

Tingkat keparahan stroke iskemik sebagai faktor risiko *late-onset seizure*

Ischemic stroke severity as a risk factor for late-onset seizure

Diyan Anita Sari*, Indarwati Setyaningsih**, Abdul Gofir**

*KSM Saraf, RSAU dr. Efram Harsana Lanud Iswahjudi Magetan, Magetan, Jawa Timur

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
*ischemic stroke,
late-onset seizure,
seizure,
stroke severity,
NIHSS*

Cerebrovascular disease is the most frequent etiology of acute symptomatic seizure and secondary epilepsy among adult population and elderly. Late-onset seizure (LS) prevalence is 3-67% of post stroke individuals. One study which involved young adult post ischemic stroke patients has reported that 55% out of LS grup would subsequently develop recurrent seizure. Several researches reported different conclusions concerning stroke severity relating to LS, and used various methods. Therefore, we aim to investigate whether stroke severity is a risk factor for LS among ischemic stroke patients. This is a single center retrospective study, conducted in Dr Sardjito Hospital from 2007 to 2017. Variables measured in this study were stroke severity measured by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission, Barthel index, age, sex, hypertension, diabetes mellitus, cardiac disease, smoking habit, and lesion site (cortical involvement). This study enrolled 68 subjects, consisting 29 patients in LS group and 39 patients in control group, 64.7% were male, while 35.3% were female. Age median of all subjects was 57 year old. Bivariat analysis suggested NIHSS, Barthel index, age, and cortical involment significantly influence LS occurrence in post ischemic stroke subjects, with p values 0.021; 0.013; <0.001; <0.001 respectively. Multivariate analysis found that older age and cortical involvement were the independent risk factors for LS in ischemic stroke patients. In the mean time, stroke severity on admission (NIHSS) was not found to be related significantly to LS among post ischemic stroke population.

ABSTRAK

Kata Kunci:
*stroke iskemik,
late-onset seizure,
bangkitan,
tingkat keparahan,
NIHSS*

Penyakit serebrovaskular merupakan penyebab tersering bangkitan akut simtomatik serta epilepsi sekunder pada orang dewasa, serta merupakan faktor risiko utama bangkitan pada populasi lanjut usia. Kejadian late-onset seizure (LS) pascastroke adalah 3-67%. Sebuah penelitian yang melibatkan pasien stroke iskemik dewasa muda melaporkan bahwa 55% pasien dengan LS akan mengalami bangkitan ulang. Sejumlah penelitian terdahulu melaporkan hasil yang berbeda mengenai hubungan tingkat keparahan stroke dengan LS, serta menggunakan alat ukur yang berbeda. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah tingkat keparahan stroke iskemik merupakan faktor risiko terjadinya late-onset seizure. Penelitian ini merupakan observasi analitik dengan desain kasus kontrol pada pasien stroke iskemik dengan LS di RSUP Dr Sardjito tahun 2007-2017. Alat ukur yang digunakan ada National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) saat pasien masuk unit stroke/bangsas. Variabel lain yang dinilai adalah usia, jenis kelamin, hipertensi, diabetes melitus, penyakit jantung, riwayat merokok, lokasi lesi, indeks Barthel. Jumlah total subjek adalah 68. Kelompok kasus sebanyak 29 subjek, sedangkan kelompok kontrol sebanyak 39, di mana 64,7% terdiri atas laki-laki, sementara 35,3% adalah perempuan. Median usia pasien 57 tahun. Dari analisis bivariat, variabel bebas yang menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian LS pada stroke iskemik adalah NIHSS awal ($p=0,021$), indeks Barthel ($p=0,013$), usia ($p<0,001$), dan lokasi infark di korteks ($p<0,001$). Setelah dilakukan analisis multivariat, yang ditemukan sebagai faktor risiko independen adalah lokasi infark di korteks ($p=0,001$) dan usia tua ($p=0,008$). Dari penelitian ini ditemukan bahwa tingkat keparahan stroke iskemik yang diukur dengan NIHSS saat admisi tidak berhubungan bermakna secara statistik dengan kejadian LS. Sementara itu, lokasi infark di korteks dan usia tua terbukti sebagai faktor risiko LS pascastroke iskemik.

Correspondence:
anitasari.diyan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penyakit serebrovaskular merupakan penyebab tersering bangkitan akut simtomatik serta epilepsi sekunder pada orang dewasa, dengan frekuensi 11% dari keseluruhan diagnosis epilepsi,¹ serta merupakan faktor risiko utama bangkitan pada populasi lanjut usia, berkisar 39-45% dari keseluruhan bangkitan.² Bangkitan dan epilepsi yang timbul pascastroke merupakan fenomena klinis yang telah lama diketahui. Namun, masih terdapat pertanyaan dalam hal epidemiologi serta efeknya terhadap keluaran dan terapi. Beberapa studi epidemiologi telah dipublikasikan terkait bangkitan pascastroke, tetapi dengan jumlah pasien, kriteria inklusi, durasi *follow-up*, serta metode diagnosis yang berbeda.²

Bangkitan pascastroke dikategorikan sebagai *early-onset seizure* (ES) atau *late-onset seizure* (LS). Berbagai penelitian memakai *time window* yang berbeda, dengan rentang yang bervariasi dari tujuh hingga 30 hari.¹ Kejadian bangkitan pascastroke 2-33% untuk ES, 3-67% untuk LS, dan 2-4% untuk epilepsi pascastroke.^{3,4} *Early-onset seizure* sering dikaitkan dengan gangguan nonserebral, seperti ketidakseimbangan elektrolit, gangguan asam basa, dan sebagainya, sedangkan LS dianggap sebagai bangkitan epileptik pascastroke yang sesungguhnya.⁵ Lamy *et al.*⁶ menemukan bahwa 55% pasien dengan LS akan mengalami bangkitan ulang dalam penelitiannya yang melibatkan pasien stroke iskemik dewasa muda.

Insidensi bangkitan pada populasi meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, yaitu 11,9 per 100.000 penduduk pada kelompok usia 40-60 tahun, menjadi 82 per 100.000 penduduk pada kelompok usia di atas 60 tahun. Mayoritas bangkitan pada kelompok usia ini disebabkan oleh infark dan sebagian kecil akibat tumor. Riwayat stroke iskemik sejauh ini merupakan penyebab tersering status epileptikus pada lanjut usia, tetapi trauma kepala juga merupakan penyebab yang cukup sering.⁷

Dalam jangka panjang, LS dan epilepsi tidak hanya menurunkan kualitas hidup dan menimbulkan morbiditas yang serius, tetapi juga secara negatif berdampak pada keluarga pasien serta komunitas yang lebih luas. Mengidentifikasi faktor risiko bangkitan pascastroke krusial bagi penanganan yang tepat pada pasien stroke akut. Sejumlah prediktor bangkitan telah diteliti, meliputi subtipe stroke, ukuran, lokasi, dan derajat beratnya stroke. Namun, hasil penelitian-penelitian terdahulu tidak konsisten dan terkadang bertentangan. Perbedaan ini pada umumnya akibat perbedaan kriteria inklusi dan eksklusi, misalnya tipe stroke, durasi *follow-up*, penggunaan obat antiepilepsi yang tidak terkontrol serta definisi operasional bangkitan awitan awal dan lambat yang berbeda.¹

Sejumlah penelitian melaporkan hubungan antara tingkat keparahan stroke dan LS, tetapi menggunakan

alat ukur yang berbeda, yaitu *Scandinavian Stroke Scale* (SSS), *Glasgow Coma Scale* (GCS), *Barthel Index*, dan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS).^{2,8-11}

Sebagian besar penelitian sebelumnya melibatkan pasien stroke iskemik dan perdarahan atau tidak membagi jenis bangkitan pascastroke. Belum banyak studi yang meneliti hubungan tingkat keparahan stroke iskemik dengan LS. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara tingkat keparahan stroke iskemik, yang dinilai dengan NIHSS, dengan terjadinya LS.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional retrospektif yang menggunakan data sekunder dari instalasi catatan medik RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta tahun 2007-2017.

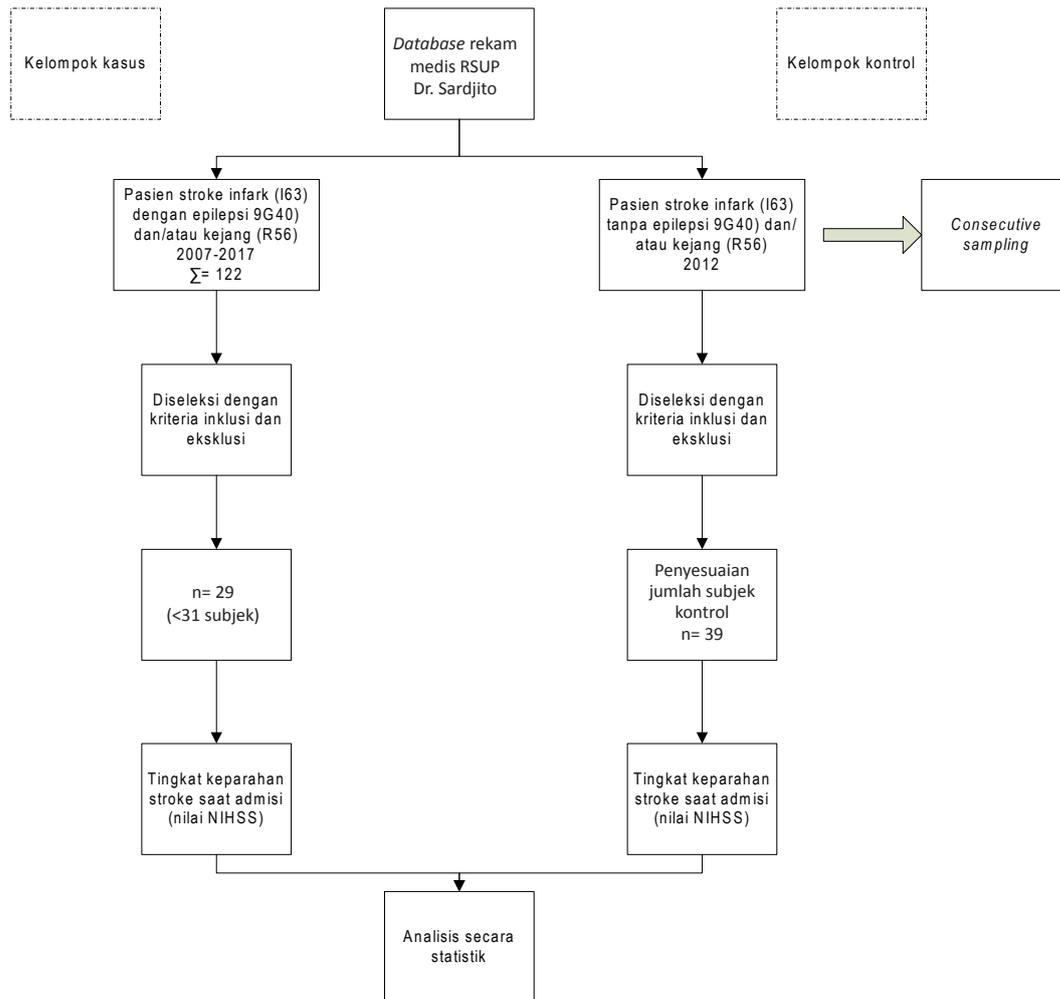
Untuk memperoleh kelompok kasus, dilakukan penelusuran rekam medis pasien dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2007-2017) dengan diagnosis stroke iskemik dengan diagnosis tambahan epilepsi dan/atau bangkitan berdasarkan *International Classification of diseases* (ICD-10), dengan kode diagnosis I63 (*cerebral infarction*), R56 (*convulsion*), G40 (*epilepsy and recurrent seizure*).

Kriteria inklusi: 1) pasien stroke iskemik yang mengalami LS, 2) usia ≥ 18 tahun, sedangkan kriteria eksklusi: 1) menderita epilepsi sebelum stroke, 2) koinsidensi dengan tumor intrakranial, 3) infark serebri dengan transformasi hemoragik, 4) stroke iskemik koinsidensi dengan stroke hemoragik, 5) riwayat keluarga epilepsi, 6) kelainan metabolik (uremia, gangguan elektrolit, hipoglikemia).

Untuk memperoleh subjek kelompok kontrol, diambil rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis stroke iskemik, dengan kode I63, tanpa disertai diagnosis tambahan epilepsi (G40) maupun kejang (R56). Dipilih pasien yang tetap kontrol ke poli saraf RSUP Dr Sardjito hingga minimal 1 tahun setelah terdiagnosis stroke iskemik.

Variabel bebas yang diteliti yaitu tingkat keparahan stroke, usia, jenis kelamin, riwayat diabetes melitus, riwayat hipertensi, riwayat kebiasaan merokok, riwayat penyakit jantung, riwayat stroke iskemik rekuren, lokasi lesi, sedangkan variabel tergantung yang diteliti adalah kejadian *late-onset seizure*.

Berdasarkan *International League Against Epilepsy* (ILAE), bangkitan pascastroke dikatakan *late onset* bila lebih dari tujuh hari setelah stroke. Diagnosis ditegakkan oleh spesialis saraf di RSUP Dr. Sardjito melalui gambaran klinis. Tingkat keparahan stroke iskemik dinilai dengan NIHSS saat admisi, dalam skala numerik. Juga dicatat nilai indeks Barthel saat admisi, dalam skala numerik.



Gambar 1. Alur pengambilan sampel

Analisis data bivariat pada penelitian ini menggunakan uji *Chi-square* atau uji *Fisher's exact* untuk uji hipotesis komparatif kategorik tidak berpasangan, sedangkan untuk uji hipotesis komparatif numerik, akan digunakan uji *t* apabila distribusi normal atau uji *Mann-Whitney* apabila distribusi tidak normal. Analisis multivariat dengan regresi logistik. Nilai untuk ukuran risiko (*odds ratio/OR*) dihitung dengan tingkat kepercayaan 95%.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada.

HASIL

Jumlah total subjek adalah 68. Kelompok kasus sebanyak 29 subjek, sedangkan kelompok kontrol sebanyak 39. Sebanyak 64,7% subjek adalah laki-laki, sementara 35,3% adalah perempuan. Median usia pasien 57 tahun dengan rentang 24-84 tahun. Sebagian besar pasien melaporkan riwayat hipertensi, yaitu 65 pasien (95,6%). Dua puluh tiga pasien menderita DM (33,8%). Penyakit jantung didapatkan pada 22 (32,4%) subjek penelitian, 5 orang di antaranya menderita fibrilasi

atrium (AF) (22,7%) sementara 17 orang menderita penyakit jantung non-AF (77,3%) (tabel 1).

Sebanyak 29,4% subjek dilaporkan memiliki riwayat stroke iskemik berulang. Kebiasaan merokok ditemukan pada sebanyak 19,1% pasien. Dari 68 pasien, 1 pasien tidak menjalani CT *scan* kepala, sedangkan pada 6 pasien tidak ditemukan lesi infark. Lesi infark ditemukan pada CT *scan* 61 pasien, sebanyak 48,5% lesi pada korteks, 41,2% pada subkorteks. Median awitan stroke iskemik ketika pasien tiba di instalasi gawat darurat (IGD) RS pada kelompok LS adalah 2 hari (1-8), sedangkan pada kelompok kontrol 1 hari (1-16) (tabel 1).

Dari kelompok kasus, median awitan bangkitan adalah 12 bulan (0,5-108). Tipe bangkitan yang timbul pada subjek penelitian ini meliputi 51,7% fokal, dan bangkitan umum sebanyak 31%. Bangkitan fokal yang menjadi umum dilaporkan oleh 17,2% pasien. Di antara 29 subjek yang mengalami bangkitan pascastroke awitan lambat, hanya 31% pasien yang menjalani pemeriksaan EEG, di mana 24,1% menunjukkan gambaran gelombang epileptiform, 3,4% abnormalitas nonepileptiform, 3,4% hasil perekaman EEG normal (tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	n(%) total =68	Median
Usia (tahun)		57,0 (24,0-84,0)
Jenis kelamin		
perempuan	24 (35,3%)	
laki-laki	44 (64,7%)	
Hipertensi		
Ya	65 (95,6%)	
tidak	3 (4,4%)	
DM		
Ya	23 (33,8%)	
Tidak	45 (66,2%)	
Merokok		
Ya	13 (19,1%)	
Tidak	55 (80,9%)	
Penyakit jantung		
Ya	22 (32,4%)	
Tidak	46 (67,6%)	
AF	5 (22,7%)	
Non-AF	17 (77,3%)	
Riwayat stroke iskemik rekuren		
Ya	20 (29,4%)	
Tidak	48 (70,6%)	
NIHSS awal		5,0 (1,0-17,0)
Indeks Barthel awal		15 (5-85)
lokasi infark (CT scan)		
Korteks	33 (48,5%)	
Subkorteks	28 (41,2%)	

Tabel 2. Profil bangkitan dan EEG kelompok kasus

Variabel	N (%)	Median
Bentuk bangkitan		
fokal	15 (51,7%)	
fokal menjadi umum	5 (17,2%)	
umum	9 (31,0%)	
Awitan bangkitan (bulan)		12 (0,50-108)
Gambaran EEG		
abnormal epileptiform	7 (24,1%)	
abnormal nonepileptiform	1 (3,4%)	
normal	1 (3,4%)	
tidak dilakukan EEG	20 (69%)	

Median NIHSS kelompok LS adalah 6,0 (1,0-17,0), sedangkan pada kelompok kontrol 5,0 (1,0-15,0). Setelah dilakukan analisis bivariat diperoleh nilai $p = 0,021$, di mana didapatkan hubungan yang bermakna antara NIHSS awal pasien stroke iskemik dengan kejadian LS di kemudian hari. Indeks Barthel saat admisi pada kelompok LS memiliki median 15 (5-85), sedangkan pada kelompok kontrol 25 (5-70). Setelah dilakukan analisis bivariat terhadap kejadian LS, diperoleh nilai $p = 0,013$, dengan demikian menunjukkan hubungan yang bermakna.

Dari data yang kami kumpulkan, usia kelompok LS memiliki median 60 tahun dengan rentang 38-84 tahun,

sementara kelompok kontrol median usia 53 tahun dengan rentang 24-62 tahun. Setelah dilakukan analisis bivariat variabel usia terhadap kejadian LS, didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik dengan nilai $p < 0,001$, di mana usia kelompok LS lebih tua secara bermakna dibanding kontrol.

Dari data yang kami peroleh, pada kelompok kasus sebanyak 93,1% pasien menderita hipertensi, sementara pada kelompok kontrol 97,4% menderita hipertensi. Setelah dilakukan analisis bivariat, tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan kejadian LS pascastroke iskemik, dengan nilai $p = 0,389$; OR = 0,36; 95%CI: 0,03-4,12. Demikian pula dengan variabel jenis kelamin, DM, riwayat merokok, penyakit jantung, dan riwayat stroke iskemik berulang tidak menunjukkan hubungan yang bermakna dengan kejadian LS dari analisis bivariat.

Pada kelompok kasus, sebanyak 65,5% berjenis kelamin laki-laki, 34,5% perempuan. Pada kelompok kontrol tidak jauh berbeda, yaitu 64,1% laki-laki dan 35,9% perempuan. Dari data yang kami peroleh, setelah dilakukan analisis bivariat jenis kelamin terhadap kejadian LS, tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan nilai $p = 1,000$; OR = 0,94; 95%CI = 0,34-2,57.

Sebanyak 20,7% pasien dengan LS menderita DM, sedangkan pada kelompok kontrol 43,6% pasien menderita DM. Setelah dilakukan analisis bivariat, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara DM dengan kejadian LS dengan nilai $p = 0,086$; OR = 0,34; 95% CI 0,11-1,01. Enam pasien dari kelompok LS (20,7%) memiliki riwayat merokok, sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 7 orang (17,9%). Dari analisis statistik didapatkan nilai $p = 1,00$; OR = 1,19; 95%CI = 0,35-4,02, sehingga riwayat merokok tidak terbukti secara bermakna mempengaruhi kejadian LS pada stroke iskemik.

Riwayat penyakit jantung didapatkan pada 37,9% (11/29) kelompok kasus, di mana 5 di antaranya merupakan fibrilasi atrium (45,5%) atau sekitar 17,2% dari pasien kelompok LS. Penyakit jantung didapatkan pada 28,2% (11/39) kelompok kontrol, di mana tidak satupun di antaranya yang menderita fibrilasi atrium. Dengan kata lain, proporsi kejadian AF lebih besar pada kelompok kasus dibandingkan kelompok kontrol. Setelah dilakukan analisis bivariat variabel penyakit jantung terhadap kejadian LS pascastroke iskemik, tidak didapatkan hubungan bermakna, dengan nilai $p = 0,558$; OR = 1,56; 95%CI: 0,56-4,33.

Riwayat stroke iskemik berulang ditemukan pada 11 pasien dari 29 pasien kelompok LS, atau sekitar 37,9%, sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 23,1%. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa riwayat stroke iskemik berulang tidak mempengaruhi kejadian LS secara bermakna.

Tabel 3. Hasil analisis bivariat

Variabel	LS		Kontrol		Nilai <i>p</i>	OR	95%CI
	n(%)	median	n(%)	median			
Jenis kelamin							
Perempuan	10(34,5)		14(35,9)		1,000	0,94	0,34-2,57
Laki-laki	19(65,5)		25(64,1)				
Usia		60 (38-84)		53 (24-62)	<0,001		
Hipertensi							
Ya	27(93,1)		38(97,4)		0,39	0,36	0,03-4,12
Tidak	2(6,9)		1(2,6)				
DM					0,086	0,34	0,11-1,01
Ya	6(20,7)		17(43,6)				
Tidak	23(79,3)		22(56,4)				
Merokok							
Ya	6(20,7)		7(17,9)		1,000	1,19	0,35-4,02
Tidak	23(79,3)		32(82,1)				
Penyakit jantung							
Ya	11(37,9)		11(28,2)		0,558	1,56	0,56-4,33
Tidak	18(62,1)		28(71,8)				
Riwayat stroke iskemik rekuren							
Ya	11(37,9)		9(23,1)				
Tidak	18(62,1)		30(76,9)		0,289	2,04	0,71-5,86
Lokasi infark							
Korteks	23(85,2)		10(29,4)		<0,001	13,80	3,79-50,28
Subkorteks	4(14,8)		24(70,6)				
NIHSS saat masuk		6,0(1,0-17,0)		5,0(1,0-15,0)	0,021		
Indeks Barthel		15(5-85)		25 (5-70)	0,013		

Tabel 4. Hasil analisis multivariat regresi logistik terhadap kejadian LS

Variabel bebas	Nilai <i>p</i>	OR	95%CI
Usia	0,008	1,12	1,03-1,21
DM	0,181	0,35	0,08-1,62
NIHSS	0,433	0,90	0,70-1,16
Indeks Barthel	0,682	0,99	0,95-1,03
Lokasi infark di korteks	0,001	10,49	2,54-43,26

Ket: DM =Diabetes Melitus, NIHSS =National Institutes of Health Stroke Scale

Pada kelompok kontrol, lesi yang melibatkan korteks serebri ditemukan pada 29,4% (10/39) pasien, sedangkan lesi subkorteks sebanyak 70,6%. Setelah dilakukan analisis bivariat, diperoleh nilai $p < 0,001$; OR =13,80; 95%CI: 3,79-50,28 yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara lokasi infark di korteks dengan kejadian LS pascastroke iskemik.

Analisis multivariat dilakukan dengan regresi logistik pada variabel-variabel yang dalam analisis bivariat memiliki nilai $p < 0,25$, yaitu variabel usia, DM, nilai NIHSS, indeks Barthel, serta lesi infark di korteks serebri. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa faktor risiko independen terjadinya LS pada populasi stroke iskemik adalah lokasi lesi infark pada korteks serebri, dengan nilai $p = 0,001$; OR =10,49; 95%CI: 2,54-43,26 dan usia, dengan nilai $p = 0,008$; OR =1,12; 95%CI: 1,03-1,21. Dari hasil tersebut tampak bahwa

kekuatan hubungan lesi infark di korteks dengan kejadian LS lebih kuat dibanding hubungan usia dengan kejadian LS. Nilai NIHSS saat admisi dalam analisis multivariat tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian LS pascastroke iskemik (lihat tabel 4).

DISKUSI

Berdasarkan analisis multivariat, nilai NIHSS tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kejadian LS. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa tingkat keparahan stroke tidak berhubungan bermakna dengan bangkitan pascastroke.^{10,12} Conrad *et al.*² melalui analisis multivariat pada subtype stroke menemukan bahwa NIHSS berhubungan bermakna dengan bangkitan pascastroke, tetapi ketika hanya melibatkan pasien stroke iskemik, NIHSS tidak berhubungan bermakna dengan bangkitan.²

Stroke dengan klinis yang berat dianggap menandakan keterlibatan korteks yang lebih luas.¹³ Sebuah penelitian menemukan bahwa ukuran lesi infark pada pemeriksaan *diffusion-weighted imaging* (DWI) dan *perfusion-weighted imaging* (PWI) dalam 6,5 jam awitan berkorelasi dengan tingkat keparahan defisit neurologis 24 jam pertama yang diukur dengan NIHSS. Dengan kata lain, makin tinggi nilai NIHSS, maka makin luas lesi infark.¹⁴

Penilaian NIHSS meliputi tingkat kesadaran, respons terhadap pertanyaan dan perintah sederhana, lapang

pandang, kelemahan otot wajah, kekuatan lengan dan tungkai, ataksia anggota gerak, gangguan sensori, bahasa, disartria, serta adanya *neglect*. Namun, NIHSS tidak secara tepat menggambarkan koordinasi pasien, gangguan gait, fungsi sensoris kortikal, fungsi motorik distal, memori, dan kognisi. Kelemahan dalam hal akurasi ini secara sengaja didesain untuk memungkinkan *reproducibility*. Selain itu, skor NIHSS untuk stroke hemisfer kiri lebih tinggi 4 poin dibanding hemisfer kanan.¹⁵ Selain itu, fungsi berbahasa yang merupakan salah satu poin penilaian dalam NIHSS tidak secara khusus menunjukkan keterlibatan korteks serebri oleh karena afasia dapat terjadi pada lesi subkorteks. Afasia subkorteks merupakan kelainan berbahasa yang terjadi bukan akibat kerusakan area bahasa *perisylvii*, melainkan lesi pada talamus, nukleus kaudatus, putamen, atau kapsula interna hemisfer dominan. Sehingga dapat dikatakan bahwa nilai NIHSS yang tinggi tidak selalu menandakan lesi kortikal yang luas.

Lokasi infark di korteks serebri merupakan faktor risiko independen LS dalam penelitian ini. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya.^{6,16,17} Timbulnya bangkitan membutuhkan 3 kondisi, yaitu 1) sekelompok neuron yang bereksitasi secara patologis, 2) peningkatan aktivitas eksitasi, terutama glutaminergik, melalui koneksi rekuren untuk menghantarkan *discharge*, dan 3) berkurangnya aktivitas proyeksi inhibitori GABA-ergik. Alasan mengapa neuron yang berada di dalam atau di dekat lesi korteks menghasilkan cetusan secara spontan dan sinkron belum sepenuhnya dipahami.

Adanya fokus epileptogenik di korteks serebri menunjukkan bahwa neuron-neuron tersebut terputus dari sinyal aferen. Neuron dalam kondisi tersebut akan mengalami hipereksitabilitas dan secara berkepanjangan berada pada keadaan depolarisasi parsial. Membran sitoplasma mengalami peningkatan permeabilitas ion sehingga lebih mudah teraktivasi dalam keadaan hipertermi, hipoksia, hipoglikemia, hipokalsemia, dan hiponatremia. Demikian juga dengan rangsang sensori berulang, seperti stimulasi fotik dan selama fase tidur di mana terjadi hipersinkronisasi neuron.⁷

Selain itu, variabel usia tua juga terbukti sebagai faktor risiko independen terjadinya LS pada stroke iskemik. Dua penelitian terdahulu melaporkan hasil yang berbeda.^{2,5,16} Proses yang mendasari hasil ini dapat berkaitan dengan meningkatnya kejadian stenosis karotis dengan bertambahnya usia, sementara penyakit arteri karotis diketahui merupakan salah satu faktor risiko terjadinya infark kortikal kecil yang terdeteksi melalui pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) DWI.¹⁸ Keterlibatan korteks serebri pada kasus stroke telah ditemukan sebagai faktor risiko bangkitan pada beberapa penelitian.

Stenosis karotis juga dikaitkan dengan hiperintensitas substansia alba melalui mekanisme penurunan perfusi

serebral secara global. Hiperintensitas tersebut terdeteksi dengan pemeriksaan MRI.¹⁹ Sebuah penelitian menemukan bahwa pasien dengan infark lakunar memiliki risiko mengalami bangkitan yang lebih tinggi apabila didapatkan gambaran leukoaraiosis pada CT scan. Studi dengan *positron emission tomography* (PET) scan terhadap pasien dengan leukoaraiosis dan bangkitan menunjukkan adanya penurunan aliran darah regional serta konsumsi oksigen pada area korteks dibanding pasien dengan leukoaraiosis tanpa bangkitan.²⁰

Fibrilasi atrium merupakan penyebab utama stroke kardioemboli. Beberapa penelitian melaporkan bahwa bangkitan lebih sering terjadi pada stroke kardioemboli dibanding tipe stroke iskemik lain. Misirli *et al.*¹⁶ menemukan bahwa infark emboli berhubungan dengan ES, tetapi tidak dengan LS. Namun, penelitian lain tidak menemukan hubungan antara bangkitan saat awitan stroke dengan adanya emboli jantung.⁴ Benbir *et al.*²¹ dan Chen *et al.*³ melaporkan bahwa AF bukan merupakan faktor risiko independen terjadinya epilepsi pascastroke. Kedua penelitian tersebut di atas melibatkan pasien dengan epilepsi pascastroke yang mensyaratkan terjadinya minimal 2 bangkitan.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu 1) penelitian menggunakan data sekunder rekam medis pasien sehingga sangat tergantung kelengkapan rekam medis, 2) sebagian besar pasien kelompok kasus tidak menjalani EEG sehingga penegakan diagnosis LS berdasarkan anamnesis, 3) kelainan elektrolit menjadi salah satu kriteria eksklusi, tetapi tidak semua pasien dengan bangkitan diperiksa kadar elektrolit serum oleh karena pasien tidak selalu datang ke unit gawat darurat ketika mengalami bangkitan tersebut, 4) dalam penelitian ini lokasi infark hanya dibagi menjadi 2 kategori, yaitu korteks dan subkorteks.

SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat keparahan stroke iskemik yang diukur dengan NIHSS saat masuk RS tidak terbukti berhubungan bermakna secara statistik dengan kejadian LS, demikian juga dengan riwayat hipertensi, riwayat DM, riwayat stroke iskemik berulang, riwayat penyakit jantung, riwayat kebiasaan merokok, dan indeks Barthel. Lesi infark pada korteks serebri serta usia tua merupakan faktor risiko independen terjadinya *late-onset seizure* pascastroke iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang J guo, Hu W, Ge M, *et al.* Risk Factors for Post-stroke Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epilepsy Research*. 2014;108(10):1806–1816.
2. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, Kovac S, Ritter MA, Evers S. Seizures After Cerebrovascular Events: Risk Factors and Clinical Features. *Seizure*. 2013;22:275–282.

3. Chen T-C, Chen Y-Y, Cheng P-Y, Lai C-H. The Incidence Rate of Post-Stroke Epilepsy: a 5-Year Follow-up Study in Taiwan. *Epilepsy research*. 2012;102(3):188–194.
4. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and Epilepsy after Ischemic Stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1769–1775.
5. Raak LH Van, Lodder J, Kessels F. Late Seizures Following a First Symptomatic Infarct are Related to Large Infarcts Involving Posterior Area Around the Lateral Sulcus. *Seizure*. 1996;185–194.
6. Lamy C, Domigo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J, *et al*. Early and Late Seizures after Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults. *Neurology*. 2003;60:400–404.
7. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. *Adams and Victor’s Principles of Neurology Tenth Edition*. McGraw-Hill education; 2014.
8. Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Incidence and Predictors of Post-Stroke Epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;127:427–430.
9. Lossius MI, Rønning OM, Mowinckel P, Gjerstad L. Incidence and Predictors for Post-Stroke Epilepsy. A Prospective Controlled Trial. The Akershus Stroke Study. *European Journal of Neurology*. 2002;9:365–368.
10. Graham NSN, Crichton S, Koutroumanidis M, Wolfe CDA, Rudd AG. Incidence and Associations of Poststroke Epilepsy, The Prospective South London Stroke Register. *Stroke*. 2013;44:605–611.
11. Arntz R, Rutten-jacobs L, Maaijwee N, Schoonderwaldt H, Dorresteijn L, Dijk E Van, *et al*. Post-Stroke Epilepsy in Young Adults : A Long-Term Follow-Up Study. *Plos One*. 2013;8(2).
12. Kammersgaard LP, Olsen TS. Poststroke Epilepsy in the Copenhagen Stroke Study: Incidence and Predictors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2005;14(5):210–214.
13. Tanaka T, Ihara M. Post Stroke Epilepsy. *Neurochemistry International*. 2017; 107: 219-228.
14. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, O’Brien M, Marks MP, Moseley ME. Correlation of Perfusion- and Diffusion-Weighted MRI with NIHSS Score in Acute (<6.5 Hour) Ischemic Stroke. *Neurology*. 1998;50:864–870.
15. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Stroke*. 2017;48:1–8.
16. Misirli H, Özge A, Somay G, Erdoğan N, Erkal H, Erenoğlu NY. Seizure Development after Stroke. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;60(12):1536–1541.
17. Bladin CF, Alexandrov A V, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, *et al*. Seizures After Stroke. *Arch Neurol*. 2000;57:1617–1622.
18. Yano C, Iwata M, Uchiyama S. Risk Factors for Small Cortical Infarction on Diffusion- Weighted Magnetic Resonance Imaging in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2011;20(1):68–74.
19. Kandiah N, Goh O, Mak E, Marmin M, Ng A. Carotid Stenosis : A Risk Factor for Cerebral White-Matter Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(1):136–139.
20. Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late Epileptic Seizures after Cerebral Infarction. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1999;99:265–268.
21. Benbir G, Ince B, Bozluolcay M. The Epidemiology of Post-Stroke Epilepsy According to Stroke Subtypes. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006;114(1):8–12.