menderita stroke.<sup>1,2</sup> Insidens stroke di Indonesia berdasarkan hasil Risesdas 2013 menunjukkan peningkatan dari 8,3 per 1000 penduduk pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1000 penduduk pada tahun 2013.<sup>3</sup> Stroke membutuhkan biaya perawatan yang cukup besar dengan rerata lama rawat 9,6 hari dan biaya rawat 17.442 dolar.<sup>4</sup> Mortalitas seluruh pasien stroke sebesar 22%, 38,3% terjadi akibat perdarahan serebri dan 28,9% akibat stroke iskemik.<sup>5</sup>

Prognosis stroke hemoragik dipengaruhi oleh banyak faktor. Salah satunya adalah leukositosis. Leukositosis dikaitkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas penderita stroke. Hampir seluruh klinisi memeriksa kondisi hematologi menggunakan darah lengkap, salah satu komponen yang diperiksa adalah jumlah leukosit. Pemeriksaan ini dianggap murah, mudah, dan dapat digunakan untuk mewakili kondisi hematologi penderita. Hingga saat ini belum jelas apakah penurunan jumlah leukosit setelah terjadinya leukositosis dapat memprediksi prognosis penderita. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penurunan leukosit sebagai prediktor perbaikan klinis pada penderita stroke hemoragik selama perawatan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik kohort prospektif untuk mengetahui hubungan antara penurunan jumlah leukosit dengan perbaikan klinis pada penderita stroke hemoragik

dengan membagi subjek menjadi 2 kelompok yaitu yang mengalami penurunan jumlah leukosit dan yang jumlah leukositnya tetap atau meningkat. Penelitian telah dilengkapi dengan surat Keterangan Kelaikan Etik dari Komisi Etik Litbang FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar dan surat ijin penelitian dari Bagian Diklit RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian dilakukan di ruang perawatan Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, mulai dari bulan Desember 2014 sampai Februari 2015. Populasi terjangkau adalah penderita stroke hemoragik akut yang menjalani perawatan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Sampel diambil dari semua penderita stroke hemoragik akut yang menjalani perawatan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi pada penelitian ini antara lain bersedia menjadi subjek penelitian atau keluarga yang mewakili menyetujui dengan menandatangani surat persetujuan kesediaan bahwa penderita ikut dalam penelitian sebagai sampel, menderita stroke hemoragik akut < 24 jam, usia penderita 18 sampai 60 tahun, penderita dengan GCS > 8 saat awal masuk, mengalami leukositosis, pada *CT scan* kepala saat awal masuk menunjukkan volume perdarahan intraserebral supratentorial < 30 mililiter (ml) dan perdarahan serebelum diameter < 3 sentimeter (cm) serta perdarahan subaraknoid derajat 1 sampai 3 menurut pembagian Hunt dan Hess. Kriteria eksklusi pada penelitian ini antara lain pada anamnesis dijumpai infeksi atau inflamasi akut atau kronis selama dan sebelum menderita stroke, sedang mengalami penyakit autoimun seperti SLE dan penyakit defisiensi sistem imun seperti *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS),

mengonsumsi obat-obatan seperti anti-inflamasi, kemoterapi, terapi radiasi, imunomodulator, menderita penyakit jantung, hepar, limpa, ginjal, tulang, dan paru, penderita mengalami keganasan, menderita infeksi otak, trauma kepala, menjalani operasi bedah saraf atau tindakan pembedahan lainnya, mengalami sepsis, perdarahan di batang otak, talamus, intraventrikel, subaraknoid derajat 4 dan 5 menurut pembagian Hunt dan Hess dan hidrosefalus pada *CT scan* kepala, mengalami *cushing response*, mengalami gangguan otak lain. Sampel diambil secara berturut-turut dengan menggunakan metode sampling non-random jenis konsekutif. Baik peneliti maupun penderita/keluarganya mengetahui data penelitian.

Besaran sampel pada penelitian ini dihitung dengan rumus untuk jenis penelitian analitik dengan skala pengukuran komparatif dengan variabel kategorik tidak berpasangan.<sup>6</sup> Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah, sehingga  $Z\alpha = 1,96$ . Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20%, maka  $Z\beta = 0,84$ . Selisih proporsi pajanan minimal ( $P_1 - P_2$ ) yang dianggap bermakna ditetapkan sebesar 0,27 (kepastakaan). Proporsi perbaikan klinis pada kelompok yang jumlah leukositnya tetap atau meningkat ( $P_2$ ) = 70% = 0,7 (kepastakaan).<sup>7</sup> Dengan demikian, besar sampel minimal masing-masing kelompok adalah 22 orang, sehingga besar sampel keseluruhan adalah 44 orang.

Variabel dalam penelitian ini diantaranya variabel bebas yaitu jumlah leukosit dalam darah yang berskala kategorik dan variabel tergantung yaitu luaran perawatan stroke yang berskala kategorik. Jumlah leukosit dikatakan tinggi atau leukositosis apabila melebihi  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$ .<sup>8</sup> Luaran stroke adalah kondisi saat perawatan hari ketujuh setelah serangan stroke, yang dinilai

dengan skala *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS). Perbaikan luaran apabila didapatkan penurunan nilai NIHSS antara awal dan akhir sebesar kurang dari dan sama dengan dua poin, sedangkan perburukan luaran apabila didapatkan nilai NIHSS antara awal dan akhir tetap atau meningkat lebih dari dan sama dengan dua poin atau didapatkan kematian selama perawatan.<sup>9-12</sup>

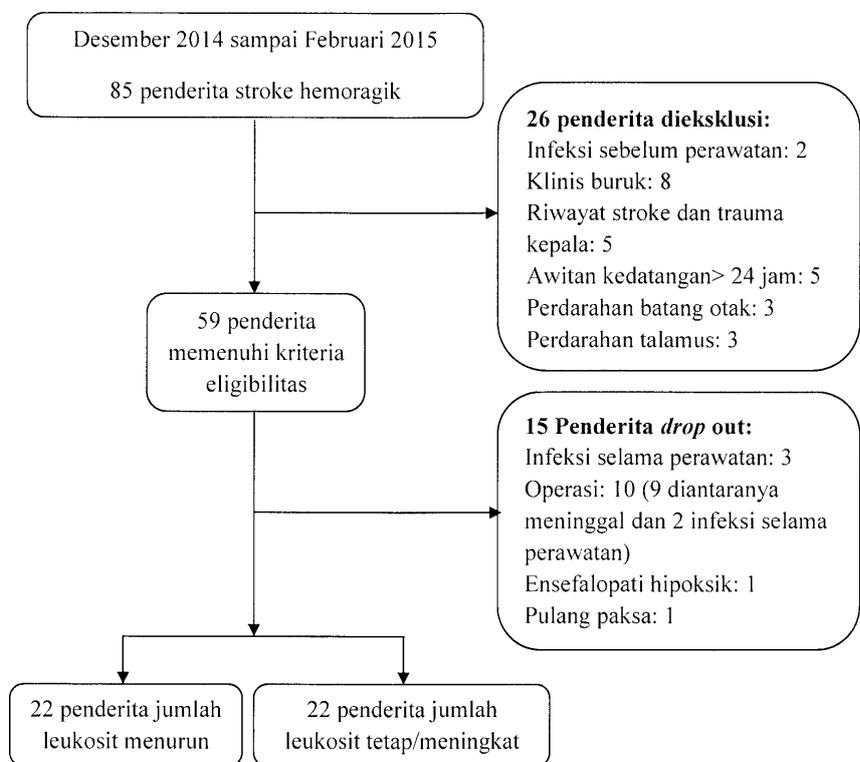
Bahan penelitian terdiri dari data penderita didapatkan dari hasil pengisian kuisioner, bahan yang digunakan dalam pemeriksaan hitung leukosit yaitu serum darah yang telah dicampur dengan EDTA, luaran perawatan stroke diambil dari anamnesis dan pemeriksaan fisis serta pengisian lembar NIHSS. Instrumen yang digunakan terdiri dari instrumen pengambilan serum leukosit yaitu spuit 5 ml dengan jarum 23 G, tabung penampung bertutup berisi EDTA, torniket, kapas beralkohol dan plester, instrumen penghitungan jumlah leukosit menggunakan alat otomatis bermerek ADVIA 2120i, instrumen pengambilan data luaran penyakit dengan menggunakan kuisioner NIHSS, instrumen untuk menegakkan diagnosis stroke hemoragik menggunakan alat *CT scan* kepala bermerek HITACHI Eclos dijumpai hiperdensitas.

Penelitian ini dilakukan dalam tiga tahap. Tahap pertama melakukan pengambilan data sesuai dengan metode pengambilan data dan dilakukan penyaringan data menurut kriteria inklusi dan eksklusi. Penderita atau keluarga yang setuju bahwa penderita diikuti dalam penelitian diminta menandatangani surat persetujuan *informed consent* setelah diberikan penjelasan bahwa penderita akan dilakukan wawancara atau kepada keluarga yang mewakili, pengisian kuisioner NIHSS, pemeriksaan fisis dan laboratorium. Untuk

pemeriksaan laboratorium, akan diambil darah vena sebanyak 5 ml yang akan dipakai bahan untuk pemeriksaan darah lengkap. Pemeriksaan darah ini akan dilakukan dua kali yaitu saat penderita awal masuk di Instalasi Rawat Darurat dan saat perawatan hari keempat. Penderita dan keluarga berhak mengetahui seluruh hasil pemeriksaan tersebut. Kerahasiaan riwayat kesehatan penderita akan dijaga. Tahap kedua melakukan pencatatan identitas subjek, pemeriksaan keadaan vital, anamnesis, pemeriksaan fisis secara umum, pemeriksaan klinis neurologis, pemeriksaan penunjang seperti laboratorium dan pencitraan sesuai indikasi, penilaian derajat keparahan stroke saat itu juga dengan menggunakan sistem angka NIHSS saat awal masuk dan perawatan hari ketujuh. Penghitungan jumlah leukosit dilakukan di Bagian Laboratorium Patologi Klinik RSUP Sanglah Denpasar secara otomatis menggunakan alat bermerek ADVIA 2120i pada

saat awal masuk dan perawatan hari keempat. Tahap ketiga melakukan penataan data dalam bentuk tabel dan selanjutnya dilakukan analisis data dengan program SPSS serta dibuat kesimpulan dalam bentuk tabel dan penjelasannya. Data hasil penelitian akan dianalisis secara statistik dengan menggunakan program Windows SPSS versi 16. Analisis data dilakukan dalam dua tahapan yaitu tahapan statistik deskriptif digunakan untuk melihat gambaran karakteristik dasar subyek penelitian dan tahapan statistik analitik dilakukan 2 tahap, yaitu uji hipotesis untuk analisis bivariat tergantung yang berskala kategorik menggunakan metode *Chi-Square*. Tingkat kemaknaan dinyatakan dengan  $P < 0,05$  dengan interval kepercayaan (IK) 95%.

Penelitian ini telah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar



Gambar 1. Alur subjek penelitian.

**HASIL**

Selama periode penelitian (bulan Desember 2014 sampai Februari 2015), didapatkan sebanyak 85 penderita stroke hemoragik yang menjalani perawatan di ruang rawat inap Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Dari 85 orang penderita stroke hemoragik, 26 orang diantaranya dieksklusi karena berbagai sebab. Penderita yang dieksklusi karena mengalami infeksi sebelum perawatan sebanyak 2 orang, 8 orang karena klinis yang buruk saat awal masuk tanpa menjalani operasi, 5 orang karena riwayat stroke dan trauma kepala, 5 orang karena datang ke Instalasi Rawat Darurat lebih dari 24 jam, 3 orang karena mengalami perdarahan di batang otak dan 3 orang mengalami perdarahan di talamus. Setelah subjek diikuti dalam penelitian, 15 orang *drop out* karena 3 orang mengalami infeksi selama perawatan, 10 orang karena menjalani operasi dengan volume perdarahan e”30 ml dan 9 diantaranya meninggal saat perawatan serta 2 diantaranya mengalami infeksi, 1 orang mengalami ensefalopati hipoksik dan 1 orang pulang paksa. Sebanyak 44 orang penderita stroke hemoragik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dikelompokkan menjadi dua yaitu kelompok pertama sebanyak 22 orang yang mengalami penurunan jumlah leukosit dan kelompok kedua sebanyak 22 orang yang mengalami peningkatan atau tanpa perubahan jumlah leukosit (**Gambar 1**).

Karakteristik dasar subjek penelitian terdiri dari usia, jenis kelamin, jenis perdarahan, pergeseran garis tengah pada *CT scan* kepala, skor GCS awal masuk, dan rerata tekanan darah arterial awal masuk. Median (IQR) usia subjek penelitian yaitu 54,00 (10). Subjek berjenis kelamin laki-laki, subjek dengan perdarahan intraserebral, tanpa pergeseran garis tengah, GCS awal masuk

**Tabel 1.** Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Seluruh subjek n=44	Penurunan jumlah leukosit n=22	Peningkatan jumlah leukosit n=22
Usia (tahun), median (IQR)	54,00 (10)	50,50 (11)	56,00 (7)
≤55 tahun, n (%)	26 (59)	16 (73)	10 (46)
>55 tahun, n (%)	18 (41)	6 (27)	12 (55)
Jenis kelamin, n (%)			
Lelaki	28 (64)	14 (64)	14 (64)
Perempuan	16 (36)	8 (36)	8 (36)
Jenis perdarahan, n (%)			
Intraserebral	36 (82)	18 (82)	18 (82)
Subaraknoid	8 (18)	4 (18)	4 (18)
Pergeseran garis tengah pada <i>CT scan</i> kepala, n (%)			
Tidak	33 (75)	18 (82)	15 (68)
Ya	11 (25)	4 (18)	7 (32)
GCS awal masuk, n(%)			
<12	14 (32)	6 (27)	8 (36)
≥12	30 (68)	16 (73)	14 (64)
Rerata tekanan darah arterial awal masuk, n (%)			
≤130 mmHg	31 (71)	14 (64)	17 (77)
>130 mmHg)	13 (30)	8 (36)	5 (23)

IQR : *Interquartile Range*

**Tabel 2.** Analisis bivariat penurunan jumlah leukosit sebagai prediktor perbaikan klinis penderita stroke hemoragik

Variabel	Perbaikan klinis	Perburukan klinis	RR (IK 95%)	P	
Leukosit	Menurun, n (%)	16 (73)	6 (27)	5,33	<0,0001
	Tetap/ meningkat, n (%)	3 (14)	19 (86)	(1,81 sampai 15,74)	

e”12 dan rerata tekanan darah arterial awal masuk d”130 mmHg didapatkan jumlah lebih banyak (**Tabel 1**).

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui penurunan jumlah leukosit sebagai prediktor perbaikan klinis penderita stroke hemoragik. Penurunan jumlah leukosit memiliki hubungan yang bermakna secara statistik dengan perbaikan klinis dengan nilai RR=5,33, IK95%: 1,81 sampai 15,74, P<0,0001. Artinya pende-

rita dengan penurunan jumlah leukosit memiliki kemungkinan 5,33 kali mengalami perbaikan klinis dibandingkan penderita dengan peningkatan atau tanpa perubahan jumlah leukosit (**Tabel 2**).

**DISKUSI**

Peranan dari inflamasi pada patofisiologi stroke hemoragik telah banyak dikenal. Proses inflamasi pada stroke hemoragik termasuk jenis aseptik. Respon

inflamasi teraktivasi akibat adanya darah yang masuk dalam parenkim otak dengan infiltrasi leukosit perifer, aktivasi microglia, dan pelepasan sitokin.<sup>7,13</sup>

Sel leukosit merupakan salah satu sel dalam komponen darah yang penting dalam proses inflamasi seperti pada perdarahan otak. Setelah terjadi perdarahan otak, leukosit tampak mengelilingi daerah perdarahan. Peningkatan jumlah leukosit ini dapat ditemukan di cairan serebrospinal dan darah perifer. Peningkatan jumlah leukosit pada darah perifer dan jumlahnya akan meningkat sesuai dengan besarnya ukuran perdarahan. Peningkatan hitung leukosit pada darah perifer disebabkan oleh respon tubuh terhadap stres dan kerusakan jaringan. Tingginya jumlah leukosit dikatakan berhubungan dengan perburukan klinis neurologis awal pada stroke hemoragik.<sup>8,13,14</sup>

Masuknya leukosit ke otak yang mengalami perdarahan dimulai dengan adhesi pada endotel dan sampai di jaringan otak. Migrasi leukosit dari darah ke otak dimulai dengan interaksi leukosit-endotel dengan *rolling* yang diperantarai oleh P-selektin dan E-selektin pada permukaan endotel dan L-selektin pada leukosit. Sejak aktivasi ini leukosit melekat pada tepi endotel melalui reseptor glikoprotein dinding leukosit (disebut CD-18 atau  $\alpha 2$ -integrin) dan ligand dari endotel, ICAM-1. Membran leukosit yang terdiri dari glikoprotein kompleks yang bertanggung jawab terhadap perlekatan ini disebut CD-18 ( $\alpha 2$ -integrin). Leukosit tampak pada jaringan SSP yang mengalami perdarahan, sebagai respon patofisiologi terhadap adanya lesi. Bukti lain yang baru mengatakan bahwa leukosit bisa juga secara langsung terlibat dalam patogenesis dan perluasan dari perdarahan otak. Leukosit melepaskan enzim hidrolisis, lemak peroksidase dan pelepasan

radikal bebas.<sup>15,16</sup>

Kebanyakan penderita stroke hemoragik akan mengalami leukositosis dalam 24 jam setelah awitan serangan, namun leukositosis bukan merupakan prediktor mortalitas selama perawatan pada penderita stroke hemoragik, tetapi leukositosis merupakan indikator dari perberatan klinis stroke.<sup>17</sup> Peningkatan jumlah leukosit berkaitan dengan luasnya perdarahan sehingga mempengaruhi luaran penderita. Penderita dengan ekstensi perdarahan ke ruang subaraknoid atau intraventrikel memicu respon inflamasi yang tinggi yang disebut dengan ventrikulitis. Infiltrasi leukosit pada lokasi perdarahan dari pembuluh darah yang jauh mencapai puncaknya dalam 24-48 jam setelah awitan terjadinya perdarahan. Kondisi ini dapat dipertahankan selama 72 jam. Kemudian jumlahnya akan mulai menurun setelah 72 jam.<sup>18</sup>

Buruknya luaran klinis penderita stroke hemoragik berkaitan dengan udem di sekitar perdarahan yang dimediasi oleh leukosit. Perbaikan klinis dimulai dengan pengurangan udem sehingga penekanan parenkim serebri dan proses kerusakan neuron dapat diatasi.<sup>19</sup> Penurunan jumlah leukosit mengurangi angka kejadian vasospasme pada penderita perdarahan subaraknoid.<sup>20</sup> Jumlah leukosit mempengaruhi secara *independent* terhadap luaran penderita stroke hemoragik. Penurunan jumlah leukosit berkaitan dengan pengurangan volume perdarahan dan udem.<sup>21,22</sup>

Leukosit sangat berperan dalam proses fagositosis bekuan darah pada kasus perdarahan otak. Peningkatan jumlahnya dapat berkaitan dengan proses ini maupun luasnya perdarahan dan kerusakan pembuluh darah di otak. Leukosit dapat menginduksi inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan secara tidak langsung dengan menstimulasi makrofag untuk melepaskan

mediator-mediator inflamasi dan melalui pengaruh radikal bebas dan aktivasi komplemen. Oleh karena itu, jumlah leukosit dapat digunakan sebagai penanda tingginya status inflamasi dan berkontribusi terhadap bertambahnya perdarahan dan kerusakan otak.<sup>23-25</sup>

Kekuatan penelitian ini adalah dapat mengetahui pengaruh penurunan jumlah leukosit pada hari keempat sebagai prediktor yang kuat dalam menentukan kemungkinan perbaikan klinis penderita stroke hemoragik pada hari ketujuh karena faktor-faktor lain yang ikut berkontribusi terhadap perbaikan klinis telah dikendalikan dengan baik sehingga hanya didapatkan penurunan jumlah leukosit yang bermakna. Kelemahan penelitian ini adalah tidak mengikutsertakan penanda inflamasi lainnya seperti kadar laju endap darah, *c-reactive protein* dan hitung neutrofil banding limfosit sebagai pembanding dengan melihat aspek lain seperti disabilitas fungsional dan mortalitas. Selain itu, pada penelitian ini tidak meneliti faktor-faktor lain yang dapat berkontribusi terhadap perbaikan klinis penderita seperti awitan kedatangan dan adanya ekstensi perdarahan ke intraventrikel. Peneliti tidak dapat mengendalikan faktor perbedaan perlakuan atau terapi terhadap masing-masing penderita karena perbedaan tipe stroke dan klinis yang dialami termasuk dalam kelemahan penelitian. Selain hal tersebut, kelemahan penelitian ini yaitu pemeriksaan jumlah leukosit tidak dikerjakan secara serial setiap hari sehingga tidak dapat diketahui perubahan jumlah leukosit dan waktu secara nyata penurunan jumlah leukosit.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan simpulan bahwa penurunan jumlah leukosit dapat

menjadi prediktor perbaikan klinis penderita stroke hemoragik selama perawatan.

#### SARAN

Berdasarkan hasil simpulan, maka dapat disarankan perlu dilakukan pemeriksaan jumlah leukosit pada hari pertama dan keempat sejak awitan penderita mengalami serangan stroke hemoragik untuk mengetahui prediksi perbaikan klinis pada hari ketujuh.

#### UCAPAN TERIMA KASIH/ ACKNOWLEDGMENTS

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada berbagai pihak yang mendukung, diantaranya dr. A.A.B.N. Nuartha, Sp.S(K), Dr.dr. Thomas Eko Purwata, Sp.S(K), dr. I Putu Eka Widyadharma, MSc., Sp.S(K), dr. Sianny Herawati, Sp.PK, dr. Made Widhi Asih, Sp.Rad, dr. I Wayan Gede Artawan Eka Putra, M.Epid, dr. Cokorda Agung Wahyu Purnamasidhi, dr. Luh Kadek Trisna Lestari, dr. Ni Nyoman Ayu Susilawati, dr. Yuliana Monika Imelda Wea Ora Adja, dr. Yoanes Gondowardaja, M.Biomed, Sp.S, dr. Octavianus Darmawan, dr. Gracia Meliana Tanoyo, dan dr. Fauzy.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Minino A, Dwyer G, Cruickshank J, Suzuki S, Dandapani B. Death in the United States. NCHS Data Brief. 2010;64:1-8.
2. Jauch E, Saver J, Adams H, Bruno A, Connors J, Demaerschalk B, dkk. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44:870-947.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Interpretasi Data Klinik [serial online] 2013 Des [diakses 5 September 2014]; 1[1]: [25 screen]. Diunduh dari: URL : http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskedas%202013.pdf.
4. Russel MW, Joshi AV, Neumann PJ, Boulanger L, Menzin J. FERNE: intracerebral hemorrhage, predictors of hospital length of stay and cost in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;67:1279-81.
5. Misbach J, Ali W. Clinical study. Stroke in Indonesia: a large prospective hospital based study of acute stroke in 28 hospitals in Indonesia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2000;8(3):245-9.
6. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran kesehatan. Jakarta: Salemba Medika; 2009.
7. Agnihotri S, Czap A, Staff I, Fortunato G, McCullough L. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Journal of Neuroinflammation*. 2011;8:160-4.
8. Hoffbrand A, Petit J. Essential Haematology. Edisi ke-2. Jakarta: EGC; 2000.
9. Jensen M, Lyden P. Stroke scale: an updates. *National Stroke Association*. 2006;16: 1-7.
10. Cheung CM, Tsol TH, Hon S, Lee C, Huang C. Using the NIHSS to predict the mortality and outcome of patient with intracerebral hemorrhage. *Hong Kong Med J*. 2006;14:367-70.
11. DeGraba T, Hallenbeck M, Pettegiew K, Durka A, Kelly B. Progression in acute stroke: value of the Initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trial. *Stroke*. 1999;30: 208-12.
12. Boone M, Chillon J, Garcia P, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, dkk. NIHSS. *Stroke*. 2012;8:87-93.
13. Yabluchanskiy A. Leukocytes as marker of hemorrhagic stroke inflammatory nature. *Kapazina*. 2012;998:10-21.
14. Wang J, Dore S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007;27:894-908.
15. Caplan LR. Stroke a clinical approach. Edisi ke-4. Philadelphia: Saunders an Imprint of Elsevier Inc; 2009.
16. Nai-Wen T, Wen-Neng C, Chen-Fu S, Chung-Ren J, Cheng-Hsien I. Leucocyte apoptosis in patients with acute ischemic stroke. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37:884-8.
17. Kammersgaard LP. Survival after stroke: risk factors and determinants in the copenhagen stroke study. *Danish Medical Bulletin*. 2010; 57(10):1-22.
18. Suzuki S, Kelley RE, Dandapani BK, Reyes-Iglesias Y, Dietrich D, Duncan RC. Acute leucocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;26:1020-3.
19. Kugler C, Altenhoner T, Lochner P, Ferbert A. Hessian stroke data bank study group ASH: does age influence early stroke recovery from stroke? a study from the Hessian stroke data bank. *Journal of Neurology*. 2003;250(6):676-81.
20. Oh SE, Kwon JT, Hong HJ, Kim YB, Suk JS. Relationship between leucocytosis and vasospasms following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2007;41:153-6.

21. Chen Y, Chen C, Liu J, Chen S, Cheng M, Chiu DT. Oxidative markers in spontaneous intracerebral hemorrhage: leucocyte 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as an independent predictor of the 30-day outcome. *J Neurosurg.* 2011;115:1184-90.
22. Adeoye O, Walsh K, Woo JG, Haverbusch M, Moomaw CJ, Broderick JP, dkk. Peripheral monocyte count is associated with case-fatality after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(2):e107-11.
23. Di Napoli M, Godoy DA, Campi V, Valle M, Pinero G, Mirofsky M, dkk. C-reactive protein level measurement improves mortality prediction when added to the spontaneous intracerebral hemorrhage score. *Stroke.* 2011;42:1230-6.
24. Li F, Chen H, Wang Y, Yang Y, Li C, Ddong Z, dkk. A new prognostic model and score to predict short term outcome after intracerebral hemorrhage. *Scientific Reasearch and Essays.* 2011;6(10):2063-8.
25. Wang T, Zhang JH, Qin X. Analysis on death-associated factors of patients with subarachnoid hemorrhage during hospitalization. *Acta Neurochirurgica Supplements.* 2011;110(1):219-23.