



www.theicph.com

M theicph2018@gmail.com

Participation fee :
1 day Rp. 1.100.000,-
2 days Rp. 1.300.000,-
Foreign : USD 150

Transfer payment via Apriya Pratiwi, Bank Mandiri KK UNS Branch, Account No. 138-00-1567627-8

Reog Ponorogo



THE 4th INTERNATIONAL CONFERENCE ON PUBLIC HEALTH 2018

CALL FOR PAPERS

THEME:

REACHING THE UNREACHED: IMPROVING POPULATION HEALTH IN THE RURAL AND REMOTE AREAS



Best Western Premier Hotel
Solo, Central Java, Indonesia

August 29-30 2018

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 1. Prof. Bettina Borisch (President, WFPHA) | 6. Prof. Ashir Ahmed (Japan) |
| 2. Prof. Amanda Howe (President, WONCA) | 7. Prof. Adrian Schoo (Australia) |
| 3. Prof. Jessica Gipson (USA) | 8. Prof. Adang Bachtiar (Indonesia) |
| 4. Prof. Sanjiv Kumar (India) | 9. Prof. Bhisma Murti (Indonesia) |
| 5. Prof. Wongsu Laohasiriwong (Thailand) | 10. Dr. Hanung Prasetya (Indonesia) |

Indexing and abstracting databases of ICPH proceedings:



Organizing institution:
Masters Program in Public Health,
Graduate School Universitas
Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

081 22 638 908 (Dr. Hanung Prasetya)
085 726 170 622 (Amalia Wiji Winarsih)
085 647 799 337 (Ganis Tyas Amartani)

Programs

Seminar
Workshop
Oral Presentation
Poster

IMMUNODEPRESSION AS A RISK FACTOR OF INFECTION IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE

Ken Wirastuti^{1,2)}

¹⁾Faculty of Medicine, Universitas Sultan Agung

²⁾Sultan Agung Islamic Hospital

ABSTRACT

Background: Immunodepression is an absence or deficient supply of the components of either humoral or cellular immunity, or both. Previous studies show that the central nervous system and the immune system interact in complex ways. Better insight into these interactions may be relevant to the treatment of patients with stroke and other forms of central nervous system injury. This study aimed to determine immunodepression as a risk factor of infection in patients with acute ischemic stroke.

Subjects and Method: This was a cohort study conducted in Sultan Agung Islamic Hospital, Semarang, Central Java. A sample of 89 patients with post-acute ischemic stroke who had been hospitalized for ≥ 5 days was selected for this study as the exposed group and non-stroke patients as non-exposed group. The dependent variable was immunodepression infection as indicated by high leucocytes, high neutrophils, low lymphocytes, low monocytes. The independent variable was post-acute ischemic stroke. The data were obtained from the medical record. The data were analyzed by a chi-square test with Risk Ratio (RR) as the measure of association.

Results: Post-acute ischemic stroke was associated with an increased risk of leucocytosis (RR= 3.95%; 95% CI= 1.59 to 3.27), neutrophilia (RR= 1.98; 95% CI= 1.69 to 12.63), lymphocytopenia (RR= 1.77; 95% CI= 1.51 to 1.98), monocytopenia (RR= 1.85%; 95% CI= 1.33 to 1.92).

Conclusion: Acute ischemic stroke increases the risk of infection due to immunodepression.

Keywords: acute ischemic stroke, immunodepression, infection

Correspondence:

Ken Wirastuti. Faculty of Medicine, Universitas Sultan Agung/ Sultan Agung Islamic Hospital. Email: ken.wirastuti@gmail.com. Mobile: 08122716132.

Pendahuluan

Komplikasi medis setelah stroke akut diyakini menjadi masalah penting dan berpotensi menghambat pemulihan optimal. Berdasarkan studi-studi sebelumnya, komplikasi medik terjadi berkisar 40-96% pasien dan banyak komplikasi yang sebenarnya bisa dicegah atau diobati. Sebagian besar (85%) pasien stroke berkembang komplikasi dimana infeksi merupakan komplikasi yang paling sering (23% - 65%) (Langhorne dkk., 2000). Infeksi post stroke akut dikaitkan dengan lama rawat di rumah sakit, biaya perawatan yang besar dan luaran yang buruk. Sebagian besar infeksi post stroke tersering adalah infeksi saluran pernafasan dan ke dua adalah infeksi traktus urinarius (Langhorne dkk., 2000; Chamorro, 2007) dan dihubungkan dengan peningkatan mortalitas. Pada studi observasional prospektif, sebagian besar infeksi post stroke terjadi dalam 3 hari setelah masuk rumah sakit (Urra dkk., 2009; Sarrafzadeh dkk., 2011).

Infeksi pasca-stroke umumnya dapat dijelaskan sebagai akibat dari defisit neurologis seperti gangguan refleksi proteksi, disfagia, imobilitas, kondisi nutrisi yang buruk dan kesadaran menurun, atau sebagai infeksi nosokomial/komplikasi terapi yang terkait dengan ventilasi mekanis atau kateter urin. Namun demikian tingginya insiden infeksi pasca stroke telah mendorong dugaan adanya kondisi lain yaitu immunodepresi yang diinduksi oleh stroke.

Peningkatan infeksi setelah stroke setidaknya sebagian disebabkan menurunnya respon imun yang dipicu oleh infark yang luas, karena system imun mempunyai komunikasi dua arah yang dihubungkan oleh aksis *Hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA). Hal ini disebut *stroke-induced immunodeficiency syndrome* (SIIS) yang diperantarai oleh aktivasi sistim saraf simpatis pasca stroke

(Chamorro A, 2007).

Semakin banyaknya bukti bahwa terjadi disregulasi respon imun setelah stroke menjadi faktor predisposisi penting terjadinya infeksi. Peran leukosit dalam mediasi immunodepresi juga penting. Neutrofil dan monosit akan menginfiltrasi otak pada fase akut stroke iskemik. Selama infeksi, monosit tetap menjadi kontributor utama terhadap respon bawaan dan sumber utama mediator proinflamasi. Bukti terbaru dari studi-studi klinis menunjukkan bahwa menurunnya respon imun seluler sistemik, termasuk cepatnya penurunan jumlah limfosit darah perifer dan deaktivasi fungsional monosit dan sel T-helper tipe 1 juga terjadi pada pasien stroke. Selain itu, tanda-tanda immunodepresi lebih menonjol pada pasien yang mengalami komplikasi infeksi (Kamel H, Iadecola C, 2012)

Perumusan Masalah

1. Apakah terdapat kondisi immunosupresi pada stroke akut?
2. Apakah immunosupresi sebagai faktor risiko terjadinya infeksi post stroke akut?

Urgensi Penelitian

Penelitian ini penting untuk mengetahui faktor risiko infeksi pada stroke iskemia akut sehingga dapat dimanfaatkan sebagai pedoman terapi pada pasien stroke.

Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji adanya kondisi immunosupresi setelah stroke sebagai faktor risiko infeksi pada stroke akut sehingga dapat dimanfaatkan sebagai pedoman terapi pada pasien stroke. Secara khusus penelitian ini bertujuan antara lain sebagai berikut :

- 1 Menjelaskan adanya interaksi brain-immun pada stroke.

2. Patogenesis infeksi post stroke.
 3. Di samping untuk kepentingan ilmu pengetahuan, pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme yang mendasari SIIS (Westendorp WF dkk., 2011). Untuk kepentingan terapi karena modulasi respon imun pasca stroke dapat dianggap sebagai target terapi dalam pengobatan stroke, yang akhirnya diharapkan dapat menurunkan secara bermakna morbiditas dan mortalitas akibat stroke.

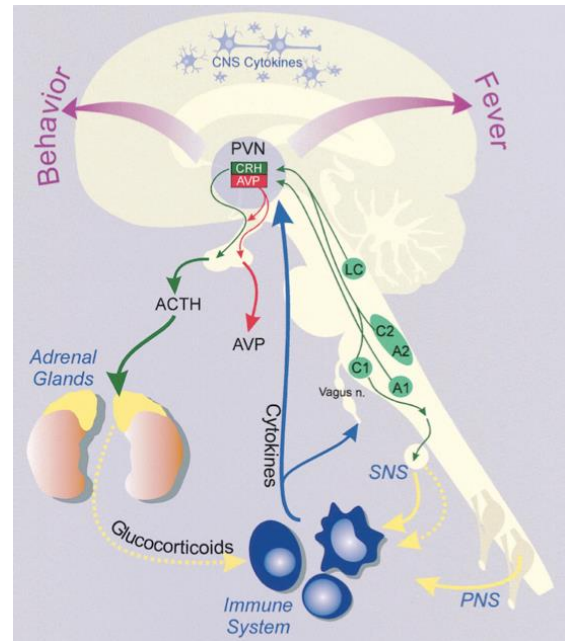
Tinjauan Pustaka
Interaksi sistem neurohumoral (brain-immune).

Stroke memiliki konsekuensi dramatis terhadap keseimbangan interaksi antara dua sistem yaitu sistem saraf dan sistem imun: inflamasi otak dan imunodepresi. Untuk itu diperlukan pemahaman yang lebih baik mengenai interaksi sistem *brain-immune* setelah iskemia serebri fokal. Cedera iskemik pada susunan saraf pusat akan merubah keseimbangan neuro-imun yang kemudian menyebabkan SIID (Dirnagl U, dkk., 2007).

Sistem saraf pusat dapat memodulasi aktivitas sistem imun melalui jalur kompleks humoral dan saraf yang meliputi aksis hipofisis hipotalamus adrenal (HPA), nervus vagus dan sistem saraf simpatik (gambar 1).

Aksis HPA merupakan bagian utama dari sistem neuroendokrin yang berfungsi penting dalam kesehatan dan penyakit serta memiliki elemen-elemen utama yang terletak di dalam nukleus paraventricular (PVN) dari hipotalamus, lobus anterior kelenjar hipofisis dan korteks kelenjar adrenal. Sitokin adalah molekul yang sangat penting sebagai alat atau media komunikasi antara otak dan sistem imun serta akan mengaktifkan saraf otonom dan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Sitokin berinteraksi dengan sistem saraf dengan berbagai cara.

Molekul-molekul ini diekspresikan dalam sistem saraf pusat dan berperan penting pada kematian sel dan kelangsungan hidup neuron. Selain itu, sitokin perifer dilepaskan dari sel-sel imun selama inflamasi dapat menstimulasi berbagai respon fisiologis, neuroendokrin dan perilaku dari susunan saraf pusat.



Gambar 1. Skema komunikasi antara sistem saraf sentral dan sistem imun. PNS, *Peripheral nervous system*; SNS, *sympathetic nervous system* (Stenberg EM., 1997).

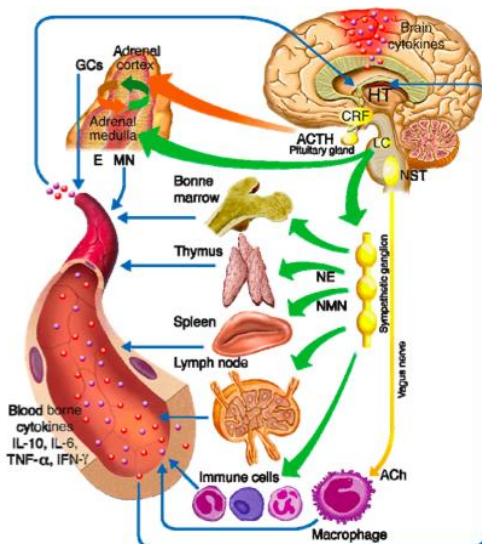
Sangatlah penting untuk membedakan antara efek kematian dan kelangsungan hidup sel neuron dari sitokin yang diekspresikan dalam otak dan efek sitokin perifer dalam menstimulasi fungsi otak. Pada gilirannya aktivasi ini akan meningkatkan respon katekolamin dan glukokortikoid yang memodulasi fungsi kekebalan tubuh. Sitokin perifer bertindak lebih seperti hormon, merangsang neuroendokrin dan jalur saraf lain, seperti aksis HPA dan hipotalamus-hipofisis-gonad dan respons sistem saraf

simpatik.

Sitokin perifer dapat menstimulasi sistem saraf pusat melalui beberapa jalan, termasuk secara langsung melintasi *Blood Brain Barrier* di area yang bocor/rusak, dengan merangsang *second messenger* (seperti NO dan prostaglandin) dan melalui nervus vagus. Selanjutnya, respon stres hormon sentral diaktifkan dan kaskade hormon dilepaskan, termasuk *corticotropin-releasing hormone* (CRH) dari hipotalamus, *hormon adrenocortikotropik* (ACTH) dari kelenjar hipofisis dan glukokortikoid dari kelenjar adrenal (Stenberg EM., 1997).

Sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL) -1 β , TNF- α , dan IL-6, disekresikan oleh sel-sel di berbagai jaringan dan organ termasuk otak dapat merangsang neuron khusus di PVN hipotalamus untuk mensintesis *corticotropin-releasing factor* (CRF). Setelah hipotalamus melepaskan CRH dan masuk ke dalam sistem darah hipofisis, CRF berinteraksi di dalam hipofisis anterior dengan reseptor pasangan protein G spesifik (*corticotrophin-releasing factor-F1*) memfasilitasi sekresi hormon adrenocorticotropin (ACTH). Selanjutnya ACTH menginduksi sekresi glukokortikoid dari *zona fasciculata* korteks adrenal yang selanjutnya akan menekan/membatasi produksi mediator pro-inflamasi berikutnya (termasuk IL-1 β , IL-11, IL-12, interferon- γ , TNF- α , kemokin (IL-8), dan prostaglandin dan NO) dalam suatu umpan balik negatif. Glucocorticoids juga meningkatkan pelepasan mediator anti-inflamasi seperti IL-4, IL-10 dan TGF- β (*transforming growth factor- β*). Awalnya ada anggapan bahwa glukokortikoid sebagian besar bersifat immunosupresif. Namun, penelitian-penelitian terbaru menunjukkan bahwa mereka lebih akurat dikategorikan sebagai immunomodulator, meskipun efeknya secara keseluruhan masih immunosupresif. Dengan

demikian, glukokortikoid tidak secara seragam menekan produksi semua sitokin, mereka selektif menekan beberapa sitokin, sementara menstimulasi produksi lain. Glukokortikoid menekan ekspresi molekul MHC II seperti HLA-DR pada antigen-presenting sel dan menghambat berbagai fungsi limfosit. Namun, glukokortikoid tidak hanya menekan tetapi juga meningkatkan reaksi imun. Hasil keseluruhan dari efek selektif glukokortikoid dalam menekan sitokin proinflamasi dan merangsang produksi sitokin antiinflamasi adalah untuk mendorong pergeseran respon imun dari TH1 menuju ke arah pola respon TH2. Organ limfoid primer dan sekunder (termasuk limpa, timus, sumsum tulang, dan kelenjar getah bening) diinervasi oleh serabut saraf simpatis noradrenalin (Chamorro, dkk., 2012). Komunikasi neural antara PVN dalam hipotalamus, pusat otonom seperti nukleus traktus solitari (NST) atau *locus coeruleus* (gambar 2) merangsang sistem saraf simpatik, yang juga memodulasi inflamasi.



Gambar 2. Skema hubungan antara sistem saraf pusat dan sistem imun (Chamorro A dkk., 2007).

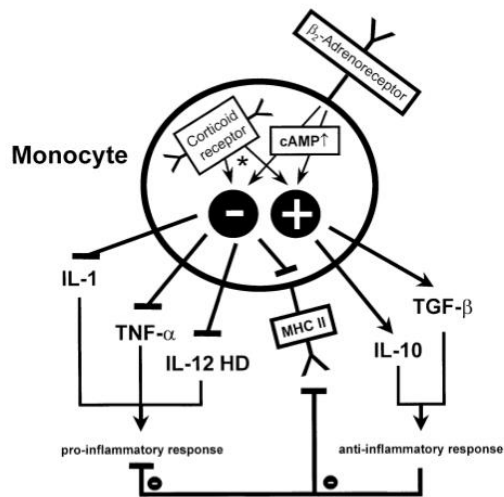
Penelitian yang dilakukan oleh Vogelgesang dkk (2008) telah berhasil menganalisis perubahan imunologi yang disebabkan oleh stroke pada manusia dan mengidentifikasi marker prognostik potensial yang memungkinkan menentukan seorang pasien rentan terhadap infeksi. Hasilnya didapatkan peningkatan kadar leukosit, peningkatan kadar monosit yang bertahan sampai seminggu setelah onset stroke, penurunan kadar limfosit yang terjadi pada 12 jam setelah serangan stroke, CD4 sel T, CD8 sel T, serta penurunan kadar HLA-DR pada kelompok stroke yang terinfeksi dibandingkan kontrol. Hasilnya mendukung hipotesis bahwa stroke menyebabkan immunosupresi pada manusia. Hilangnya CD4 T-limfosit yang persisten pada pasien yang terinfeksi menunjukkan bahwa defek fungsi sel T helper berkontribusi terhadap terjadinya immunosupresi yang ditimbulkan stroke. Temuan menunjukkan bahwa jumlah CD4 sel T yang rendah serta persentase limfosit yang rendah pada hari pertama setelah onset bisa menyebabkan kerentanan terhadap infeksi setelah iskemia otak. Hal ini menyimpulkan bahwa stroke menginduksi hilangnya sel T dengan cepat dari darah perifer dan CD4 T dapat digunakan sebagai marker infeksi pasca stroke yang mampu memberikan prediksi dini pasien stroke yang berisiko infeksi (Vogelgesang A dkk., 2008). Monosit, neutrofil, dan jumlah total leukosit juga meningkat sebelum infeksi. Pada pasien stroke iskemik akut, sebelum bukti terjadi infeksi, deaktivasi fungsional monosit dan sel T-helper tipe-1 terdeteksi. Hilangnya fungsi sel T-helper setelah stroke iskemik bertahan jika pasien kemudian berkembang komplikasi infeksi (Worthmann H dkk., 2010).

Pada pasien stroke iskemik akut, sebelum bukti terjadi infeksi, deaktivasi fungsional monosit dan sel T-helper tipe-1

terdeteksi. Hilangnya fungsi sel T-helper setelah stroke iskemik bertahan jika pasien kemudian berkembang komplikasi infeksi (Worthmann H dkk., 2010).

Monosit memainkan peran penting sebagai regulator homeostasis, *antigen-presenting cells* dan sel efektor pada infeksi, tumor dan perlukaan. Karenanya monosit memainkan peran penting dalam imunitas spesifik dan mencerminkan perubahan imunokompeten global. Ini diperlihatkan dengan depresi ekspresi HLA-DR pada monosit yang dihubungkan dengan deaktivasi fungsional monosit, menunjukkan defisiensi serius dari imun. Sebagai sel efektor, monosit/makrofag memiliki fungsi scavenger penting dan mampu memfagositosis dan membunuh mikroorganisme serta sel tumor. Di samping imunoregulator langsung (induksi IL-10 dalam monosit dan TNF- α), deaktivasi atau peralihan sel imun kepada aksi anti inflamasi bisa menjadi trigger jalur neuroimun. Monosit/makrofag mengekspresikan reseptor glucocorticoid dan β -Adrenoreceptors. Setelah mengikat glukokortikoid, reseptor glukokortikoid bergerak ke dalam nukleus dan berinteraksi dengan faktor transkripsi yang menyebabkan penghambatan produksi sitokin proinflamasi (misalnya, IL-1 β , TNF- α) dan penekanan ekspresi antigen MHC kelas II. Sedangkan reseptor adrenergic yang terletak pada permukaan sel, dibagi dua kelas yaitu α and β , dimana β lebih luas diekspresikan pada sel-sel imun. Katekolamin bertindak pada sel target mereka melalui ikatan dengan β -Adrenoreceptors permukaan sel. β -Adrenoreceptors secara intraseluler berpasangan dengan protein yang berikatan dengan GTP dari *adenylate cyclase complex*, meningkatkan kadar cAMP intrasel dan aktivasi protein kinase A pada stimulasi. Selanjutnya katekolamin atau obat-obat yang meningkatkan cAMP

mengurangi pelepasan $TNF-\alpha$ dan meningkatkan produksi IL-10 dalam monosit. (gambar 3). Akhirnya produksi sitokin oleh monosit/makrofag (IL-1 β , IL-6, $TNF-\alpha$) adalah penting dalam menstimulasi jalur *immune-inhibitory* susunan saraf pusat seperti aksis HPA dan system saraf simpatis..



Gambar 3. Regulasi fungsi monosit oleh glukokortikoid dan katekolamin (Woiciechowsky C, dkk., 1.999)

Selanjutnya terjadi mekanisme umpan balik yang kompleks dimana produk-produk dari monosit/makrofag pada susunan saraf pusat dan neurotransmitter dapat memodulasi fungsi monosit (Woiciechowsky C, dkk., 1.999)

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan studi kohort

Lokasi Penelitian

Pengambilan sampel darah manusia dilakukan di ruang Intalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Islam Sultan Agung, Semarang, sedangkan analisis terhadap

profil darah dilakukan di laboratorium patologi klinik Fakultas Kedokteran Unissula.

Variabel Penelitian

Variabel bebas : Status imun pasien, dibedakan atas penderita supresi imun dan non supresi imun, Skala data: Nominal
Variabel Terikat : status infeksi pasien yang ditentukan berdasarkan gambaran radiologi; analisis urin. skala : nominal

Sampel penelitian

Penderita stroke iskemik yang dirawat di RSI Sultan Agung dengan lama waktu lebih dari 5 hari selama periode Mei 2017-Oktober 2017. Teknik pengambilan sampel dilakukan dengan cara purposive sampling.

Tahapan Penelitian

1. Perijinan dan persiapan penelitian.^[1]Sebelum dimulai penelitian, semua prosedur penelitian diajukan terlebih dahulu kepada komisi etik untuk memperoleh persetujuan etik. Semua pasien/keluarga pasien terlebih dahulu diminta persetujuan tertulisnya di lembar inform consent. Pada lembar informed consent dijelaskan identitas sampel dan tujuan penelitian ini. Persetujuan pasien menjadi sampel penelitian dibuktikan dengan penandatanganan persetujuan pada lembar informed concent.

Penentuan stroke akut dan status infeksi pasien.^[1]Penentuan jenis stroke berdasarkan hasil penegakan diagnosis dokter spesialis penyakit saraf dan pemeriksaan CT scan. Status infeksi pasien ditentukan berdasarkan gambaran rontgen thorax dan urin rutin pasien.

Analisis status imunitas pasien.^[1] pengambilan sampel darah dari periferal blood mononuclear pada hari pertama perawatan. Darah yang diambil dan dibuat

apusan darah untuk analisis persentase monosit, limfosit dan netrofil dengan menggunakan metode diferensial counting. Hasil analisis ditentukan standar nilai normalnya untuk penentuan kriteria status imunitas pasien.

Analisis data

Data yang didapat selanjutnya dilakukan analisis univariat, bivariate dan multivariat untuk mendapatkan risk ratio (RR).

Hasil penelitian

Didapatkan 89 pasien stroke iskemia akut dan diobservasi kejadian infeksi post stroke akut sampai pasien keluar dari rumah sakit. Dari 89 sampel didapat 30 pasien (33,7%) dengan infeksi dan 59 pasien (66,3%) non infeksi. Data karakteristik sampel dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data karakteristik sampel

Variabel	I n= 30	NI n- 59	p
X Usia (tahun)	64,2	58,47	0.07
Sex laki	18 60%	37 62,7%	0.15
Mortalitas	11 36,7%	4 6,8%	0.05
X leukosit	17,66	9,15	0,000
X netrofil	83,14	65,97	0.04
X limfosit	12,67	28,1	0.000
X monosit	8,06	6,5	0,097

I= Infeksi; NI= Non Infeksi

Pada ujia univariat, karena uji beda parametrik tidak terpenuhi maka dilakukan uji non parametri Mann Whitney untuk mengetahui kebermaknaan perbedaan

kadar leukosit, netrofil, limfosit dan monosit antara kelompok infeksi dan non infeksi. Dari analisa univariat kadar ekosit dan sub tipenya menunjukkan leukositosis, peningkatan netrofil, monositosis dan limfositopenia merupakan prediktor atau marker yang bermakna untuk terjadinya infeksi pasca stroke iskemia akut (tabel 2). Penelitian membuktikan bahwa stroke iskemia menginduksi kondisi imunodepresi. Gabungan profil darah leukositosis, limfopenia, peningkatan netrofil dan monositosis (serta deaktivasi fungsi monosit) pada fase akut stroke dapat menjadi marker prediktor kuat dan independen untuk terjadinya infeksi segera setelah onset stroke iskemia.

Tabel 2. Nilai RR masing-masing marker infeksi.

No	Marker infeksi	RR	IK95%	p
1	Leukosit ↑	18,789	4,767– 74,068	0,000
2	Netrofil ↑	13,689	3,468– 54,035	0,000
3	Limfosit ↓	4,889	2,057– 11,618	0,000
4	Monosit ↑	2,665	1,566– 4,534	0,001

Pada penelitian ini didapatkan jumlah total monosit, netrofil dan leukosit meningkat sebelum terjadinya infeksi, sedangkan terjadi penurunan jumlah limfosit pada sebagian besar sampel yang berkembang infeksi. Penelitian ini juga menggarisbawahi adanya perubahan imunologi yang relevan seperti respon sitokin inflamasi yang berlebihan. Sitokin-sitokin ini bisa berasal dari sel-sel otak yang mengalami injuri atau dari organ-organ perifer termasuk sel leukosit, monosit dan netrofil dimana akan meningkat signifikan sebelum tanda-tanda klinis infeksi. Sistem saraf otonom, aksis HPA, organ limfoid, dan medula adrenal

menyediakan jalur untuk interaksi neuroimmunologi. Pada penelitian eksperimen dijelaskan timbulnya imunodepresi lebih kepada deaktivasi fungsi monositnya meski jumlah monosit normal. Monosit memainkan peran penting sebagai regulator homeostasis, *antigen-presenting cells* dan sel efektor pada infeksi, tumor dan perlukaan. Karenanya monosit juga sangat berperan dalam imunitas spesifik dan mencerminkan perubahan imunokompeten global. Ini diperlihatkan dengan depresi ekspresi HLA-DR pada monosit yang dihubungkan dengan deaktivasi fungsional monosit, menunjukkan defisiensi serius dari imun (Brea D, dkk., 2009).

Sebagian besar pasien dengan *stroke induced-infection*, infeksi terjadi rata-rata pada hari ke3 perawatan. Infeksi yang paling sering adalah bronchopneumonia 60% dan infeksi saluran kemih 33,3% dan 6,7% sisanya infeksi lainnya seperti phlebitis dan selulitis. Infeksi lebih banyak ditemukan pada pasien usia tua (> 75 tahun) disertai dengan tingkat keparahan stroke yang berat.

Adanya disfagia dihubungkan dengan peningkatan risiko komplikasi pneumonia. Terjadinya disfagia juga bergantung pada lokasi lesi. Lesi kortikal yang melibatkan girus presentralis yang akan menyebabkan gangguan kontralateral pada wajah, bibir dan motorik lidah serta peristaltik faring. Lesi batang otak, meskipun lebih jarang daripada lesi kortikal namun mengakibatkan gangguan menelan yang lebih luas dan berat. Insidens infeksi saluran kemih pasca stroke bervariasi 3% - 44%. Beberapa faktor yang bermakna meningkatkan risiko infeksi saluran kemih meliputi usia tua, jenis kelamin wanita dan kateter urin. Infeksi saluran kemih umumnya terjadi setelah 48 jam setelah masuk rumah sakit (Poisson SN, dkk., 2010). Namun demikian faktor-faktor risiko tersebut tidak cukup

menjelaskan mekanisme penyakit. Ada mekanisme lain yang terlibat yaitu imunodepresi yang diinduksi stroke. Komplikasi infeksi post stroke bisa berlanjut kepada sepsis berat yang menjadi penyebab umum kematian pada pasien stroke. Kematian bisa juga disebabkan syok septik dan kegagalan multi organ.

Analisa multivariat dilanjutkan untuk mengetahui setiap kemungkinan interaksi di antara faktor prediktor infeksi yang bermakna (tabel 3).

Tabel 3.

Model	RR	CI 95%	p
A	5,344	(0,484-67,299)	0,017
B	1,862	(0,880-3,938)	0,065
C	2,000	(0,890-4,482)	0,070
D	2,143	(0,988-4,647)	0,016

Model A: leukosit ↑ + netrofil ↑; Model B: leukosit ↑ + limfosit ↓; Model C: Netrofil ↑ + limfosit ↓; Model D: leukosit ↑ + netrofil ↑ + limfosit ↓

Didapatkan hasil statistik interaksi model A dan D menunjukkan adanya peningkatan jumlah lekosit, netrofil dan penurunan jumlah limfosit akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi pasca stroke iskemia akut. Stroke iskemik akut akan memicu kaskade inflamasi yang menyebabkan cedera parenkim otak dan proses ini berlangsung selama beberapa hari. Dari berbagai jenis leukosit, neutrofil adalah yang pertama berinfiltrasi ke dalam otak iskemik (30 menit sampai beberapa jam setelah iskemia otak fokal) dan mencapai puncak pada hari ke 3, kemudian menurun sampai 7-15 hari setelah iskemia otak. Perekrutan limfosit ke dalam otak terjadi dalam tahap lanjut dari cedera otak iskemik. Sel T banyak berinfiltrasi ke zona perbatasan di sekitar infark pada hari ke 3 dan jumlah infiltrasi sel T terus meningkat antara hari ke 3 dan ke 7 (Jin R, dkk., 2010).

Komplikasi infeksi pasca-stroke memberi kontribusi kematian sebesar 20%

pada penderita stroke dimana pneumonia dan Infeksi saluran kencing yang paling sering terjadi. Dalam suatu penelitian meta-analisis dilaporkan bahwa dari semua pasien stroke dengan infeksi, 48% meninggal vs 18% dari pasien stroke tanpa infeksi (OR 2,08, 95% CI 1,63-2,67). Mortalitas juga lebih tinggi pada pasien dengan pneumonia (26% vs 5%, OR 5,58, 95% CI 4,76, 6,55). Pneumonia dihubungkan dengan risiko kematian (OR 3,62). Sedangkan kematian pada pasien dengan infeksi saluran kemih adalah 12% vs 10% (OR 1,12, 95% CI 0,76, 1,66) (Westendorp WF, dkk., 2011).

Dalam penelitian-penelitian terdahulu mendapatkan hasil bahwa lekosit, procalcitonin dan CRP (*C-Reactive Protein*) pada saat masuk rumah sakit sebagai prediktor kuat terhadap terjadinya infeksi terutama pneumonia dan ISK pada fase akut stroke. Perubahan biomarker darah tersebut dilandasi bahwa infeksi pasca stroke dimediasi oleh perubahan pada sistem neuroendokrin (Fluri F, dkk., 2012). Gabungan dari biomarker tersebut akan meningkatkan akurasi dalam memprediksi pasien-pasien stroke yang berkembang komplikasi infeksi.

Volume stroke merupakan faktor risiko independen terhadap infeksi post stroke, menunjukkan bahwa keadaan immunodepresi setelah stroke lebih jelas pada stroke dengan defisit klinis neurologi yang berat atau dengan ukuran infark yang luas (Harms H, dkk., 2011). Volume infark dapat memprediksi terjadinya infeksi post stroke yang dikaitkan dengan limfositopenia dan deaktivasi monosit. Volume infark adalah faktor utama yang terkait dengan limfositopenia, jumlah sel NK dalam darah berkurang setelah stroke, menurunnya jumlah sel T helper, ekspresi HLA-DR monosit dan produksi *tumor necrosis factor-alfa* monosit in vitro dan meningkatnya monosit dikaitkan dengan infeksi (Hug A, dkk., 2009).

Kesimpulan

Terjadinya infeksi setelah stroke akut berhubungan dengan imunitas bawaan dan imunitas adaptif yang berperan penting setelah iskemia serebri, menunjukkan bahwa infeksi juga dapat dijelaskan dengan mekanisme imunologi. Terjadinya infeksi post-stroke menunjukkan bahwa stroke iskemia menginduksi kondisi immunodepresi. Gabungan profil darah lekositosis, limfopenia dan peningkatan neutrofil dan monosit (serta deaktivasi fungsi monosit) pada fase akut stroke dapat menjadi prediktor kuat dan independen untuk terjadinya infeksi segera setelah onset stroke iskemia. Harapannya, pemahaman yang lebih baik dari interaksi yang kompleks antara sistem saraf pusat dan sistem kekebalan dapat menghasilkan terapi stroke yang lebih efektif di masa depan. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar pedoman kapan waktu yang tepat untuk memulai pemberian antibiotik.

Referensi

- Brea D, Sobrino T, Ramos-Cabrera P, Castillo J. Inflammatory and Neuroimmunomodulatory Changes in Acute Cerebral Ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2009.
- Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection After Acute Ischemic Stroke: A Manifestation of Brain-Induced Immunodepression. *Stroke* 2007;38:1097-1103.
- Chamorro A, Meisel A, Planas AM, Urra X, Van de Beek D, Veltkamp R. The Immunology of Acute Stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2012.
- Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, Prass K, Meisel A. Stroke-Induced Immunodepression: Experimental Evidence and Clinical Relevance. *Stroke* 2007;38:770-773.

- Fluri F, Morgenthaler NG, Mueller B, Christ-Crain M, Katan M. Copeptin, Procalcitonin and Routine Inflammatory Markers—Predictors of Infection after Stroke. *PLOS ONE* 2012.
- Harms H, Reimnitz P, Bohner G, Werich T, Klingebiel R, Meisel C, Meisel A. Influence of Stroke Localization on Autonomic Activation, Immunodepression, and Post-Stroke Infection. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:552-560.
- Hug A, Dalpke A, Wiczorek N, Giese T, Lorenz A, Auffarth G, Liesz A, Veltkamp R. Infarct Volume is a Major Determiner of Post-Stroke Immune Cell Function and Susceptibility to Infection. *Stroke* 2009.
- Jin R, Yang G, Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *Journal of Leukocyte Biology* 2010.
- Kamel H, Iadecola C. Brain-Immune Interactions and Ischemic Stroke. *Arch Neurol* 2012;69:576-581.
- Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G. Medical Complications After Stroke: A Multicenter Study. *Stroke* 2000;31:1223-1229.
- Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary Tract Infections Complicating Stroke. Mechanism, Consequences, and Possible Solution. *Stroke* 2010;41:180-184.
- Sarrafzadeh A, Schlenk F, Meisel A, Dreier J, Vajkoczy P, Meisel C. Immunodepression After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2011;42:53-58.
- Stenberg EM. Cytokine and the Brain. *The Journal of Clinical Investigation* 1997;11:2641-2647.
- Urta X, Cervera A, Obach V, Climent N, Planas AM, Chamorro A. Monocytes Are Major Players in the Prognosis and Risk of Infection After Acute Stroke. *Stroke* 2009;40:1262-1268.
- Vogelgesang A, Grunwald U, Langner S, Jack R, Broker BM, Kessler C, Dressel A. Analysis of Lymphocyte Subsets in Patients With Stroke and Their Influence on Infection After Stroke. *Stroke* 2008.
- Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, Van de Beek D. Post-Stroke Infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2011;11:110.
- Woiciechowsky C, Schöning B, Lanksch WR, Volk HD, Döcke WD. Mechanisms of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. *J. Mol. Med.* 1999;77:769–780.
- Worthmann H, Tryc AB, Golbecker A, Ma YT, Tountopoulou A, Lichtinghagen R, Weissenborn K. Linking Infection and Inflammation in Acute Ischemic Stroke. *Ann N.Y. Acad. Sci* 2010;1207:116-122.