

RESEARCH ARTICLE

KORELASI KADAR C-REACTIVE PROTEIN DENGAN KELUARAN KLINIS PADA PENDERITA STROKE PERDARAHAN INTRASEREBRAL

CORRELATION OF C-REACTIVE PROTEIN LEVELS WITH CLINICAL OUTCOME INTRACEREBRAL HEMORRHAGE STROKE PATIENTS

Catur Ari Setianto*, Hari Purnomo*, Eko Arisetijono Marhaendraputro*, Widodo Mardi Santoso*

*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2015.001.01.5> • MNJ.2015;1(1):23-27
• Received 15 January 2014 • Reviewed 15 March 2014 • Accepted 15 June 2014

ABSTRAK

Latar belakang. Peningkatan kadar penanda faktor inflamasi setelah awitan stroke PIS mampu memprediksi keluaran klinis pada penderita Stroke Perdarahan Intracerebral PIS. Hingga saat ini, peran C-Reactive Protein (CRP) sebagai penentu prognosis pada stroke PIS masih belum jelas.

Tujuan. Mengetahui hubungan antara kadar CRP terhadap keluaran klinis yang diukur dengan skala Indeks Barthel.

Metode. Studi observasional dengan rancangan kohort prospektif pada penderita stroke PIS di RS Dr. Saiful Anwar Malang mulai Februari 2014 hingga April 2014.

Hasil. Terdapat korelasi bermakna ($p=0,05$, $r=0,613$) antara kadar CRP dengan keluaran klinis yang buruk penderita stroke PIS yang diukur dengan skala Indeks Barthel.

Simpulan. Peningkatan kadar CRP dapat memprediksi keluaran klinis buruk pada penderita stroke PIS yang diukur dengan skala Indeks Barthel.

Kata kunci: Stroke Perdarahan Intracerebral, C-Reactive Protein, Indeks Barthel

ABSTRACT

Background. Increased levels of markers of inflammatory factors after hemorrhage stroke was able to predict poor clinical outcome. Until now, the role of C Reactive Protein (CRP) in the local inflammatory response and clinical determinants output remains unclear.

Objective. To investigate the correlation of CRP level with poor clinical outcome as measured by Barthel Index.

Methods. This study was an observational cohort prospective study performed on haemorrhage stroke patients in Saiful Anwar General Hospital in Februari 2014 until April 2014.

Results. There was significant correlation ($p=0,01$, $r=0,613$) between CRP levels to poor clinical outcome measured by Barthel Index.

Conclusion. C Reactive Protein levels could predict poor clinical outcome as measured by Barthel Index in intracerebral hemorrhage patients.

Keywords: Intracerebral Haemorrhage stroke, C-Reactive Protein, Barthel Index

Korespondensi: drcaturarisetianto@gmail.com

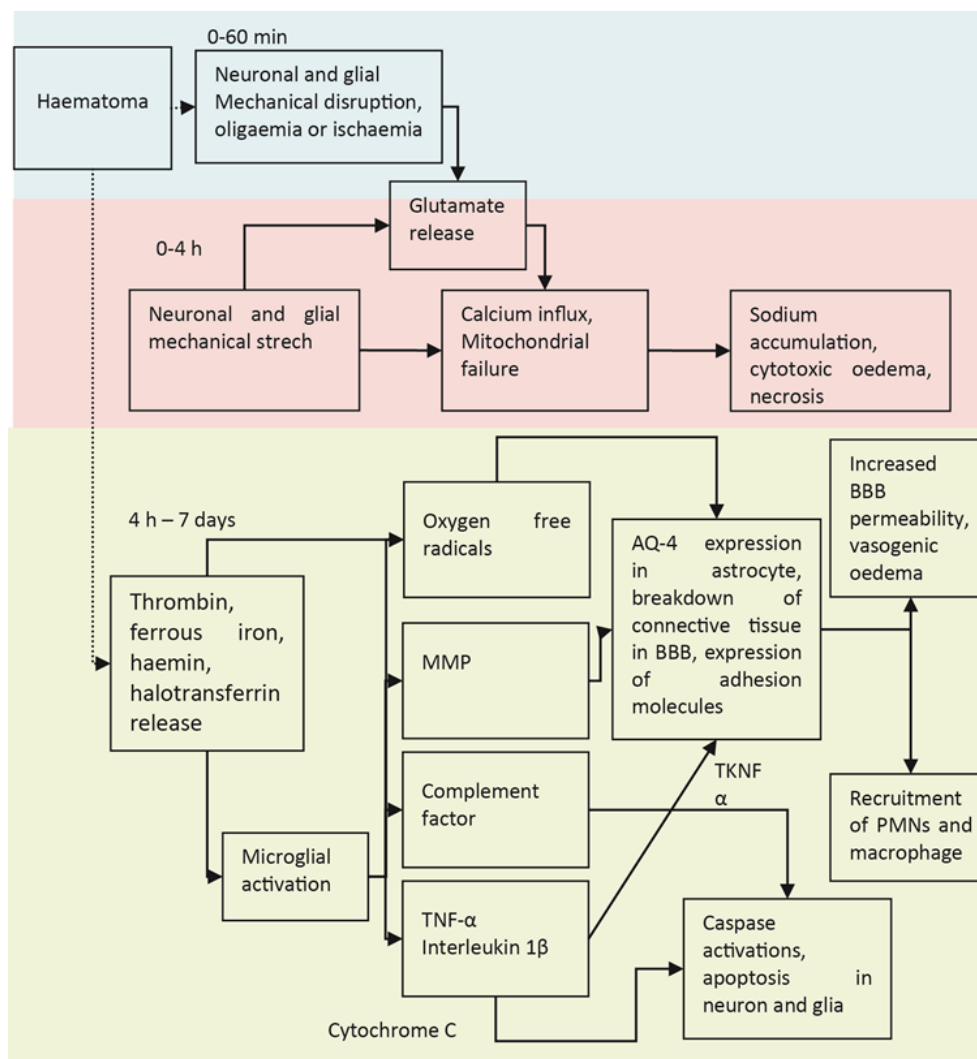
PENDAHULUAN

Stroke merupakan masalah kesehatan global. Perdarahan intraserebral merupakan 10-15% dari keseluruhan kasus stroke dan menimbulkan angka kematian yang paling tinggi dimana hanya 38% dari penderita yang mengalaminya dapat bertahan melewati tahun pertama.¹ Penelitian klinis menunjukkan keterlibatan proses inflamasi dalam kerusakan otak yang terjadi setelah stroke perdarahan intraserebral (PIS). Respon inflamasi yang terjadi akan mengakibatkan pelepasan mediator inflamasi, aktivasi protease, mikroglia dan astrosit, perusakan sawar darah-otak, dan kemudian perbaikan jaringan.²

Peningkatan kadar penanda faktor inflamasi setelah awitan stroke PIS mampu memprediksi keluaran

klinis yang buruk, perluasan daerah perihematoma pada edema otak, penurunan status neurologi yang cepat, dan perluasan lokasi PIS. Salah satu penanda faktor inflamasi yang saat ini paling menjanjikan adalah molekul *C-Reactive Protein* (CRP), yang terbukti mampu memperkirakan prognosis pada stroke iskemik. Sayangnya, peran CRP pada respon inflamasi lokal setelah stroke PIS dan sebagai penentu keluaran klinis masih belum dibahas secara menyeluruh.³ Penelitian menunjukkan bahwa CRP mampu meningkatkan prediksi tingkat mortalitas penderita stroke PIS yang dinilai dari skor *Intracerebral Haemorrhage* (ICH skor).⁴

Kerusakan sel otak setelah stroke PIS dapat dibagi menjadi 3 fase sebagai berikut (Gambar 1).⁵



Gambar 1. Proses Kerusakan Sel Otak Pada Stroke PIS¹

Penderita dengan stroke PIS akan terbatas dalam melaksanakan aktifitas kegiatan sehari-hari. Skala

Indeks Barthel merupakan suatu sistem penilaian untuk mengukur kemampuan penderita terhadap

10 aktifitas yang biasa dikerjakan sehari-hari. Hingga saat ini skala Indeks Barthel merupakan skala yang terpercaya untuk mengukur tingkat kecacatan penderita stroke. Keluaran klinis yang baik didapatkan bila nilai Indeks Barthel ≥ 45 -100 sedangkan keluaran klinis yang buruk bila nilai Indeks Barthel < 45 .¹¹

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan antara peningkatan kadar CRP dengan keluaran klinis penderita stroke PIS yang diukur dengan skala Indeks Barthel.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di Rawat Inap Penyakit Saraf dan Unit Stroke RS Dr. Saiful Anwar, Malang waktu penelitian dilakukan pada bulan Februari-April 2014 secara kohort porspektif. Subyek diambil secara konsekutif terhadap penderita perdarahan intraserebral yang telah dilakukan pemeriksaan CT scan kepala sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, sehingga memenuhi jumlah sampel. Subyek diminta mengisi kuesioner, kemudian dilakukan anamnesis, pemeriksaan neurologis, penilaian derajat keparahan dilakukan dengan skala *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS) pada saat awal dan akhir perawatan pada kelompok subyek penelitian yang hidup, lokasi perdarahan terbagi menurut daerah serebelum, lobat, pons, talamus dan lain-lain (basal ganglia, kapsula eksterna, kapsula interna), adanya gambaran hidrosefalus atau tidak dan pencatatan faktor risiko vaskular. Subyek juga diambil darah vena sebanyak 2 cc untuk pemeriksaan kadar CRP dengan menggunakan metode *high sensitivity* (hs) di Laboratorium sentral RS Dr. Saiful Anwar, Malang. Penilaian Indeks Barthel dilakukan di Unit Rawat Jalan Penyakit Saraf.

Kriteria inklusi adalah penderita stroke perdarahan intraserebral akut dengan awitan maksimal 24 jam dari onset, CT scan kepala menunjukkan perdarahan berupa gambaran hiperdense, serta ada persetujuan penderita/keluarga penderita dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah penderita dengan tanda infeksi saat rawat inap dan adanya riwayat penyakit keganasan, adanya riwayat penggunaan obat golongan statin, aspirlet dan fibrat.

Besar sampel dihitung menggunakan rumus besar sampel penelitian kohort dengan perkiraan probabilitas *outcome* (meninggal) pada populasi

pertama sebesar 63,3% dan pada populasi kedua sebesar 40% serta nilai distribusi normal baku pada α dan β tertentu sebesar 1,282, dan 0,840 maka besar sampel adalah 41 responden. Data yang telah terkumpul melalui pengisian kuesioner kemudian diproses lebih lanjut ke dalam komputer dengan sistem *coding* dan ditabulasi dan selanjutnya dimasukkan kedalam komputer menggunakan program SPSS versi 17.

Analisis data dimulai dengan uji komparatif terhadap data NIHSS awal dan akhir perawatan dengan menggunakan uji T berpasangan bila distribusi data normal atau uji Wilcoxon bila distribusi data tidak normal. Uji *Shapiro-Wilk* digunakan untuk mengetahui suatu data berdistribusi normal atau tidak, selanjutnya uji hipotesis yang digunakan untuk korelasi antara kadar CRP dengan keluaran klinis yang diukur dengan Indeks Barthel menggunakan uji korelasi Pearson bila distribusi data normal dan uji korelasi Spearman bila distribusi data tidak normal. Uji korelasi ini digunakan untuk mengetahui koefisien korelasi antara kadar CRP dengan keluaran klinis yang diukur dengan Indeks Barthel. Hasil uji bermakna jika nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan pada bulan Februari sampai April 2014 di Instalasi Rawat Inap Penyakit Saraf dan Unit Stroke RS dr. Saiful Anwar, Malang terhadap 41 responden dengan gambaran karakteristik pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subyek menurut Faktor Demografis (n=41)

Variabel	n(%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	18(43,9%)
Perempuan	23(56,1%)
Faktor Risiko Vaskular	
Hipertensi	32 (78%)
Hipertensi & dislipidemia	5 (12,2%)
Hipertensi & DM	4 (9,8%)
Lokasi Perdarahan	
Serebelum	1 (2,4%)
Lobar	9 (22%)
Pons	7 (17,1%)
Talamus	9 (22%)
Lain-lain	15 (36,6%)
Hidrosefalus	
Ya	33 (80,5%)
Tidak	8 (19,5%)

Penelitian ini dilakukan pada responden dengan rerata usia $55,79 \pm 9,54$ tahun dan riwayat penyakit terbanyak adalah hipertensi.

Uji normalitas pada variabel CRP dan nilai skala Indeks Barthel menggunakan uji normalitas Shapiro Wilk menunjukkan bahwa distribusi data kadar CRP

berdistribusi tidak normal sedangkan variabel Indeks Barthel berdistribusi normal sehingga dilakukan uji korelasi Spearman dan didapatkan korelasi bermakna ($p=0,05$) dan nilai koefisien korelasi sedang ($r=-0,533$).

Tabel 2. Karakteristik Subyek menurut Keluaran Klinis yang diukur dengan Indeks Barthel

Karakteristik	Keluaran Klinis	Mean $\pm$ Standar Deviasi	Minimum-Maksimum
Usia (th)	Baik	53,38 $\pm$ 8,65	42-66
	Buruk	59,00 $\pm$ 10,50	48-76
	Total	55,79 $\pm$ 9,54	42-76
C-Reactive Protein (mg/dL)	Baik	0,17 $\pm$ 0,01	0,15-0,20
	Buruk	0,73 $\pm$ 0,45	0,16-1,30
	Total	0,41 $\pm$ 0,40	0,15-1,30
Skala NIHSS awal	Baik	9,13 $\pm$ 3,27	4-13
	Buruk	10,67 $\pm$ 2,16	8-13
	Total	9,79 $\pm$ 2,86	4-13
Skala NIHSS akhir	Baik	6,75 $\pm$ 2,71	3-10
	Buruk	9,33 $\pm$ 2,65	6-12
	Total	7,86 $\pm$ 2,90	3-12
Volume Darah (cc)	Baik	15,31 $\pm$ 10,01	1-37
	Buruk	31,73 $\pm$ 14,10	10,2-50
	Total	22,35 $\pm$ 14,19	1-50

Pada penelitian ini, keluaran klinis terbagi menjadi 2 kategori yaitu baik dan buruk. Penilaian Indeks Barthel dilakukan pada subyek penelitian yang hidup pada akhir masa perawatan dan dilakukan di Unit Rawat Jalan Penyakit Saraf RS Dr. Saiful Anwar terhadap 14 subyek dengan gambaran karakteristik pada tabel 2.

Dari tabel 2 didapatkan karakteristik subyek penelitian. Karakteristik rerata usia subyek dengan keluaran klinis baik selama penelitian adalah $53,38 \pm 8,65$. Rerata usia subyek penelitian dengan keluaran klinis buruk selama penelitian adalah $59,00 \pm 10,50$. Karakteristik rerata kadar CRP subyek penelitian dengan keluaran klinis baik selama penelitian adalah $0,17 \pm 0,01$. Rerata kadar CRP subyek penelitian dengan keluaran klinis buruk selama penelitian adalah $0,73 \pm 0,45$.

Uji normalitas pada variabel kadar CRP dan keluaran klinis yang diukur berdasar Indeks Barthel dengan menggunakan uji normalitas Shapiro Wilk menunjukkan bahwa distribusi data variabel tersebut tidak normal, sehingga dilakukan uji korelasi Spearman dengan nilai koefisien korelasi

kuat dan terdapat korelasi bermakna ($p=0,001$ dan $r=0,6$).

DISKUSI

Pada penelitian ini melibatkan 41 subyek penelitian terdiri dari 23 subyek wanita (56,1%) dan 18 subyek pria (43,9%). Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan pria mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita stroke perdarahan dibanding wanita khususnya pada lokasi perdarahan yang dalam.¹²

Pada penelitian kami didapatkan jumlah subyek wanita yang lebih tinggi dibandingkan pria yang kemungkinan disebabkan oleh jumlah subyek yang masuk ke rumah sakit lebih banyak wanita dibanding pria.

Hipertensi merupakan faktor risiko yang paling banyak (78%). Pada penelitian sebelumnya, hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk lokasi perdarahan di hemisfer yang dalam serta batang otak, sedangkan dislipidemia dan diabetes mellitus sendiri meningkatkan risiko stroke PIS.¹²

Pada korelasi antara kadar CRP dengan keluaran klinis yang diukur dengan skala Indeks Barthel menunjukkan koefisien korelasi yang kuat ($r=0,613$) dengan nilai signifikansi ($p=0,001$) sehingga semakin besar kadar CRP akan semakin menurunkan prognosis dalam melakukan 10 aktifitas hidup sehari-hari yang diukur dengan skala Indeks Barthel pada penderita stroke PIS. Hasil ini menunjukkan kemiripan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa penderita stroke PIS mempunyai prognosis buruk bila nilai skalanya kurang dari 45 dibandingkan yang mempunyai nilai 45-100.¹¹

Pada korelasi antara kadar CRP dengan keluaran klinis yang diukur dengan skala Indeks Barthel menunjukkan koefisien korelasi yang kuat ($r=0,613$) dengan nilai signifikansi ($p=0,001$) sehingga semakin besar kadar CRP akan semakin menurunkan prognosis dalam melakukan 10 aktifitas hidup sehari-hari yang diukur dengan skala Indeks Barthel pada penderita.

Penelitian ini sama dengan penelitian sebelumnya yang mengatakan ada korelasi kuat antara kadar CRP dengan keluaran klinis pasien artinya ada proses inflamasi yang rumit dan berkelanjutan yang menurunkan progresifitas kerusakan neuron pasca terbentuknya hematoma pada serangan stroke perdarahan.⁸

Penelitian ini mempunyai beberapa keterbatasan, yaitu jumlah subyek yang kecil, penilaian skala Indeks Barthel tidak dilakukan secara serial (3 bulan, 6 bulan dan 1 tahun) sehingga tidak mampu menunjukkan perkembangan skala Indeks Barthel secara periodik, penilaian skala Indeks Barthel dilakukan oleh satu orang (peneliti utama), sehingga tingkat subyektifitasnya tinggi.

SIMPULAN

Terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar CRP dengan menurunnya kemampuan melakukan 10 aktifitas hidup sehari-hari setelah stroke PIS yang diukur dengan skala Indeks Barthel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Qureshi IA, Tuhir S, Broderick JP, Batjer H, Hondo H, Hanley FP. *Spontaneous intracerebral hemorrhage*. The New England Journal of Medicine. 2001; 19: 1450-1460.
2. Wang J, Tsirka SE. *Contribution of extracellular proteolysis and microglia to intracerebral hemorrhage*. Neu. Crit. Care. 2005; 3: 77-85.
3. Godoy DA, Pinero G, Di Napoli M. *Predicting Mortality in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Can Modification to Original Score Improve the Prediction?*. Stroke. 2006; 37:1038-1044.
4. Di Napoli M, Elkind SVM, Godoy AD. *Role of C-reactive protein in Cerebrovascular disease: a critical review*. Expert Rev.Cardiovasc.Ther. 2011; 9(12): 1565-1584.
5. Huang FP. *Brain edema After experimental Intracerebral Hemorrhage: role of Hemoglobin Degradation Product*. J Neurosurg. 2002; 96:287-293.
6. Inaji M et al. *Chronological changes of perihematoma edema of human intracerebral hematoma* Acta Neurochir Suppl. 2003; 86:445-48.
7. Kenneth R et al. *Heme and Iron Metabolism: Role in Cerebral Hemorrhage Review Article* Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2003; 23:629-652.
8. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW et al. *Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women. The Framingham Heart Study* Artheroscler. Thromb. Vasc.Biol. 2002; 22(10):1662-1667.
9. Masada T. *Overexpression of Intracerebral Hemorrhage and Thrombin*. Acta Neurochir. 2003; 86:463-467.
10. Di Napoli M, Godoy DA, Campi V et al. *C-reactive protein in intracerebral hemorrhage: time, course, tissue location, and prognosis*. Neurology. 2012; 79:690-699.
11. Uyttenboogart M. *Optimizing Cutoff Scores for the Barthel Index and the Modified Rankin Scale for Defining Outcome in Acute Stroke Trials*. Stroke. 2005; 36:1984-1987.
12. Flaherty LM, Woo D, Haverbusch M et al. *Potential Applicability of Recombinant Factor VIIIa for Intracerebral Hemorrhage*. Stroke. 2005;36:2660-2664.