

HIPERTERMI DALAM 72 JAM AWITAN SEBAGAI PREDIKTOR PERBURUKAN KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT SELAMA PERAWATAN

**Yuliana Monika Imelda Wea Ora Adja, Anak Agung Bagus Ngurah Nuartha,
Thomas Eko Purwata**

*Bagian/SMF Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali*

ABSTRAK

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di dunia yang membutuhkan pengobatan dan perawatan jangka panjang. Stroke iskemik akut dengan defisit neurologi yang berat terjadi kurang lebih 2-10% dan berhubungan dengan prognosis buruk baik jangka pendek ataupun jangka panjang. Banyak faktor yang mempengaruhi luaran dan tingkatan perbaikan setelah mengalami stroke iskemik di antaranya peningkatan suhu tubuh. Penelitian ini bertujuan mengetahui hipertermi dalam 72 jam awitan yang dihubungkan dengan prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut selama perawatan. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort prospektif. Prediktor perburukan digolongkan atas dua kelompok yaitu prediktor perburukan klinis dan prediktor perbaikan klinis melalui nilai NIHSS pada saat awal dan hari ke tujuh perawatan, dan juga di lakukan pengukuran suhu aurikula dalam 72 jam awitan stroke. Selama periode Januari sampai Maret 2015 didapatkan 88 penderita yang memenuhi kriteria eligibilitas. Data dianalisis menggunakan SPSS 20 for windows dengan menampilkan berbagai karakteristik subyek penelitian meliputi usia, jenis kelamin, awitan stroke, jenis stroke iskemik, skor NIHSS awal, skor NIHSS hari ke-7, dan derajat hemiparesis. Hubungan antara hipertermi dengan perburukan klinis penderita diuji dengan *Chi-square*, didapatkan hasil yang bermakna secara statistik (RR= 8,01; IK 95% 3,02 sampai 21,25; P <0,0001). Dapat disimpulkan bahwa hipertermi merupakan prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut selama perawatan yang diukur dengan skala NIHSS. [MEDICINA 2015;46:104-11].

Kata kunci: *hipertermi, stroke iskemik, perburukan klinis*

A 72-HOUR HYPERTHERMIA AS A PREDICTOR OF CLINICAL DETERIORATION OF ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS DURING TREATMENT

**Yuliana Monika Imelda Wea Ora Adja, Anak Agung Bagus Ngurah Nuartha,
Thomas Eko Purwata**

*Department of Neurology, Udayana University Medical School/
Sanglah Hospital Denpasar Bali*

ABSTRACT

Stroke is a leading cause of death and disability in worldwide which need a long term care and treatment. Acute ischemic stroke reveal a severe neurological deficits occur approximately 2-10% in population. It is associated with poor short and long term prognosis. Many factors influence outcomes and degree of repairing after ischemic stroke, in which increasing of body temperature is one of it. This study aim to determine whether a hyperthermia occur in 72 hours is associated with predictor of clinical deterioration of ischemic stroke patients during treatment. This was an analytic observational prospective cohort study design. Predictors of clinical deterioration measures with NIHSS score at baseline and seventh day of treatment and auricular temperature measured in 72 hours of stroke onset. There was 88 patients with ischemic stroke during January to March 2015 met the eligibility criteria. Data were analyzed using SPSS 20 for windows to display the various characteristics of the study subjects including age, sex, stroke onset, type of ischemic stroke, first and seventh day NIHSS score, and the degree of hemiparesis. The relationship between hyperthermia and clinical deterioration tested with Chi-square test. The results obtained were statistically significant (RR= 8.01; 95%CI= 3.02 to 21.25; P<0.0001). It was concluded a 72-hour hyperthermia as a predictor of clinical deterioration of acute ischemic stroke patients during treatment measured with NIHSS. [MEDICINA 2015;46:104-11].

Keywords: *hyperthermia, ischemic stroke, clinical deterioration*

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di dunia yang membutuhkan pengobatan dan perawatan dalam jangka waktu panjang. Dikatakan 15-30% pasien mengalami cacat permanen berupa kelumpuhan atau keterbatasan gerakan, gangguan sensorik, gangguan berbahasa, gangguan berpikir, gangguan memori dan gangguan emosi. Stroke iskemik akut dengan defisit neurologi yang berat terjadi kurang lebih 2-10% dan berhubungan dengan prognosis yang buruk baik jangka pendek ataupun jangka panjang.¹⁻⁴

Peningkatan suhu tubuh menunjukkan pengaruh yang kuat pada derajat keparahan stroke, serta mampu menggambarkan prognosis selama perawatan pasien stroke akut. Peningkatan suhu tubuh pada 72 jam sejak awitan stroke menggambarkan proses inflamasi yang terjadi dan jika pengukuran dilakukan lebih dari 72 jam dikatakan telah terjadi proses infeksi.⁵⁻⁸ Pengukuran pada membran timpani dikatakan mampu mendekati suhu pada sirkulasi Willis yang melayani hipotalamus sehingga mampu mengikuti perubahan suhu inti pada hipotalamus dengan menggunakan termometer telinga yang menggunakan sinar inframerah.⁹ Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hipertermi dalam 72 jam awitan sebagai prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut selama perawatan. Penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui faktor usia, jenis kelamin, awitan stroke, jenis stroke iskemik, dan derajat hemiparesis sebagai prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut selama perawatan.

BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini menggunakan observasional analitik kohort prospektif untuk mengetahui hubungan antara hipertermi dalam 72 jam awitan dengan perburukan klinis penderita stroke iskemik akut dengan melihat dua macam kelompok subyek yang mengalami hipertermi dan tanpa hipertermi dalam 72 jam awitan stroke iskemik. 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 bagian ruang perawatan RSUP Sanglah Denpasar, mulai bulan Januari 2015 sampai Maret 2015. Populasi terjangkau adalah penderita stroke iskemik akut yang menjalani perawatan di ruang perawatan RSUP Sanglah Denpasar. Sampel diambil dari semua penderita stroke iskemik akut yang menjalani perawatan di RSUP Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi diantaranya penderita stroke iskemik akut, usia pasien lebih dari 30 tahun, awitan serangan stroke <72 jam, pasien atau keluarga menyetujui untuk ikut penelitian setelah diberikan penjelasan. Kriteria eksklusi diantaranya penderita stroke iskemik yang tidak dikonfirmasi dengan pemeriksaan *CT scan* kepala, stroke iskemik yang bukan serangan pertama dari anamnesis atau data penunjang yang menunjukkan adanya *silent infarct* pada *CT scan*, dan stroke hemoragik, hipertermi sebelum stroke, penderita tumor otak, infeksi otak, trauma kepala, dan penderita stroke yang menjalani operasi bedah saraf atau tindakan pembedahan lainnya, pemeriksaan laboratorium saat

masuk rumah sakit didapatkan kadar leukosit >11.000/mm³ dan kadar glukosa darah sewaktu >200 mg/dl, sakit organ yang lain seperti jantung, hati, ginjal, tulang, paru, atau riwayat menjalani operasi sebelumnya, penderita yang mengalami gangguan sistem imunitas tubuh, penderita yang mengalami infeksi sebelum dan selama perawatan.

Besar sampel yang dibutuhkan dihitung menurut rumus untuk jenis penelitian analitik dengan skala pengukuran komparatif dengan variabel kategorikal tidak berpasangan.¹⁰ Kesalahan tipe I (α) sebesar 5% dengan hipotesis satu arah, sehingga $Z\alpha = 1,96$. Kesalahan tipe II (β) sebesar 10%, maka nilai $Z\beta = 1,28$. Selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna ($P_1 - P_2$) = 0,35 (kepastakaan).⁸ Proporsi perburukan klinis pada kelompok hipertermi (P_2) = 0,15. Dengan demikian besar sampel minimal tiap-tiap kelompok sebanyak 35 orang, sehingga jumlah sampel keseluruhan adalah 70 orang.

Variabel bebas pada penelitian ini meliputi hipertermi, variabel terganggunanya adalah perburukan klinis penderita stroke iskemik dan variabel kendali meliputi usia, jenis kelamin, awitan stroke, jenis stroke iskemik dan derajat hemiparesis.

Diagnosis stroke iskemik adalah defisit neurologis fokal yang timbul akut dan berlangsung lebih dari 24 jam karena gangguan autoregulasi otak akibat berkurangnya suplai oksigen dan glukosadan tidak disebabkan oleh perdarahan. Diagnosis stroke ditegakkan sesuai standar baku emas dengan menggunakan *CT scan* kepala yaitu tidak dijumpai gambaran hiperdens.^{9,11,12} Fase akut stroke iskemik adalah witan awal serangan stroke sampai 1 minggu selama perawatan di rumah sakit.¹³ Hipertermi yaitu peningkatan suhu tubuh $\geq 37,5$ C

dan tanpa hipertermi jika ditemukan suhu tubuh $<37,5$ C. Data yang digunakan berskala kategorik. Suhu tubuh diukur dengan termometer aurikula digital inframerah (*Termoval duo scan*) merek “Hartmann” dalam derajat celsius, yang dilakukan melalui liang telinga selama 2 menit. Suhu tubuh dipantau selama <72 jam dengan melakukan pengukuran setiap 8 jam, nilai yang diambil adalah suhu yang tertinggi.¹⁴⁻¹⁶ Perburukan klinis penderita stroke dinilai dengan menggunakan skor NIHSS. Pengukuran pertama saat penderita masuk rumah sakit dan yang kedua setelah masa akut stroke iskemia pada hari ke-7, kemudian dilakukan perbandingan antara skor NIHSS yang pertama dan kedua. Dikatakan perbaikan klinis apabila didapatkan penurunan nilai NIHSS antara awal dan akhir sebesar kurang dari dan sama dengan dua poin, dan dikatakan perburukan klinis bila nilai akhir skor NIHSS sama atau lebih dari nilai awal perawatan, data yang digunakan berskala kategorik.^{17,18} Usia ditentukan dari tanggal atau tahun lahir sampai saat awitan stroke iskemik akut berdasarkan Kartu Tanda Penduduk atau keterangan keluarga sesuai rekam medis, dibagi menjadi usia ≤ 50 tahun dan >50 tahun, data berskala kategorik. Awitan stroke ditentukan berdasarkan anamnesis kepada pasien atau keluarga pasien mengenai waktu pertama kali keluhan terjadi yang dimulainya proses iskemik otak, dibagi menjadi awitan ≤ 6 jam dan > 6 jam, data berskala kategorik.¹³

Jenis stroke iskemik dibagi atas dua yaitu stroke iskemik yang disebabkan oleh trombosis dan emboli. Stroke trombosis mengacu pada obstruksi aliran darah karena oklusi satu atau lebih pembuluh darah lokal karena adanya pembentukan plak atau

perubahan dinding pembuluh darah pada proses arterosklerotik, sedangkan stroke emboli adalah infark yang terjadi karena emboli dari dalam arteri serebral yang berasal dari bagian lain dari sistem arteri, misalnya, dari lesi jantung, baik di lokasi katup atau rongga jantung atau karena gangguan irama stasis darah, yang memungkinkan pembekuan dalam hati seperti yang terlihat pada fibrilasi atrium. Pembagian ini berdasarkan diagnosis klinis penderita, data berskala kategorik dan derajat hemiparesis adalah derajat kelemahan otot atau paralisis parsial mengenai satu sisi tubuh dikelompokkan menjadi derajat berat dengan kekuatan motorik ≤ 3 dan derajat ringan dengan kekuatan motorik >3 , data berskala kategorik.¹¹

Penelitian ini dilakukan dalam tiga tahap. Tahap pertama melakukan pengambilan data dilakukan sesuai dengan metode pengambilan data dan dilakukan penyaringan data menurut kriteria inklusi dan eksklusi, penderita dan keluarga yang setuju bahwa penderita diikutkan dalam penelitian menandatangani surat persetujuan *informed consent* setelah diberikan penjelasan bahwa penderita akan dilakukan wawancara atau kepada keluarga yang mewakili, pengisian kuesioner NIHSS, pemeriksaan fisik umum, pemeriksaan laboratorium berupa pemeriksaan darah lengkap dan kimia darah. Penderita dan keluarga berhak mengetahui seluruh hasil pemeriksaan tersebut. Tahap kedua melakukan pencatatan identitas subyek, pemeriksaan keadaan vital, anamnesis, pemeriksaan fisik secara umum, pemeriksaan klinis neurologis, pemeriksaan penunjang seperti laboratorium dan pencitraan sesuai indikasi. Tahap ketiga melakukan penataan data dalam bentuk tabel dan selanjutnya dilakukan analisis data dengan program

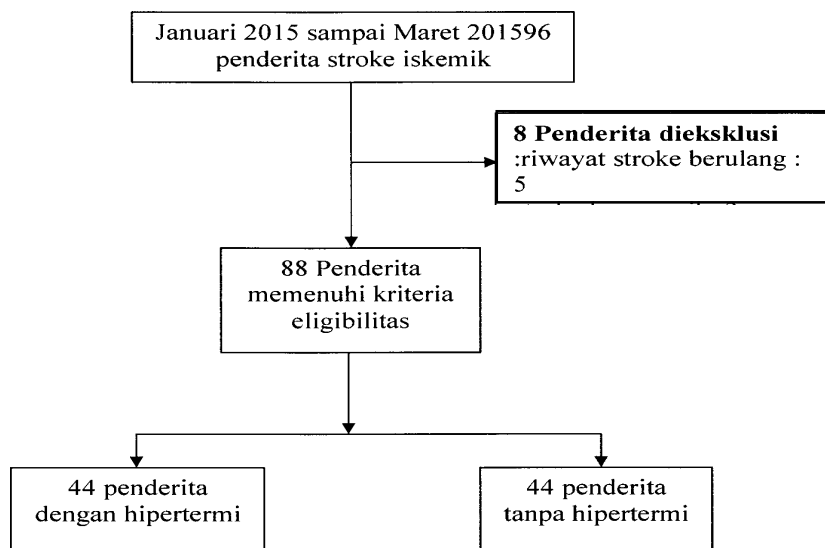
SPSS serta dibuat kesimpulan dalam bentuk tabel dan penjelasannya. Data hasil penelitian akan dianalisis secara statistik menggunakan program *windows* SPSS versi 20. Analisis data dilakukan melalui tahapan statistik deskriptif yaitu untuk menentukan karakteristik dasar subyek penelitian dan tahapan statistik analitik untuk menghitung *relative risk* (RR) dengan interval kepercayaan (IK) sebesar 95%. Uji statistik untuk analisis bivariat dengan variabel bebas dan variabel tergantungan yang berskala kategorik menggunakan metode *Chi-Square*. Tingkat kemaknaan dinyatakan dengan $P < 0,05$ dengan IK 95%.

HASIL

Selama periode penelitian (bulan Januari 2015 sampai Maret 2015) didapatkan sebanyak 96 orang penderita stroke iskemik yang menjalani perawatan di ruang rawat inap RSUP Sanglah Denpasar. Dari 96 orang penderita stroke iskemik tersebut, 88 orang memenuhi kriteria eligibilitas, sisanya lima orang dieklusi karena menjalani perawatan kurang dari tujuh hari dengan riwayat stroke sebelumnya dan tiga orang mengalami perburukan klinis menjadi stroke hemoragik. Dari 88 subyek memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 44 penderita mengalami hipertermi, dan 44 penderita tanpa hipertermi (**Gambar 1**).

Karakteristik dasar subyek penelitian terdiri dari usia, jenis kelamin, awitan stroke, jenis stroke iskemik, skor NIHSS awal, skor NIHSS hari ke-7, dan derajat hemiparesis yang ditampilkan dalam **Tabel 1**.

Selanjutnya dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hipertemi dalam 72 jam sebagai prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut selama perawatan (**Tabel 2**).



Gambar 1. Alur subyek penelitian.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik		Perburukan klinis		Perbaikan klinis	
		N	%	N	%
Usia	≤ 50tahun	13	56,50	10	43,50
	> 50tahun	32	49,20	33	50,80
Jenis kelamin	Laki-Laki	26	51,00	25	49,00
	Perempuan	19	51,40	18	48,60
Awitan stroke	> 6jam	31	64,60	17	35,40
	≥ 6 jam	14	35,00	26	65,00
Jenis stroke iskemik	Trombus	32	46,40	37	53,60
	Emboli	13	68,40	63	1,60
Derajat hemiparesis	Berat	25	55,60	20	44,40
	Ringan	20	46,50	23	53,50

Tabel 2. Analisis bivariat hipertermisebagai prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut

Hipertermi	Perburukan klinis		Perbaikan klinis		RR (IK 95 %)	P
	N	%	N	%		
Ya	40	90,9	4	9,10	8,00 (3,49 sampai 18,36)	< 0,0001
Tidak	5	11,4	39	88,60		
Total n (%) terhadap hipertermi	45	51,1	43	48,90		

Tabel 3. Analisis multivariat faktor-faktor prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut

	RR (IK 95%)	P
Hipertermi	8,01 (3,02 sampai 21,25)	<0,0001
Awitan stroke	1,31 (0,66 sampai 2,61)	0,44
Jenis stroke iskemik	0,89 (0,44 sampai 1,81)	0,75

Berdasarkan hasil analisis bivariat dilakukan analisis multivariat untuk mengetahui faktor-faktor *independent* yang mempengaruhi perburukan klinis penderita stroke iskemik. Pada analisis multivariat *cox regression* didapatkan hanya variabel hipertermi yang paling bermakna secara statistik sebagai prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut (**Tabel 3**).

DISKUSI

Pada tahapan awal kerusakan lokal otak akibat stroke dengan hipertermi dapat diikuti oleh peningkatan perangsangan kadar asam amino (misalnya, glutamat dan dopamin), radikal bebas, asam laktat, dan piruvat, peningkatan depolarisasi iskemik, kerusakan sawar darah otak, terganggunya fungsi enzim dan berkurangnya stabilitas sitoskeletal. Secara umum, peristiwa ini menyebabkan udem serebral yang berpotensi mengurangi tekanan perfusi serebral dan berpotensi meningkatkan luasnya daerah iskemik serebral.^{8,19}

Hubungan antara hipertermi dan prognosis buruk pada penderita stroke iskemik dapat dijelaskan karena adanya infark luas yang mempengaruhi daerah anterior hipotalamus sehingga

hipertermia dapat mengakibatkan transformasi daerah penumbra iskemik menjadi infark yang luas dan mempercepat terjadinya nekrosis serebri.²⁰

Iskemik yang terjadi pada stroke akut, juga telah menunjukkan bahwa hipertermia merupakan faktor risiko

independen yang memberikan luaran yang buruk dan bahwa hal ini terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih besar dan volume infark yang lebih luas.²⁰

Alasan keterlambatan penderita stroke mencari pertolongan saat serangan diantaranya disebabkan karena ketidaktahuan akan sakitnya, timbulnya gejala saat pasien sedang tidur, kesulitan transportasi dan berobat ke dukun, sedangkan beberapa faktor yang mempercepat kedatangan pasien ke rumah sakit untuk mendapatkan pengobatan adalah tinggal bersama orang lain, jarak antara rumah pasien ke rumah sakit yang dekat serta penggunaan ambulans sebagai sarana transportasi menuju ke rumah sakit. Penelitian lain yang dilakukan dari 110 subyek penelitian didapatkan 24,5% penderita datang dengan awitan <3 jam, sebagian besar penderita yaitu 75,5% penderita datang setelah awitan >3 jam dan 41,8% penderita datang setelah 1 hari. Penelitian mengenai hipertermia sebelumnya didapatkan penderita yang datang 24 jam awitan stroke sebagai prediktor perburukan klinis dengan menetapkan awitan stroke 6 jam sebagai titik awal stroke yang berkorelasi dengan perburukan klinis penderita. Penelitian meta-analisis yang dilakukan dari 9 studi dengan 3790 penderita stroke mendapatkan pasien yang datang dalam 8-72 jam awitan stroke dengan hipertermia mengalami perburukan klinis yang signifikan dan bermakna secara statistik. Perburukan stroke akut pada awal perjalanannya umumnya dalam waktu yang singkat berpotensi serius dan memiliki konsekuensi terjadi perburukan klinis dalam jangka panjang bagi penderita itu sendiri dimana mekanisme yang mendasari diantaranya adalah faktor sistemik (misalnya, infeksi, gangguan elektrolit, iskemia miokard, tromboemboli vena) dan dapat juga disebabkan oleh oklusi

pembuluh darah yang progresif, udem serebri, transformasi hemoragik, dan kejang.^{6,13,21}

Kardioemboli merupakan penyebab yang paling sering pada stroke iskemik yang berhubungan dengan perburukan luaran stroke dibandingkan jenis stroke iskemik lainnya. Stroke iskemik yang disebabkan oleh kardioemboli menempati presentasi tertinggi yaitu sebesar 38%, arterosklerosis pembuluh darah besar sebanyak 15%, infark lakunar 10%, kriptogenik 32%, dan penyebab lainnya sebesar 7%.^{4,13,18,21}

Skala NIHSS merupakan salah satu skala yang digunakan untuk memantau perkembangan klinis penderita selama perawatan. Tingkat keparahan stroke sebagaimana ditentukan oleh skor NIHSS, muncul sebagai prediktor terkuat pada stroke iskemik dengan hipertermia dimana didapatkan skor awal NIHSS dan volume infark menunjukkan korelasi yang signifikan terhadap tingkat keparahan stroke. Nilai NIHSS saat masuk rumah sakit merupakan prediktor terhadap luaran perawatan penderita. Beberapa penderita stroke iskemik dengan defisit berat selama perawatan dapat mengalami udem fokal dengan risiko herniasi, komplikasi pneumonia, gagal jantung akut, dan kematian sehingga mempengaruhi perburukan klinis penderita.^{4,8,13}

Hipertermia dalam 72 jam awitan merupakan faktor independen sebagai prediktor perburukan klinis penderita stroke iskemik akut dimana didapatkan hasil yang bermakna secara statistik (RR = 8,01; IK95% = 3,02 sampai 21,25; P < 0,0001). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hipertermia dalam 72 jam awitan menunjukkan luaran buruk pada penderita stroke iskemik dimana peningkatan suhu tubuh pada pasien selama tiga hari pertama perawatan telah terbukti secara signifikan meningkatkan mortalitas pascastroke.

Pada penelitian tentang hipertermia sebagai prediktor buruk terhadap luaran stroke iskemik akut, dengan melakukan pengukuran suhu saat awal perawatan dan diulang setiap delapan jam hingga 72 jam awitan stroke dan luaran stroke dinilai dengan menggunakan selisih nilai NIHSS saat awal dirawat dan hari ketujuh mendapatkan hubungan yang bermakna secara statistik.^{8,19}

Hipertermia berhubungan dengan perburukan klinis pada pasien dengan stroke iskemik akut dimana hipertermia dapat menimbulkan efek yang merugikan terhadap kerusakan jaringan otak. Peningkatan suhu sebelum dan sesudah awitan iskemik serebri, telah terbukti meningkatkan volume infark serebri dimana hipertermia menyebabkan perubahan fisiologis dan struktural terutama di daerah anterior hipotalamus, termasuk perubahan aktivitas enzim dan kerusakan protein sitoskeletal. Pelepasan neurotransmitter merangsang neurotoksik (glutamat dan glisin) dan meningkatkan produksi radikal bebas sehingga menyebabkan kerusakan jaringan. Ketidakseimbangan antara pasokan energi dan kebutuhan energi diikuti oleh proses iskemia serebral akan menurunkan tingkat metabolisme serebri dan meningkatkan terjadinya hipertermia. Pada beberapa penelitian seperti yang dilaporkan sebelumnya hipertermia terjadi pada 18% sampai 61% pasien setelah awitan stroke iskemik, hanya satu studi yang melaporkan prevalensi rendah (5,3%) dari hipertermia.^{8,19,20,22}

Etiologi hipertermia setelah awitan stroke dapat ditentukan oleh berbagai faktor diantaranya adalah usia, jenis stroke, lokasi lesi, dan volume infark atau perdarahan, keparahan stroke, infeksi, dan respon peradangan sistemik (infark sekunder). Disamping itu penyebab lain dari peningkatan suhu saat perawatan diantaranya infeksi yang didapat di rumah

sakit dan komplikasi pasca-stroke seperti aspirasi pneumonia dan *deep vein thrombosis* (DVT).⁸

Selama fase akut stroke, terjadi pengurangan aliran darah otak yang menyebabkan iskemik serebri, yang terdiri dari inti iskemik dan dikelilingi oleh daerah hipoperfusi yang reversibel yang disebut sebagai iskemik penumbra. Infark terjadi sebagai konsekuensi dari hipoksia sel, gangguan metabolik dan depolarisasi, aktivasi kanal kalsium dan pelepasan asam amino neuroeksitatorik, kanal ion dan *influx* kalsium, natrium, klorida dan air, aktivasi enzim proteolitik dan lipolitik yang mengakibatkan disintegrasi membran seluler, kerusakan dan kematian neuron. Studi eksperimental yang dilakukan pada hewan coba yang mengalami iskemik serebri menunjukkan bahwa manipulasi suhu mempengaruhi perubahan tingkat metabolisme iskemik serebri dan dapat memberikan efek neuroprotektif pada keadaan hipotermi dan efek neurotoksik keadaan hipertermi. Pada keadaan hipotermi terjadi depleksi ATP dalam neuron iskemik dan mengurangi terjadinya pembentukan laktat, sedangkan pada keadaan hipertermi terjadi peningkatan asidosis laktat yang akan mempercepat kematian neuron, selain itu hipertermia akan memperburuk metabolisme sel sehingga terjadi global iskemik.²⁰

Infark yang ditimbulkan pada kejadian stroke iskemik dengan hipertermia ringan dimana peningkatan suhu tubuh $\geq 2^\circ\text{C}$ di atas suhu inti tubuh menyebabkan prognosis buruk terhadap penderita stroke.^{15,20}

Reaksi inflamasi umumnya dimediasi oleh sitokin yang dapat mempotensiasi cedera iskemik serebri. Sitokin adalah kelompok glikoprotein yang memainkan peran penting sebagai aktivator adhesi molekul. Terdapat beberapa jenis sel yang mampu

menghasilkan sitokin seperti mikroglia, astrosit, sel-sel endotel dan neuron.²⁵

Respon fase akut pada stroke iskemik terdiri dari berbagai perubahan sistemik dalam menanggapi kerusakan jaringan, infeksi dan inflamasi yang diperantarai oleh sitokin terutama oleh IL-6 dan IL-1. Proses inflamasi diperlukan untuk memulai proses neovaskularisasi dan regenerasi, sehubungan dengan itu respon inflamasi mungkin diperlukan dan memberikan hasil yang menguntungkan pasca-stroke. Mediator neuroinflamasi memainkan peran penting dalam patofisiologi iskemia serebri, yang dapat menimbulkan efek yang merusak perkembangan jaringan ataupun berperan dalam pemulihan dan perbaikan jaringan. Dalam beberapa jam setelah terjadi iskemik serebri terjadi peningkatan kadar sitokin dan kemokin yang akan meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel otak, meningkatkan adhesi dan migrasi neutrofil dan monosit transendothelial. Sel-sel tersebut dapat terakumulasi dalam kapiler, yang akan mengganggu aliran darah otak, atau ekstrasvasasi ke dalam parenkim otak. Infiltrasi leukosit ke dalam sel-sel parenkim otak termasuk neuron dan glia, dapat melepaskan mediator proinflamasi, seperti sitokin, kemokin dan oksigen/nitrogen radikal bebas yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan.^{20,21,24}

Kekuatan penelitian ini adalah dapat mengetahui pengaruh hipertermi dalam 72 jam awitan sebagai prediktor yang kuat dalam menentukan kemungkinan perburukan klinis penderita stroke iskemik akut pada hari ketujuh dengan mengeksklusi faktor-faktor lainnya sejak awal perawatan. Kelemahan dari penelitian ini diantaranya penegakan diagnosis didasarkan pada anamnesis, klinis neurologis,

faktor risiko dan gambaran *CT scan* penderita sedangkan untuk menentukan etiologi stroke itu sendiri dengan pemeriksaan penunjang lainnya seperti *CT scan* serial, angiografi, MRI kepala yang tidak semuanya dapat dikerjakan pada penelitian ini sehingga tidak dapat ditentukan lokasi dan luas infark dengan gambaran *CT scan* kepala pada awal serangan yang normal. Penunjang laboratorium petanda inflamasi lainnya seperti LED, CRP, IL-1, IL-6, IL-8 tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Kelemahan lain penelitian ini diantaranya adalah kondisi ruangan perawatan dan suhu ruangan yang tidak dapat diatur sesuai dengan kebutuhan penderita.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa pada penderita stroke iskemik akut dengan hipertermi dalam 72 jam awitan memiliki risiko 8 kali lebih besar mengalami perburukan klinis.

SARAN

Berdasarkan hasil simpulan maka perlu dilakukan langkah pencegahan dan penanganan yang komprehensif terhadap penderita stroke iskemik akut sehingga tidak terjadi hipertermi.

UCAPAN TERIMA KASIH/ ACKNOWLEDGMENTS

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada pihak yang mendukung, diantaranya dr. AABN Nuartha, Sp.S(K) dan Dr.dr. Thomas Eko Purwata, Sp.S(K), yang telah memberikan bimbingan dan masukan bagi penulis. Terima kasih kepada dr. I Putu Eka Widyadharma, M.Sc, Sp.S(K), dr. Yoanes Gondowardaja, M.Biomed, Sp.S, dr. Angelika Siregar, dr. Saktivi Harkitasari yang telah membantu memberikan dukungan dalam penyelesaian tulisan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adamson J, Beswick A, Ebrahim S. Is Stroke the Most Common Cause of Disability?. *JStroke Cerebrovasc Dis.* 2004;13:171-7.
2. Townsend N, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Smolina K, Nichols M, Leal J, dkk. *Coronary Heart Disease Statistics 2012* edition. London: British Heart Foundation; 2012.
3. Suroto SR. Peran Sitokin pada Stroke Iskemik Akut. *Neurona.*2002;19(3):4-8.
4. Bill O, Zufferey P, Faouz M, Michel P. Severe stroke: Patient Profile and Predictors of Favorable Outcome. *International Society on Thrombosis and Haemostasis. Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2012;11:92-9.
5. Samanci N, Dora B, Kizilay F, Balci N, Ozcan E, Arman M. Factors Affecting One Year Mortality and Functional Outcome After First Ever Ischemic Stroke in the Region of Antalya, Turkey (a hospital-based study). *Journal of Stroke.* 2004;104(4):154-60.
6. Boysen G, Christensen H. Stroke Severity Determines Body Temperature in Acute Stroke. *Journal of The American Heart Association.* 2001;32(2):413-7.
7. Takagi K. Body Temperature in Acute Stroke. *Journal of American Heart Association.* 2002;33:2154-5.
8. Saini M, Saqqur M, Kamruzzaman A, Lees KR, Shuaib A. Effect of Hyperthermia on Prognosis After Acute Ischemic Stroke. *Journal of The American Heart Association.* 2009;40:3051-9.
9. Robinson S, Gilson R, Adamson, Beswick, Ebrahim. Validation of the Distress Thermometer among Stroke Survivors. *Journal of Stroke.* 2005;20:1-70.
10. Dahlan MS. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel Dalam Penelitian Kedokteran Kesehatan.* Jakarta: Salemba Medika; 2009.
11. Caplan LR. *Stroke a Clinical Approach.* Edisi ke-4. Philadelphia: Saunders an Imprint of Elsevier Inc; 2009.
12. González RG, Hirsch JA, Lev MH, Schaefer PW, Schwamm LH. *Acute Ischemic Stroke, Imaging and Intervention.* Edisi ke-2. New York: Springer Heidelberg Dordrecht; 2011.
13. Soertidewi L, Misbach J. *Epidemiologi stroke.* Dalam: Soertidewi L, Jannis J, penyunting. *Stroke: Aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen.* Jakarta: Kelompok Studi stroke PERDOSSI; 2011.
14. Lotisna M, Aliah A, Aulina S. *Hubungan Suhu Badan Saat Masuk Rumah Sakit Dengan Beratnya Stroke Pada Fase Akut Di Beberapa Rumah Sakit Pendidikan Di Makasar (tesis): Universitas Hasanuddin;* 2000.
15. Wang ZD, Debra SR, Dennis JH, Garwacki, Joseph C, Milbrandt. Treating Acute Stroke Patients With Intravenous tPA: The OSF Stroke Network Experience. *Journal of American Heart Association.* 2000;31:77-81.
16. Elert, Glenn. "Temperature of a Healthy Human (Body Temperature)". *Journal of The American Heart Association.* 2005;32(3):273-8.
17. Jensen MB, Lyden P. *Stroke Scale: An Updates.* National Stroke Association. 2006; 16:1-7.
18. Boone M, Chillon JM, Garcia PY, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, dkk. NIHSS and Acute Complications after Anterior and Posterior Circulation Strokes. *Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management.*2012;8: 87-93.
19. Thanvi B, Treadwel S, Robinson T. Early Neurological Deterioration in Acute Ischaemic Stroke: Predictors, Mechanisms and Management. *Postgrad Med J.* 2008;84:412-7.
20. Greer MD, Funk ES, Reaven LN, Ouzounelli M, Uman CG. *Comprehensive Meta-Analysis Impact of Fever on Outcome in Patients With Stroke and Neurologic Injury.*

- Journal of American Heart Association. 2008;39:3029-35.
21. Castillo J, Leira R. Predictors of deteriorating cerebral infarct: role of inflammatory mechanisms. Would its early treatment be useful. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2001;11(1): 40-8.
 22. Zaremba J, Skrobański P, Losy J. Acute Ischaemic Stroke Increases the Erythrocyte Sedimentation Rate, which Correlates with Early Brain Damage. *Folia Morphol.* 2004;63:373-6.
 23. Lukovits T, Richard P, Goddeau Jr. Critical Care of Patients With Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke: Update on Recent Evidence and International Guidelines. *Journal of American College of Chest Physicians.* 2011; 139(3):694-700.
 24. Jordán J, Segura T, Brea D, Maria F, Galindo, Castillo J. Inflammation as Therapeutic Objective in Stroke. *Journal of Current Pharmaceutical.* 2008;14:3549-64
 25. Arslan G, Eser I, Khorshid L. Analysis of the Effect of Lying on the Ear on Body Temperature Measurement Using a Tympanic Thermometer. *JPMA.* 2011; 61:1065-8.