

IRAMA SIRKADIAN PADA STROKE AKUT

CIRCADIAN RHYTHM IN ACUTE STROKE

*Merry Septemi Ekayanti**, *Muhammad Fandy Bachtiar**, *Arthur H.P. Mawuntu***,
*Junita Maja Pertiwi***

merryneuro@gmail.com

*) Residen, Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou, Manado, Sulawesi Utara;

***) Staf, Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou, Manado, Sulawesi Utara

ABSTRAK

Pendahuluan: Irama sirkadian mempengaruhi perilaku dan hampir setiap fungsi fisiologis manusia. Stroke dapat mengganggu irama sirkadian sampai jangka waktu tertentu. **Tujuan:** Mengetahui perubahan pola irama sirkadian pada stroke akut di Manado. **Metode:** Penelitian kohort deskriptif di RSUP Prof. dr. R.D. Kandou, Manado bulan Desember 2015-Februari 2016. Subjek dibagi menjadi kelompok stroke iskemik dan stroke hemoragik. Perubahan irama sirkadian dinilai dengan melihat perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik, denyut nadi, dan glukosa darah dalam 72 jam pertama perawatan. **Hasil:** Didapatkan 35 subjek (23 stroke iskemik dan 12 stroke hemoragik). Kenaikan tekanan sistolik dan diastolik pada stroke iskemik dan hemoragik mencapai puncaknya pada pukul 04.00. Tekanan darah sistolik menurun pada pukul 20.00 dan diastolik menurun lebih awal, pada pukul 08.00. Peningkatan rerata denyut nadi mencapai puncaknya pada pukul 16.00 dan menurun pada pukul 00.00 untuk kedua kelompok. Didapatkan peningkatan rerata kadar glukosa darah pada pukul 20.00 yang menurun pada pukul 08.00 untuk kedua kelompok. **Diskusi:** Pola diurnal dan nokturnal irama sirkadian untuk tekanan darah dan kadar glukosa darah masih terlihat tetapi nilai lonjakannya lebih tinggi daripada pola normal. Denyut nadi tidak mengalami perubahan berarti dibandingkan dengan pola normal. Umumnya irama sirkadian kembali normal setelah stroke melewati masa akut.

Kata kunci : irama sirkadian, stroke akut, tekanan darah, nadi, glukosa darah.

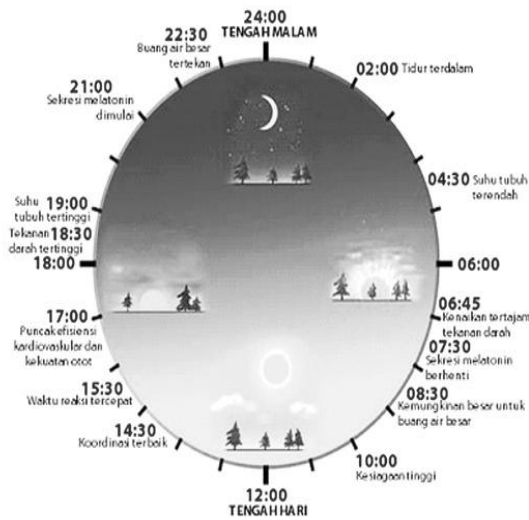
ABSTRACT

Introduction: Circadian rhythm affects human behavior and almost all physiological functions. Stroke could disrupt the circadian rhythm until a certain period. **Aim:** To learn the changes of circadian rhythm in acute stroke in Manado. **Method:** Descriptive cohort study conducted in R.D. Kandou hospital in Manado in December 2015-February 2016. Subjects were divided to ischemic stroke and hemorrhagic stroke groups. Changes in circadian rhythm was assessed by measuring the changes in systolic and diastolic blood pressures, heart rate, and blood glucose level within the first 72 hours of admission. **Result:** There were 35 subjects (23 ischemic stroke and 12 hemorrhagic stroke). The increase of systolic and diastolic blood pressures in ischemic and hemorrhagic stroke reached their peak at 04.00 am. Systolic blood pressure decreased at 08.00 pm while diastolic blood pressure decreased earlier at 08.00 am. The increase in average heart rate reached its peak at 04.00 pm and decreased at 00.00 am in both groups. There was an increase in the average blood glucose level at 08.00 pm that decreased at 08.00 am in both groups. **Discussion:** Diurnal-nocturnal pattern of circadian rhythm for blood pressure and blood glucose was still present but the spike was higher than normal. In general, the circadian rhythm returned to normal after stroke surpassed the acute period.

Keywords: *circadian rhythm, acute stroke, blood pressure, heart rate, blood glucose.*

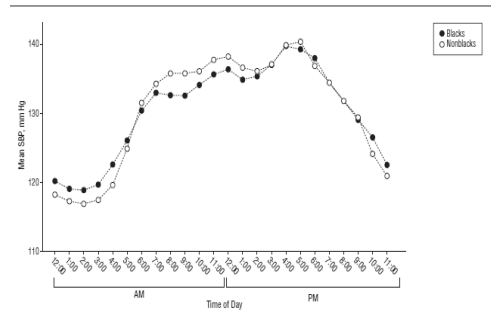
PENDAHULUAN

Istilah “irama sirkadian” berasal dari bahasa latin “circa” (lingkaran) dan “dies” (hari), yang artinya irama fisiologis endogen dengan durasi sekitar 24 jam yang terdapat pada makhluk hidup. Irama sirkadian tidak hanya mengatur siklus tidur dan bangun endogen tetapi juga mempengaruhi perilaku dan hampir setiap fungsi fisiologis. “Jam internal” ini dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti cahaya dan makanan hingga membentuk siklus “harian” yang sinkron dalam 24 jam (Gambar 1).¹

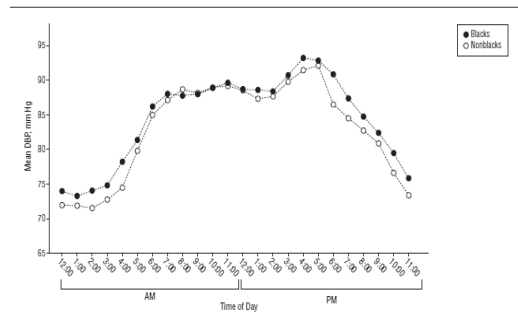


Gambar 1. Siklus jam biologis tubuh.

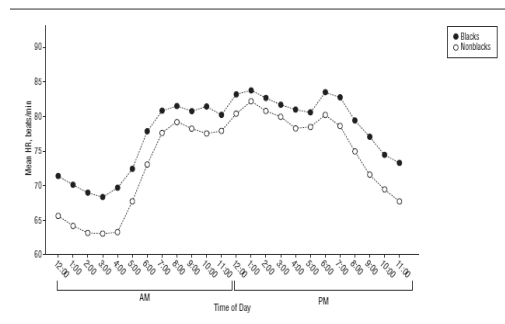
(Sumber: Smolensky & Lamberg (2000).¹)



A



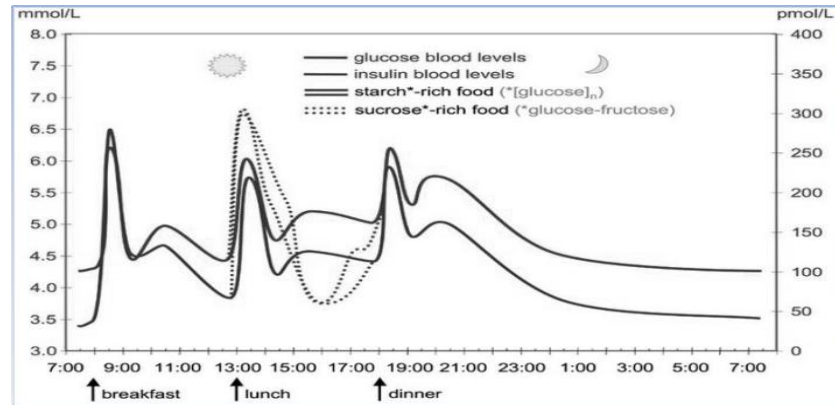
B



C

Gambar 2. Kurva irama sirkadian pada dewasa ras kulit hitam dan putih.

A: Tekanan darah sistolik; B: Tekanan darah diastolik; C: Denyut nadi.
(Sumber: Jehn, dkk (2008).²)



Gambar 3. Kurva irama sirkadian glukosa darah orang dewasa.

(Sumber: Suckale & Solimena (2008).³)

Pada manusia, irama sirkadian terutama dikendalikan oleh nukleus suprakiasmatik (SCN) yang terletak di depan hipotalamus. Nukleus suprakiasmatik mengatur fungsi molekular dan selular yang kemudian mempengaruhi tekanan darah, nadi, respirasi, suhu tubuh, waktu tidur, dan metabolisme tubuh lainnya. Pada pola irama sirkadian normal, tekanan darah akan menurun setidaknya 10% pada jam-jam di sore hingga malam hari dan kembali meningkat pada pagi hari (Gambar 2A dan Gambar 2B).² Denyut nadi mulai berkurang pada malam hari (Gambar 2C).² Kedua hal ini berhubungan dengan aktivitas orang yang berkurang pada malam hari. Berlawanan dengan itu, kadar gula darah akan meningkat pada malam hari dan mulai menurun menjelang pagi hari (Gambar 3).³ Perubahan parameter-parameter yang terkait dengan irama sirkadian ini membuat beberapa peneliti mengamati perubahan pola irama

sirkadian menggunakan parameter-parameter tersebut.²⁻⁴

Kejadian stroke iskemik dilaporkan paling sering terjadi di pagi hari untuk semua subtipenya. Irama sirkadian diduga ikut berperan pada tingginya kejadian stroke iskemik di pagi hari. Berbeda dengan stroke iskemik, stroke hemoragik memiliki angka kejadian yang tinggi pada akhir siang hari dan jarang sekali pada malam hari. Hal ini mungkin menunjukkan bahwa peran irama sirkadian tidak sama pada semua jenis stroke.⁴

Di lain pihak, terdapat berbagai faktor yang dapat mempengaruhi pola irama sirkadian seperti stres atau trauma. Stroke menyebabkan suatu stres metabolik yang dapat mengganggu pola irama sirkadian. Namun demikian, pada umumnya irama sirkadian dapat kembali normal setelah stroke melewati masa akut.⁵ Sampai saat ini penelitian tentang stroke akut dan perubahan irama sirkadian, khususnya di Manado, masih

terbatas. Banyak faktor internal dan eksternal yang mempengaruhi sehingga terjadi variasi pada irama sirkadian. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui bagaimana pola irama sirkadian pada stroke akut tipe iskemik maupun hemoragik pada pasien di Manado.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort deskriptif yang dilakukan di Bangsal Neurologi Rumah Sakit Umum Pusat Prof. dr. R.D. Kandou, Manado (RS RDK). Subjek diambil secara konsekutif pada bulan Desember 2015 hingga Februari 2016. Perubahan irama sirkadian dinilai dengan melihat perubahan tekanan darah sistolik dan diastolik, denyut nadi, dan glukosa darah dalam 72 jam pertama perawatan.^{4,6,7} Subjek dibagi menjadi kelompok stroke iskemik dan stroke hemoragik.

Kriteria inklusi adalah pasien yang terdiagnosis stroke secara klinis dan radiologis (dengan *computerized tomography scan* = *CT scan* kepala tanpa kontras), berusia >18 tahun, dan awitannya ≤48 jam. Kriteria eksklusi adalah stroke berulang, *transient ischemic attack* (gejala klinis stroke menghilang kurang dari satu jam setelah awitan dan *CT scan* kepala normal), ada penyakit jantung, diabetes melitus (ada riwayat diabetes melitus atau

hemoglobin terglukosilasi = HbA1c meningkat di atas nilai rujukan), ada gangguan ginjal, menerima terapi steroid, antihistamin, antitusif, narkotik, obat antipsikotik mayor, obat antipsikotik minor, obat antidepresi, dan obat antiepilepsi dalam dua minggu terakhir, ada penurunan kesadaran, mendapatkan obat antihipertensi selama perawatan, membutuhkan regulasi glukosa darah dengan obat-obatan selama perawatan, membutuhkan regulasi denyut jantung dengan obat selama perawatan, hamil, dan tidak bersedia mengikuti penelitian. Pasien yang meninggal atau keluar rumah sakit sebelum periode pemeriksaan selesai dikeluarkan dari penelitian.

Seperti yang disebutkan sebelumnya, subjek kemudian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok stroke iskemik dan stroke hemoragik. Pada kedua kelompok dilakukan pengukuran tekanan darah dan denyut nadi dalam keadaan istirahat dan posisi berbaring. Tekanan darah diukur menggunakan manometer aneroid manual merek Riester® (Riester, Jungingen, Jerman) dengan manset disesuaikan dengan ukuran lengan. Denyut nadi diperiksa dengan cara palpasi denyut nadi radialis selama satu menit. Selain itu, diperiksa juga kadar glukosa darah menggunakan metode tes strip dengan glukosa meter terkalibrasi

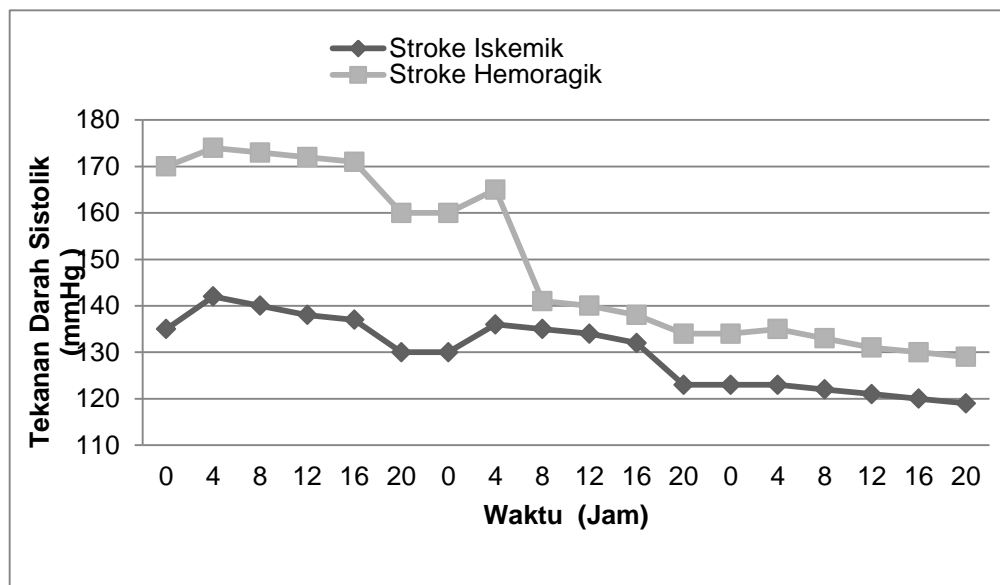
merek Easy Touch® (EasyTouch, Mioli, Taiwan). Pengukuran dilakukan setiap empat jam selama 72 jam. Variabel numerik dilaporkan dalam nilai rerata. Perubahan parameter-parameter yang diperiksa menurut waktu dinyatakan dalam grafik garis.

HASIL

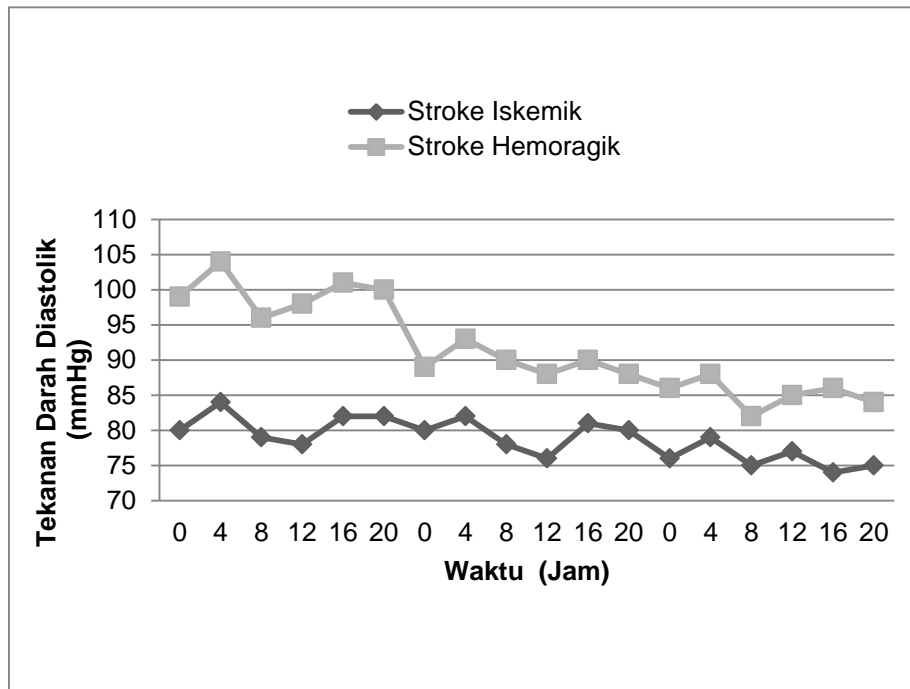
Didapatkan 35 subjek yang terdiri dari 23 subjek pada kelompok stroke iskemik dan 12 subjek pada kelompok stroke hemoragik. Rerata usia keseluruhan 56,4±6,8 tahun. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibanding perempuan pada kelompok stroke iskemik dan hemoragik (rasio masing-masing 2,3:1 dan 2:1). Sebaran karakteristik ini diperlihatkan dalam Tabel.

Tabel. Sebaran karakteristik demografik subjek menurut tipe stroke

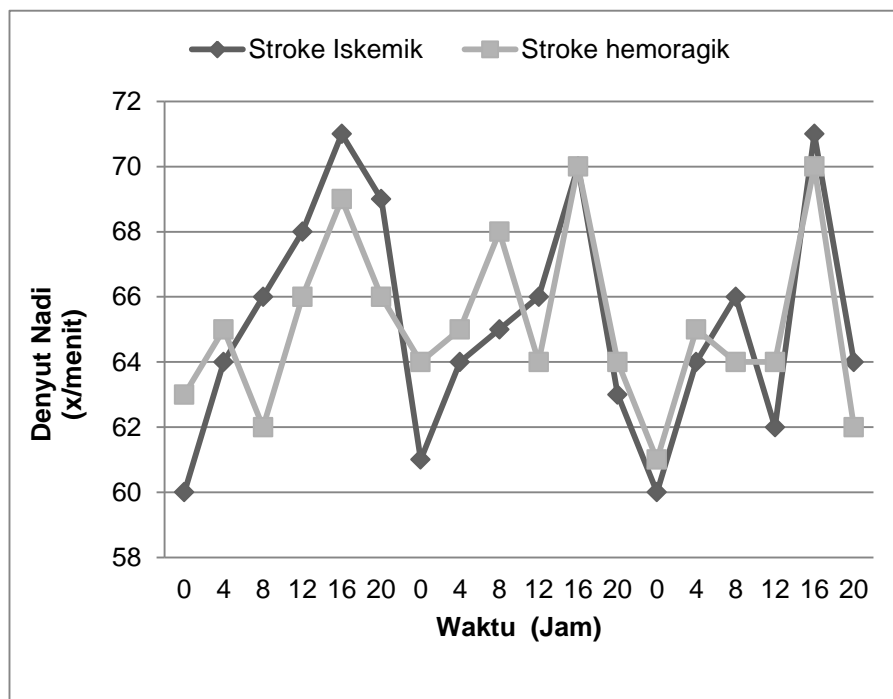
Variabel	Stroke Iskemik	Stroke Hemoragik	Total
Jenis kelamin (n;%)			
Laki-laki	16 (45,7)	8 (22,8)	24 (68,6)
Perempuan	7 (20,0)	4 (11,4)	11 (31,4)
Total	23 (65,7)	12 (34,2)	35 (100)
Rerata umur (tahun ± 2SD)	55,4 ± 6,8	58,1 ± 6,9	56,4 ± 6,8



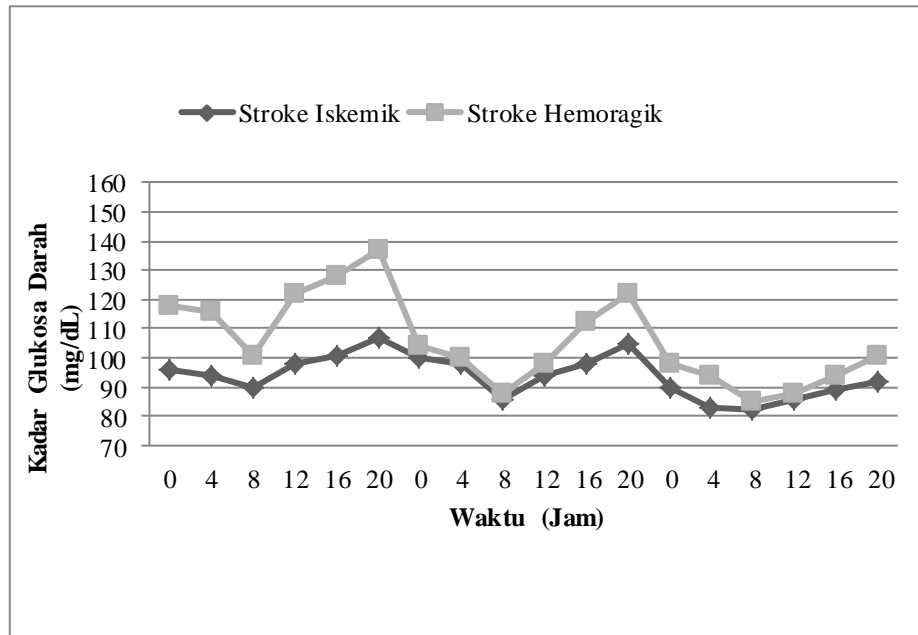
Gambar 4. Perubahan rerata tekanan darah sistolik dalam 72 jam pertama perawatan.



Gambar 5. Perubahan tekanan darah diastolik dalam 72 jam pertama perawatan.



Gambar 6. Perubahan denyut nadi dalam 72 jam pertama perawatan.



Gambar 7. Perubahan kadar glukosa darah dalam 72 jam pertama perawatan.

Secara umum, kenaikan tekanan sistolik pada stroke iskemik dan hemoragik mencapai puncaknya pada pukul 04.00 dan mengalami penurunan pada pukul 20.00 (Gambar 4). Untuk perubahan tekanan diastolik, didapatkan kenaikan tekanan mencapai puncaknya pada pukul 04.00 dan menurun pada pukul 08.00 (Gambar 5). Dari kedua grafik tersebut juga terlihat bahwa rerata tekanan darah (sistolik dan diastolik) kelompok stroke hemoragik lebih tinggi dibandingkan stroke iskemik. Penurunan tekanan darah ini mulai tampak jelas setelah lebih dari 24 jam perawatan. Stroke hemoragik lebih besar penurunannya dibandingkan stroke iskemik.

Peningkatan rerata denyut nadi mencapai puncaknya pada pukul 16.00 dan mengalami penurunan pada pukul

00.00 untuk kedua kelompok subjek. Denyut nadi pada stroke iskemik lebih cepat dibandingkan stroke hemoragik. Namun demikian, tidak ada perubahan yang pola nadi yang bermakna dalam 72 jam perawatan (Gambar 6).

Untuk parameter kadar glukosa darah, didapatkan adanya peningkatan rerata kadar glukosa darah pada pukul 20.00 yang kemudian menurun pada pukul 08.00 baik pada stroke iskemik maupun hemoragik. Rerata kadar glukosa darah pada kelompok stroke hemoragik lebih tinggi dibandingkan stroke iskemik dan tampak ada penurunan yang besar setelah 24 jam perawatan baik pada kedua kelompok (Gambar 7).

PEMBAHASAN

Sebaran usia dan rasio jenis kelamin pada penelitian ini mirip dengan yang disebutkan dalam penelitian tentang faktor-faktor risiko pasien stroke di RS RDK tahun 2012-2013 (Cristianto dkk, 2014).⁸ Kelompok stroke iskemik lebih banyak daripada stroke hemoragik.^{9,10}

Pada tekanan darah sistolik dan diastolik, kita masih melihat adanya pola peningkatan tekanan darah pagi hari baik pada kasus stroke hemoragik maupun iskemik. Tampaknya, irama sirkadian perubahan tekanan darah masih ada pada stroke akut. Pada beberapa penelitian yang meneliti peran tekanan darah terhadap kejadian stroke, pola lonjakan tekanan darah di pagi hari berperan terhadap tingginya awitan stroke di pagi hari, terutama stroke iskemik. Meskipun demikian, hal tersebut tidak dapat dijadikan argumen dalam penelitian kami karena desain penelitian kami bertujuan mengukur perubahan tekanan darah setelah stroke terjadi.^{4,5,11}

Puncak tertinggi tekanan darah harian mulai menurun setelah 24 jam perawatan. Penurunan yang lebih besar terlihat pada kelompok stroke hemoragik. Pola diurnal dan nokturnal irama sirkadian masih terlihat tetapi dengan nilai yang lebih tinggi dibandingkan nilai pada irama sirkadian normal. Hal ini juga ditemukan pada

penelitian oleh Wallace, dkk (1981) yang mendapatkan 84% kasus stroke mengalami peningkatan tekanan darah dalam 24 jam paska awitan dan tekanan darah kembali normal terjadi sekitar 10 hari kemudian.¹¹ Secara teoritis, peningkatan tekanan darah terjadi sebagai respons autoregulasi untuk meningkatkan aliran darah ke otak guna menyelamatkan daerah iskemik dan akan kembali normal setelah selesai fase akut. Tepatnya di saat telah terjadi perbaikan fungsi otak.^{9,11}

Peningkatan rerata denyut nadi mencapai puncaknya pada pukul 16.00 dan mengalami penurunan pada pukul 00.00 dalam 72 jam perawatan untuk kedua kelompok subjek. Denyut nadi pada stroke iskemik lebih cepat dibandingkan stroke hemoragik. Namun demikian, tidak didapatkan perubahan pola nadi jika dibandingkan dengan pola irama sirkadian normal (Gambar 3). Hal ini menarik karena pada stroke dapat terjadi tekanan tinggi intrakranial yang menyebabkan perlambatan denyut nadi atau disrupsi metabolik dan psikis yang dapat menyebabkan peningkatan denyut nadi. Hal ini perlu diteliti lebih lanjut.^{4,9,11,12}

Terjadi peningkatan rerata glukosa darah dengan irama sirkadian normal pada kedua kelompok dalam 24 jam setelah awitan. Secara teoritis, hal ini dikarenakan sekresi hormon-hormon

stres seperti kortisol dan norepinefrin yang memicu peningkatan kadar glukosa darah.¹³ Rerata glukosa darah mulai menurun setelah 24 jam paska awitan. Hal ini mungkin berhubungan dengan penurunan sekresi hormon-hormon stres.^{4,14-17}

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yaitu tidak dilakukan pengukuran terhadap beberapa variabel lain yang mempengaruhi irama sirkadian seperti suhu tubuh, kadar melatonin, kadar kortisol plasma, dan faktor-faktor koagulasi. Luas dan lokasi lesi berdasarkan pencitraan otak tidak dianalisis dalam penelitian ini.^{7,12,18} Di masa mendatang, penelitian ini dapat dilanjutkan dengan menganalisis variabel-variabel yang belum diperiksa dalam penelitian ini dengan masa observasi lebih lama dan memperhatikan gambaran pencitraan otak yang memberikan informasi tentang subtype stroke, luas dan lokasi lesi.^{4,18}

KESIMPULAN

Pola diurnal dan nokturnal irama sirkadian untuk tekanan darah dan kadar glukosa darah masih terlihat tetapi nilai lonjakannya lebih tinggi daripada pola normal. Denyut nadi tidak mengalami perubahan berarti dibandingkan dengan pola normal. Pada umumnya irama sirkadian dapat kembali normal setelah stroke melewati masa akut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smolensky M, Lamberg L. (2000). *The body clock guide to better health: How to use your body's natural clock to fight illness and achieve maximum health*. New York: Henry Holt and Company. 2011.
2. Jehn ML, Brotman DJ, Appel LJ. (2008). Racial Differences in Diurnal Blood Pressure and Heart Rate Patterns: Results From the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Arch Intern Med*, 168(9), 999–1000.
3. Suckale J, Solimena M. Pancreas islets in metabolic signaling – focus on the β -cell. Tersedia dari: *Nature Precedings* <<http://hdl.handle.net/10101/npre.2008.1724.2>> (2008). Diakses 22 Desember 2018.
4. Schallner N, LeBlanc R, Otterbein LE, Hanafy KA. (2014). Circadian Rhythm in Stroke – The Influence of Our Internal Cellular Clock on Cerebrovascular Events. *J Clin Exp Pathol*, 4:163.
5. Ajayi AO, Ajayi EA, Adekeye KA, Busari OA. (2013). Pattern of circadian rhythm of blood pressure in acute stroke. *Journal of Medical Sciences*, 2(2):15-20.
6. Klerman, EB. (2005). Clinical Aspects of Human Circadian Rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), 375-386.
7. Jensen MA, Garde AH, Kristiansen J, Nabe-Nielsen K, Hansen ÅM. (2016). The effect of the number of consecutive night shifts on diurnal rhythms in cortisol, melatonin and heart rate variability (HRV): a systematic review of field studies. *International archives of occupational and environmental*

- health, 89(4), 531-545.
8. Christanto R, Mahama CN, Tumboimbela MJ. (2014). Profil Faktor-Faktor Risiko Pada Pasien Stroke Yang Dirawat Inap Di Irina F Neurologi RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Periode Juli 2012-Juni 2013. *Jurnal e-Clinic*, 2(3), 1-2.
 9. Pokdi Stroke Perdossi. Guideline Stroke Tahun 2011. Jakarta: PERDOSSI; 2011.
 10. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA. (2009). Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*, 40(4), 1032-1037.
 11. Wallace JD, Levy LL. (1981). Blood pressure after stroke. *JAMA*, 246(19), 2177-2180.
 12. Fujiwara S, Shinkai S, Kurokawa Y, Watanabe T. (1992). The acute effects of experimental short-term evening and night shifts on human circadian rhythm: the oral temperature, heart rate, serum cortisol and urinary catecholamines levels. *International archives of occupational and environmental health*, 63(6), 409-418.
 13. Chung S, Son GH, Kim K. (2011). Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1812(5), 581-591.
 14. Polonsky KS, Given BD, van Cauter E. (1988). Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *The Journal of clinical investigation*, 81(2), 442-448.
 15. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M, Tuomilehto J. (2006). Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes care*, 29(4), 792-797.
 16. Jain S, Namboodri KKN, Kumari S, Prabhakar S. (2004). Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC Neurology*, 4(1), 1.
 17. William J, Elliott MD. (1998). Circadian variation in the timing of stroke onset. *Stroke*, 29(5), 992-996.
 18. Wong AA, Read SJ. (2008). Early changes in physiological variables after stroke. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 11(4), 207.