

HUBUNGAN PERDARAHAN GASTROINTESTINAL DENGAN LUARAN PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

ASSOCIATION BETWEEN GASTROINTESTINAL BLEEDING WITH CLINICAL OUTCOME ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENT

Rico Defryantho,* Lisda Amalia,* Ahmad Rizal,** Suryani Gunadharna,* Siti Aminah,* Nushrotul Lailiyya*

ABSTRACT

Introduction: Gastrointestinal bleeding associated by the delay in the administration of antiplatelet and anticoagulant, thus affected the clinical outcome and patient treatment.

Aims: To find the association between gastrointestinal bleeding and clinical outcome in acute ischemic stroke patient.

Methods: This study was a prospective observational, conducted at Hasan Sadikin Hospital Bandung in November 2017 to February 2018. Acute ischemic stroke patients that fulfill the inclusion and exclusion criteria were observed while being treated in the ward and the survival rate and length of stay were studied. This study used univariate, bivariate, multivariate, and stratification analysis.

Results: In the study period, 100 acute ischemic stroke patients were found and 24 patients had gastrointestinal bleeding. A history of previous peptic ulcer/gastrointestinal bleeding was found in patient with gastrointestinal bleeding (20.8%). Median NIHSS score was higher (16 vs 7) and GCS score was lower (12 vs 15) in patients with bleeding. Multivariate analysis showed that gastrointestinal bleeding were significantly associated with survival and length of stay. The analysis of stratification showed subjects with infections who later experienced gastrointestinal bleeding had a lower risk of death and length of stay than subjects without infection who experienced gastrointestinal bleeding (1.7 vs 22.5 times and 1.5 vs 2 times).

Discussion: Ischemic stroke with gastrointestinal bleeding had higher mortality and length of stay than without gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke patient.

Keyword: Acute ischemic stroke, gastrointestinal bleeding, length of stay, mortality

ABSTRAK

Pendahuluan: Perdarahan gastrointestinal berhubungan dengan penundaan terapi antiplatelet atau antikoagulan, sehingga berpengaruh terhadap luaran dan tata laksana pasien.

Tujuan: Mengetahui hubungan perdarahan gastrointestinal dengan luaran pasien stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian prospektif observasional terhadap pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung pada bulan November 2017 hingga Februari 2018. Pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diobservasi selama perawatan untuk mengetahui *survival* dan lama perawatan di rumah sakit. Analisis statistik yang digunakan adalah univariat, bivariat, multivariat, dan stratifikasi.

Hasil: Selama periode penelitian didapatkan 100 subjek stroke iskemik akut dengan 24 subjek mengalami perdarahan gastrointestinal. Riwayat ulkus peptikum/perdarahan gastrointestinal sebelumnya sebanyak 20,8% pada perdarahan gastrointestinal. Median skor NIHSS lebih tinggi (16 vs 7) dan skor GCS lebih rendah (12 vs 15) pada perdarahan. Analisis multivariat didapatkan perdarahan gastrointestinal memiliki hubungan signifikan dengan *survival* dan lama perawatan. Berdasarkan analisis stratifikasi subjek dengan infeksi yang kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko mortalitas dan lama perawatan lebih rendah dibandingkan subjek tanpa infeksi kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal (1,7 vs 22,5 kali dan 1,5 vs 2 kali).

Diskusi: Stroke iskemik akut yang mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko mortalitas dan lama perawatan lebih tinggi dibandingkan tanpa perdarahan gastrointestinal.

Kata kunci: Lama perawatan, mortalitas, perdarahan gastrointestinal, stroke iskemik akut

*Departemen Neurologi FK Universitas Padjadjaran, Bandung. **Korespondensi:** ricodefryantho@gmail.com.

PENDAHULUAN

Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2015, stroke merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia setelah penyakit jantung iskemik. Berdasarkan Riset Kesehatan

Dasar (Riskesdas) 2018 dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, prevalensi stroke naik menjadi 10,9% yang sebelumnya 7% pada tahun 2013.¹⁻²

Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering terjadi (80%). Luaran pada stroke

iskemik akut dipengaruhi antara lain oleh komplikasi, baik neurologis maupun non-neurologis. Salah satu komplikasi non-neurologis antara lain perdarahan gastrointestinal, umumnya berupa perdarahan saluran cerna bagian atas.³

Perdarahan gastrointestinal telah dilaporkan sejak tahun 1800.⁴ Insidensnya sekitar 26,7% pada pasien stroke hemoragik, yang berkaitan dengan usia dan volume perdarahan.⁵ Adapun insidens perdarahan gastrointestinal pada pasien stroke iskemik lebih rendah, yaitu 0,1–8% atau berkisar antara 1,4–7,8%.⁶⁻⁷

Secara patofisiologi, terdapat perbedaan mekanisme terjadinya perdarahan gastrointestinal pada kedua jenis stroke. Pada stroke hemoragik, perdarahan terjadi karena penekanan kelenjar hipofisis oleh hematoma menyebabkan peningkatan kortisol, sehingga terjadi pengeluaran asam lambung. Perdarahan pada stroke iskemik lebih disebabkan karena proses neuroinflamasi yang terjadi setelah iskemik di otak merangsang hiperaktivitas vagal, sehingga terjadi peningkatan asam lambung.⁸

Selain perdarahan gastrointestinal, infeksi merupakan komplikasi non-neurologis yang sering ditemukan. Insidensnya sekitar 23%-50% pada pasien stroke iskemik akut. Stroke iskemik luas menyebabkan peningkatan katekolamin melalui sistem simpatis yang menyebabkan supresi sistem imun melalui malfungsi neutrofil, sehingga lebih mudah mengalami infeksi.⁸

Kejadian perdarahan gastrointestinal dan infeksi pada pasien stroke iskemik akut berhubungan dengan luaran yang buruk berupa peningkatan disabilitas pascastroke, kematian, dan lamanya perawatan di RS. Salah satu faktor yang memengaruhi luaran tersebut adalah akibat penghentian terapi antiplatelet atau antikoagulan yang dapat menyebabkan keadaan trombotik dan memperberat keadaan iskemik otak.^{6,9}

TUJUAN

Untuk mengetahui hubungan perdarahan gastrointestinal terhadap luaran pasien stroke iskemik akut dan faktor-faktor yang memengaruhinya

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian prospektif observasional terhadap pasien stroke iskemik akut

yang dirawat di bangsal Neurologi RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung periode November 2017 hingga Februari 2018. Diagnosis stroke iskemik berdasarkan gejala klinis dan CT scan kepala. Kriteria eksklusi adalah pasien yang telah didiagnosis perdarahan gastrointestinal sebelumnya.

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung LB.04.01/A05/EC/327/XI/2017. Analisis data yang digunakan yaitu analisis data univariat, bivariat, multivariat, dan stratifikasi statistik.

HASIL

Didapatkan 24 orang (24%) yang mengalami perdarahan gastrointestinal dari 100 pasien stroke iskemik akut yang menjalani perawatan. Sebanyak 16 subjek (66,7%) mengalami perdarahan dalam 48 jam onset stroke. Tabel 1 menunjukkan mayoritas subjek adalah perempuan dengan rerata usia yang hampir sama pada kedua kelompok dengan dan tanpa perdarahan gastrointestinal. Hipertensi merupakan faktor risiko terbanyak pada keseluruhan subjek (86%). Stroke tipe emboli lebih banyak ditemukan pada subjek dengan perdarahan gastrointestinal (66,7%), sebaliknya tipe aterotrombosis lebih banyak ditemukan pada subjek tanpa perdarahan (57,9%) yang secara statistik bermakna ($p=0,036$).

Karakteristik lain yang berbeda secara bermakna adalah adanya fibrilasi atrium ($p=0,012$), riwayat ulkus peptikum atau perdarahan gastrointestinal sebelumnya ($p=0,003$), riwayat penggunaan antiplatelet/antikoagulan sebelum masuk RS ($p=0,044$) pada kelompok dengan perdarahan gastrointestinal. Demikian pula kelompok dengan perdarahan memiliki skor NIHSS yang lebih tinggi (16 vs 7; $p<0,001$) dan GCS yang lebih rendah (12 vs 15; $p<0,001$) dibandingkan dengan kelompok tanpa perdarahan gastrointestinal.

Sebagai tambahan, penelitian ini melihat karakteristik subjek dengan infeksi dalam hal ini pneumonia dan infeksi saluran kencing, sebagai variabel perancu. Jumlah subjek dengan infeksi pada penelitian ini adalah 27 orang (27%) dengan rerata usia 61 tahun dan mayoritas perempuan lebih banyak daripada laki-laki (17 vs 10). Subjek dengan infeksi

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=100)

Karakteristik	Total (n=100)	Perdarahan Gastrointestinal		p*
		Ya (n=24)	Tidak (n=76)	
Usia, tahun (rerata±simpangan baku/SD)	-	61±13	58±10	0,235
Jenis kelamin, n (%)				
• Laki-laki	42	11 (45,8)	31 (40,8)	0,663
• Perempuan	58	13 (54,2)	45 (59,2)	
Faktor risiko, n (%)				
• Hipertensi	86	21 (87,5)	65 (85,5)	1,000
• Diabetes mellitus	22	5 (20,8)	17 (22,3)	0,874
• Dislipidemia	59	13 (54,1)	46 (60,5)	0,581
• Hiperurisemia	29	8 (33,3)	21 (27,6)	0,592
• Fibrilasi atrium	10	6 (25,0)	4 (5,2)	0,012
• Riwayat stroke sebelumnya	44	12 (50,0)	32 (42,1)	0,497
• Merokok	40	10 (41,6)	30 (39,5)	0,848
Tipe stroke iskemik, n (%)				
• Aterotrombosis	52	8 (33,3)	44 (57,9)	0,036
• Emboli	48	16 (66,7)	32 (42,1)	
Riwayat ulkus peptikum/perdarahan gastrointestinal, n (%)	5	5 (20,8)	0	0,003
Riwayat sirosis hepatis	0	0	0	-
Riwayat terapi antiplatelet/antikoagulan sebelum masuk rumah sakit, n (%)	16	7 (29,2)	9 (11,8)	0,044
Skor NIHSS saat masuk RS, median (min-maks)	-	16 (3-28)	7 (2-20)	<0,001
Skor mRS sebelum stroke, median (min-maks)	-	0 (0-4)	0 (0-3)	0,258
Skor GCS saat masuk rumah sakit, median (min-maks)	-	12 (5-15)	15 (5-15)	<0,001
Subtipe OCSP, n (%)				
• LACI	20	2 (8,3)	18 (23,7)	0,101
• PACI	57	14 (58,3)	43 (56,6)	0,88
• TACI	15	6 (25,0)	9 (11,8)	0,116
• POCI	8	2 (8,3)	6 (7,9)	1,000

*Uji *Chi-square*, kecuali usia: uji T; skor NIHSS, skor mRS, dan skor GCS: uji Mann-Whitney. NIHSS; *National Institutes of Health Stroke Scale*; mRS: *modified Rankin Scale*; GCS: *Glasgow Coma Scale*; OCSP: *Oxfordshire Community Stroke Project*; LACI: *Lacunar Circulation Infarcts*; PACI: *Partial Anterior Circulation Infarcts*; TACI: *Total Anterior Circulation Infarcts*; POCI: *Posterior Circulation Infarcts*.

lebih banyak pada stroke tipe emboli dibandingkan tipe aterotrombotik (18 vs 9). Median skor GCS dan NIHSS berturut-turut 12 dan 17 (data tidak ditampilkan).

Tabel 2 menunjukkan bahwa subjek dengan perdarahan gastrointestinal lebih banyak yang meninggal (50%) dibandingkan dengan kelompok tanpa perdarahan (7,9%) secara bermakna ($p < 0,001$). Median waktu kematian pada kelompok perdarahan

adalah 3 hari (*interval quartile range/IQR*: 2-7) yang sebagian besar disebabkan oleh herniasi serebri (8 subjek/66%). Sementara pada subjek tanpa perdarahan meninggal dalam median waktu 8 hari (*IQR* 3-10) dan lebih sedikit akibat gejala neurologis (2 subjek/33%).

Terdapat 27 pasien yang didiagnosis infeksi selama perawatan, hampir setengahnya meninggal, sedangkan tanpa infeksi hanya 6,8%. Hal ini berbeda

Tabel 2. Analisis Bivariat dan Multivariat Hubungan Perdarahan Gastrointestinal dengan Survival (n=100)

Variabel	n	Survival		RR (IK95%)	p*
		Meninggal n=18	Hidup n=82		
Perdarahan Gastrointestinal n(%)					
• Ya	24	12 (50,0)	12 (50,0)	6,3 (2,6-15,1)	<0,001
• Tidak	76	6 (7,9)	70 (92,1)		
Infeksi n(%)					
• Ya	27	13 (48,1)	14 (51,9)	7,0 (2,7-17,8)	<0,001
• Tidak	73	5 (6,8)	68 (93,2)		
Perdarahan Gastrointestinal				3,2 (1,2–8,3)**	0,021
Infeksi				3,9 (1,4–11,4)**	0,012

*Uji *Chi-square*; **variabel terikat: luaran meninggal; *adjusted* RR (IK95%).

secara bermakna ($p < 0,001$). Selain itu, ditemukan subjek dengan infeksi meninggal dalam median waktu 8 hari (*IQR*: 3-10) dan lebih sedikit meninggal karena sebab neurologis (6 subjek/46%; sementara itu subjek tanpa infeksi meninggal dalam median waktu 3 hari (*IQR* 2-3) dan sebagian besar meninggal karena sebab neurologis (4 subjek/80%).

Berdasarkan analisis bivariat didapatkan subjek dengan perdarahan gastrointestinal 6,3 kali lebih mungkin meninggal daripada tanpa perdarahan. Kemudian dilakukan analisis multivariat didapatkan subjek dengan perdarahan gastrointestinal memiliki risiko untuk meninggal sebanyak 3,2 kali lebih besar daripada tanpa perdarahan setelah dikontrol dengan variabel perancu infeksi ($p = 0,021$).

Tabel 3 menunjukkan analisis stratifikasi yaitu subjek dengan infeksi kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko meninggal yaitu 1,7 kali. Sedangkan subjek tanpa infeksi kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko meninggal yaitu 22,5 kali.

Tabel 4 menunjukkan pada kelompok subjek hidup lama rawat >7 hari lebih banyak pada

perdarahan gastrointestinal dibandingkan tanpa perdarahan (75% vs 32,9%). Hal ini berbeda secara bermakna ($p = 0,009$). Subjek hidup yang didiagnosis infeksi lebih banyak mengalami lama rawat >7 hari dibandingkan tanpa infeksi (78,6% vs 30,9%). Hal ini berbeda secara bermakna ($p < 0,001$). Dari hasil tersebut didapatkan subjek dengan perdarahan gastrointestinal 2,3 kali lebih mungkin lama rawat >7 hari dibandingkan tanpa perdarahan.

Setelah dilakukan analisis multivariat didapatkan subjek hidup dengan perdarahan gastrointestinal memiliki risiko untuk lama rawat >7 hari sebanyak 1,8 kali daripada tanpa perdarahan setelah dikontrol dengan variabel perancu infeksi ($p = 0,008$) (Tabel 4).

Tabel 5 menunjukkan subjek dengan infeksi kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko lama rawat >7 hari yaitu 1,5 kali. Sedangkan subjek tanpa infeksi kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko lama rawat >7 hari yaitu 2 kali.

PEMBAHASAN

Insidens perdarahan gastrointestinal pada penelitian ini sebanyak 24%. Kejadian ini lebih

Tabel 3. Analisis Stratifikasi Hubungan Perdarahan Gastrointestinal dengan Infeksi Terhadap Survival (n=100)

Variabel		n	Survival		RR
Infeksi	Perdarahan Gastrointestinal		Meninggal (%)	Hidup (%)	
Ya	Ya	13	8 (61,5)	5 (38,5)	1,7
	Tidak	14	5 (35,7)	9 (64,3)	
Tidak	Ya	11	4 (36,4)	7 (63,6)	22,5
	Tidak	62	1 (1,6)	61 (98,4)	

Tabel 4. Analisis Bivariat dan Multivariat Hubungan Perdarahan Gastrointestinal dengan Lama Rawat pada Kelompok yang Hidup (n=82)

Variabel	n	Lama Rawat		RR (IK95%)	p*
		>7 hari n=32	≤ 7 hari n=50		
Perdarahan Gastrointestinal n(%)					
Ya	12	9 (75,0)	3 (25,0)	2,3 (1,4-3,6)	0,009
Tidak	70	23 (32,9)	47 (67,1)		
Infeksi					
Ya	14	11 (78,6)	3 (21,4)	2,5 (1,6-3,9)	<0,001
Tidak	68	21 (30,9)	47 (69,1)		
Perdarahan Gastrointestinal				1,8 (1,2-2,7)**	0,008
Infeksi				2,2 (1,4-3,5)**	0,001

*Uji *Chi-square*; **variabel terikat: luaran lama rawat >7 hari; *adjusted* RR (IK95%).

Tabel 5. Analisis Stratifikasi Hubungan Perdarahan Gastrointestinal dengan Infeksi terhadap Lama Rawat pada Kelompok yang Hidup (n=82)

Infeksi	Variabel		n	Lama Rawat		RR
	Perdarahan Gastrointestinal			>7 hari (%)	≤7 hari (%)	
Ya	Ya		5	5 (100)	0 (0)	1,5
	Tidak		9	6 (66,7)	3 (33,3)	
Tidak	Ya		7	4 (57,1)	3 (42,9)	2,0
	Tidak		61	17 (27,9)	44 (72,1)	

tinggi dibandingkan penelitian lain di dunia, antara lain Amerika Serikat (1,2%), Jepang (1,4%), Kanada (1,5%), Cina (1,5%), Malaysia (5,2%), Filipina (7%) dan Taiwan (7,8%). Penelitian di Taiwan menyebutkan ras Asia lebih banyak mengalami perdarahan dibandingkan ras Kaukasia berhubungan dengan infeksi *Helicobacter pylori*. Penelitian di Indonesia, Taiwan, Filipina, dan Malaysia hanya pada 1 rumah sakit, sedangkan di Amerika Serikat, Jepang, Kanada, dan Cina penelitian *multicentre* sehingga terdapat perbedaan jumlah subjek penelitian. Selain itu, perbedaan ini mungkin disebabkan karena perbedaan definisi operasional perdarahan gastrointestinal. Di negara maju, pemeriksaan endoskopi merupakan baku emas untuk penegakkan diagnosis perdarahan gastrointestinal, sedangkan pada penelitian ini hanya berdasarkan temuan klinis.^{6,10-11}

Penelitian ini menunjukkan proporsi perempuan yang mengalami perdarahan gastrointestinal sedikit lebih banyak dibandingkan laki-laki (54,2% vs

45,8%), namun tidak didapatkan perbedaan secara bermakna. Sebaliknya didapatkan perbedaan secara bermakna di negara Cina dan Taiwan dimana laki-laki lebih berisiko mengalami perdarahan gastrointestinal. Hal ini mungkin disebabkan karena perbedaan karakteristik dan jumlah subjek penelitian.^{9,11}

Usia subjek dengan perdarahan gastrointestinal lebih tua dibandingkan tanpa perdarahan gastrointestinal (61 vs 58 tahun) sesuai penelitian di Taiwan (74 vs 69 tahun), Jepang (76 vs 73 tahun), dan Kanada (75 vs 72 tahun). Hal ini disebabkan karena pada usia lebih tua mengalami penurunan fungsi fisiologis sistem gastrointestinal. Hal tersebut menyebabkan penurunan fungsi sel-sel pelindung pada sistem gastrointestinal sehingga lebih mudah terjadi perdarahan.^{6,12}

Subjek dengan perdarahan gastrointestinal mempunyai faktor risiko fibrilasi atrium dan tipe stroke emboli lebih banyak dibandingkan tanpa perdarahan gastrointestinal (25% vs 5,2% dan 66,7%

vs 42,1%). Hal ini disebabkan karena pada stroke emboli terjadi iskemik otak yang luas sehingga neuroinflamasi di otak semakin hebat. Mediator inflamasi tersebut akan mengaktifkan jalur aferen nervus vagus menuju ke pusat otonom di otak dalam hal ini jalur anti inflamasi-kolinergik yang akan mengaktifkan jalur eferen nervus vagus (jalur parasimpatis) untuk menghasilkan asetilkolin sehingga terjadi hiperaktivitas dari nervus vagus (hiperaktivitas vagal). Hiperaktivitas vagal ini merangsang peningkatan asam lambung menyebabkan perdarahan gastrointestinal. Penelitian sebelumnya di Jepang (36%) dan Kanada (20%) menunjukkan hal yang sama.⁶

Subjek dengan perdarahan gastrointestinal memiliki riwayat ulkus peptikum/perdarahan gastrointestinal dan penggunaan terapi antiplatelet/antikoagulan sebelum masuk RS sedikit lebih banyak daripada tanpa perdarahan gastrointestinal (20,8% vs 0 dan 29,2% vs 11,8%). Hal ini sesuai penelitian sebelumnya di Taiwan, Jepang, Amerika Serikat, dan Kanada. Oleh karena penggunaan antiplatelet berhubungan dengan kerusakan epitel gaster secara langsung dan menghambat produksi prostaglandin oleh mukosa gaster sehingga menimbulkan ulkus pada gaster. Penggunaan antikoagulan berhubungan dengan efek sistemik yang ditimbulkan oleh tubuh yaitu melalui penghambatan faktor pembekuan yang melibatkan vitamin K.^{10,13-14}

Subjek dengan perdarahan gastrointestinal memiliki skor NIHSS saat masuk rumah sakit lebih tinggi dibandingkan tanpa perdarahan gastrointestinal (16 vs 7). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian lain di Jepang. Skor GCS saat masuk rumah sakit lebih rendah pada subjek dengan perdarahan gastrointestinal (12) dibandingkan tanpa perdarahan gastrointestinal (15). Hal ini berhubungan dengan tingkat keparahan stroke iskemik yang terjadi.⁶

Subjek dengan perdarahan gastrointestinal lebih banyak mengalami infeksi dibandingkan tanpa perdarahan (54,2% vs 18,4%), seperti halnya penelitian di Taiwan (79,2% vs 19,1%) dan Amerika Serikat (5,2% vs 1%). Perdarahan gastrointestinal menyebabkan infeksi masih dalam perdebatan.

Terdapat beberapa hipotesis yang menyatakan bahwa tingkat keparahan stroke iskemik tersebut yang menyebabkan terjadinya perdarahan gastrointestinal. Infeksi nosokomial yang terjadi disebabkan karena disabilitas pada stroke tersebut. Pendapat lain mengatakan infeksi menyebabkan perdarahan gastrointestinal karena perubahan faktor koagulasi akibat inflamasi yang terjadi.^{10,15}

Penelitian ini menunjukkan perdarahan gastrointestinal signifikan memengaruhi kejadian kematian pada pasien stroke iskemik akut ($p=0,021$). Risiko terjadi kematian 3,2 kali lebih besar pada perdarahan gastrointestinal dibandingkan tanpa perdarahan. Hasil analisis ini sudah dikontrol dengan variabel perancu infeksi. Walaupun risiko kematian pada infeksi lebih tinggi (3,9 kali), namun yang menjadi fokus penelitian ini adalah perdarahan gastrointestinal. Berdasarkan hasil tersebut maka perdarahan gastrointestinal berperan penting terhadap *survival* tanpa dipengaruhi infeksi.

Infeksi dipertimbangkan menjadi variabel perancu karena pada beberapa penelitian di Taiwan, Amerika Serikat, Brasil, dan Polandia, infeksi signifikan memengaruhi kematian pada pasien stroke iskemik akut. Stroke iskemik luas menyebabkan peningkatan katekolamin melalui sistem simpatis. Peningkatan katekolamin tersebut menyebabkan supresi dari sistem imun melalui malfungsi neutrofil sehingga lebih mudah mengalami infeksi.^{8,10,16}

Penelitian di Jepang menyebutkan mortalitas subjek dengan perdarahan gastrointestinal lebih tinggi dibandingkan tanpa perdarahan (15,7% vs 1,9%) dengan risiko kematian 8,7 kali. Di Kanada, mortalitas subjek dengan perdarahan gastrointestinal sebanyak 28% dengan risiko kematian 1,5 kali lebih besar dibandingkan tanpa perdarahan. Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan sebanyak 16,1% subjek dengan perdarahan gastrointestinal mengalami kematian dengan risiko kematian 1,8 kali lebih besar dibandingkan tanpa perdarahan. Berdasarkan data ini perdarahan gastrointestinal signifikan berpengaruh kepada kematian pada pasien stroke iskemik akut.¹⁰

Analisis stratifikasi berdasarkan ada tidaknya diagnosis infeksi menunjukkan bahwa subjek dengan

infeksi yang kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko kematian lebih rendah dibandingkan subjek tanpa infeksi kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal (1,7 kali vs 22,5 kali).

Penelitian ini menunjukkan subjek dengan perdarahan gastrointestinal lebih banyak dirawat >7 hari (75%) dibandingkan tanpa perdarahan gastrointestinal (32,9%). Risiko perawatan 1,8 kali lebih lama pada subjek dengan perdarahan gastrointestinal dibandingkan tanpa perdarahan setelah dikontrol dengan variabel perancu infeksi. Walaupun risiko lama perawatan pada infeksi lebih tinggi (2,2 kali), namun yang menjadi fokus penelitian ini adalah perdarahan gastrointestinal. Berdasarkan hasil tersebut maka perdarahan gastrointestinal berperan penting terhadap lama perawatan tanpa dipengaruhi infeksi. Infeksi dipertimbangkan sebagai variabel perancu karena penelitian sebelumnya di Taiwan, Amerika Serikat, Denmark, dan Inggris menyebutkan infeksi memengaruhi lama rawat pada pasien stroke iskemik akut.^{10,17}

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian di Amerika Serikat, bahwa pasien stroke iskemik dengan perdarahan gastrointestinal memiliki rerata lama rawat lebih lama (11 hari) dibandingkan tanpa perdarahan (5 hari) dengan risiko 2,3 kali mengalami perawatan lebih lama ($p=0,008$). Perawatan pasien menjadi lebih panjang akibat pemeriksaan dan terapi tambahan pada pasien perdarahan gastrointestinal seperti penundaan terapi awal antiplatelet/antikoagulan, transfusi darah, dan endoskopi untuk mencari sumber perdarahan gastrointestinal.¹⁰

Analisis stratifikasi berdasarkan ada tidaknya diagnosis infeksi menunjukkan bahwa subjek dengan infeksi yang kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko lama perawatan tidak berbeda jauh dibandingkan subjek tanpa infeksi kemudian mengalami perdarahan gastrointestinal (1,5 kali vs 2 kali).

Penelitian ini menggunakan gejala klinis untuk mendiagnosis perdarahan gastrointestinal berupa selang NGT berwarna kecoklatan, tidak dikonfirmasi dengan pemeriksaan endoskopi untuk menemukan

sumber perdarahan dan *Helicobacter pylori*. Penelitian ini tidak memperhitungkan pemberian antiplatelet, antikoagulan, atau obat lainnya yang mungkin memengaruhi traktus gastrointestinal selama perawatan di rumah sakit.

KESIMPULAN

Stroke iskemik akut yang mengalami perdarahan gastrointestinal memiliki risiko kematian lebih tinggi dan lama perawatan lebih panjang dibandingkan tanpa perdarahan gastrointestinal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Balitbang Kemenkes RI. Hasil utama riset kesehatan dasar 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
2. World Health Organization. Top 10 causes of death worldwide; 2017.
3. World Heart Federation. Stroke; 2017.
4. Plummer MP, Blaser AR, Deane AM. Stress ulceration: prevalence, pathology, and association with adverse outcomes. *Critical Care*. 2014;18(213):1-7.
5. Yang TC, Li JG, Shi HM, Yu DM, Shan K, Li LX, dkk. Gastrointestinal bleeding after intracerebral hemorrhage: a retrospective review of 808 cases. *Am J Med Sci*. 2013;346(4):279-82.
6. Ogata T, Kamouchi M, Matsuo R. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: recent trends from the fukuoka stroke registry. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2014;4:156-64.
7. Timbol ABG, De Castillo LLC, Djajakusuma AV, Co VCO, Pasco PMD, Banez VP. Prediction of in hospital gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke using AIS-GIB risk model: a validation study. *Philippines*. 2016;2016:1-23.
8. Shim R, Wong CH. Ischemia, immunosuppression and infection—tackling the predicaments of post-stroke complications. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):64.
9. Ji R, Shen H, Pan Y, Wang P, Liu G, Wang Y, dkk. Risk score to predict gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:130.
10. Rumalla K, Mittal MK. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: a population-based analysis of hospitalizations in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;3(44):1-8.
11. Holster IL, Kuipers EJ. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2012;18(11):1202.
12. Hsu HL, Lin YH, Huang YC, Weng HH, Lee M, Huang WY, dkk. Gastrointestinal hemorrhage after acute ischemic stroke and its risk factors in Asians. *Eur Neurol*. 2009;62(4):212-8.

13. Moukarbel GV, Bhatt DL. Antiplatelet therapy and proton pump inhibition: clinician update. *Circulation*. 2012;125(2):375-80.
14. Vaduganathan M, Bhatt DL. Gastrointestinal bleeding with oral anticoagulation: understanding the scope of the problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):691-3.
15. Altemeier W, Fullen W, McDonough J. Sepsis and gastrointestinal bleeding. *Ann Surg*. 1972;175(5):759-70.
16. Machado MF, Brucki SM, Nogueira CF, Rocha MS. Infectious disease is the most common cause of death among stroke patients: two-years of follow-up. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):371-5.
17. George AJ, Boehme AK, Siegler JE, Monlezun D, Fowler BD, Shaban A, dkk. Hospital-acquired infection underlies poor functional outcome in patients with prolonged length of stay. *ISRN Stroke*. 2013;2013:312348.