

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV)
DENGAN DERAJAT KLINIS PENDERITA
STROKE ISKEMIK AKUT**

***CORRELATION BETWEEN MEAN PLATELET VOLUME
(MPV) AND THE CLINICAL SEVERITY OF PATIENTS WITH
ACUTE ISCHEMIC STROKE***

Disusun dan diajukan oleh

**AGUS SULISTYAWATI
C115216210**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN ANTARA *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV)
DENGAN DERAJAT KLINIS PENDERITA
STROKE ISKEMIK AKUT**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi Neurologi

Disusun dan diajukan oleh:

AGUS SULISTYAWATI

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN MEAN PLATELET VOLUME DENGAN DERAJAT
KLINIS PENDERITA STROKE ISKEMIK AKUT**

Disusun dan diajukan oleh :

AGUS SULISTYAWATI

C115216210

Telah dipertahankan di hadapan Panitia ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 April 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,


DR. Dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K)
NIP. 195909171988031001

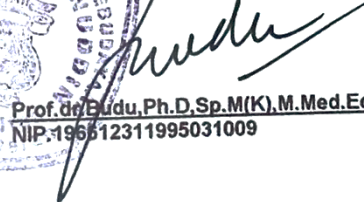
Pembimbing Pendamping,


DR. Dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
NIP. 195706081984102001

Ketua Program Studi Neurologi
Fakultas Kedokteran Unhas,


dr. Muh. Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 196209211988111001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. dr. E. Idrus, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ec
NIP. 196112311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini,

Nama : Agus Sulistyawati

Nomor Mahasiswa : C115216210

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "**Hubungan Antara *Mean Platelet Volume (MPV)* dengan Derajat Klinis Penderita Stroke Iskemik Akut**" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 28 April 2021

Yang membuat pernyataan,



Agus Sulistyawati

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah Subhana Wa Ta'ala atas segala berkah dan rahmat yang diberikan kepada saya selaku penulis, sehingga naskah tesis ini dapat terselesaikan. Penulis yakin bahwa penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, bimbingan, dan kerjasama dari berbagai pihak.

Dengan selesainya tesis ini, penulis menyampaikan terima kasih tak terhingga kepada suami tercinta Koelop Endrayana dan ananda tersayang Abid F.A. Rajendra dan Rizki Khairi Virendra, yang telah mengerti, mendukung dan mendoakan penulis selama proses pendidikan. Kepada ayahanda tercinta, Darto dan almarhumah ibunda tercinta Dina, tak henti-hentinya penulis menyampaikan doa dan penulis merasa sangat bersyukur bahwa impian kedua orang tua penulis telah terkabul. Kepada mertua tercinta, Ponidjo dan Yanti, saudara-saudara tercinta Suharni, Suratno, dan Suranto, serta seluruh keluarga besar yang telah mendukung, memberi semangat, dan mendoakan penulis selama masa pendidikan ini.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K) sebagai ketua komisi penasihat, sekaligus sebagai pembimbing akademik, dan juga kepada Dr. dr. Susi

Aulina, Sp.S(K), sebagai anggota komisi penasihat, serta kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, SP.S(K), MARS sebagai Kepala Departemen Neurologi periode 2019-2023 dan juga kepada dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp,S(K), DFM selaku Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas periode 2019-2023 atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan dari sejak pendidikan dokter spesialis dimulai sampai selesainya tesis ini.

Tak lupa pula penulis sampaikan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penguji: Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS; Dr. dr. Yudy Goysal, Sp,S(K); dan dr. Joko Hendarto, Ph,D; yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga dalam penyelesaian tesis ini.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada para guru dan supervisor : Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp. S(K); dr. Louis Kwandou, Sp. S(K); dr. Abdul Muis, Sp. S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp. S(K); Sp. S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp. PA(K), Sp. S; Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA; Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) ; dr. Ummu Atiah, Sp. S; dr. Mimi Lotisna, Sp. S; dr. Andi Weri Sompaa, Sp. S, M.Kes; dr. Moch. Erwin Rachman, Sp. S, M. Kes; dr. Anastasia Juliana, Sp.S; dr. Muh. Iqbal Basri, Sp. S, M. Kes; dr. Sri Wahyuni S. Gani, Sp.S, M.Kes; dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado Sp. N, dan dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S

yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan penulis maupun untuk tesis ini. Semoga Allah Subhana Wa Ta'ala senantiasa merahmati.

Terima kasih kepada teman sejawat residen, teman seperjuangan sejak tes masuk sampai selesai pendidikan, saudara-saudara saya Mighty Elf Januari 2017 (dr. Dwi A. Ayu Suminar, dr. Rahmawati, dr. Aayuh Khaeranih, dr Yuthim Oktiany R, dr. Zulfitri, dr. Tio Andrew Santoso, dr. Armalia, dr. Shinta Fithri H. Azis, dr. Raissa Alfaathir Heri, dan dr. Juliet C. G. Umbas), we did it guys. Terima kasih kepada teman-teman sejawat residen Neurologi Unhas atas bantuannya selama penulis menjalani masa pendidikan. Terima kasih kepada staf departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Ibu I Mase, SE, dan Sdr. Arfan yang setiap saat tanpa pamrih membantu, baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan serta bantuan-bantuan lain selama masa pendidikan yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati dan penuh syukur, saya sampaikan terima kasih.

Makassar, April 2021

Penulis

ABSTRAK

AGUS SULISTYAWATI. ·*Hubungan Antara Mean Platelet Volume (Mpv) dengan Derajat Klinis Penderita Stroke Iskemik Akut* (dibimbing oleh David Gunawan Umbas, Susi Aulina, Andi Kurnia Bintang, Yudy Goysal, dan Joko Hendarto).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara mean platelet volume dengan derajat klinis penderita stroke iskemik akut dengan menggunakan skor NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*).

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional menggunakan pendekatan *cross sectional* dengan jumlah sampel sebanyak 176 orang. Data dianalisis dengan menggunakan SPSS 21.0 (SPSS. Inc. Chicago. IL) dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0.05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai MPV pada penderita stroke iskemik akut rata-rata 9.30 ± 1.13 , skor NIHSS pada penderita stroke iskemik akut rata-rata 6.19 ± 2.89 dimana derajat klinis sedang (65.9%) dan derajat klinis ringan (34.1%). Ada hubungan MPV ($p.0.000$; $r:0.664$) dengan skor NIHSS dimana skor NIHSS akan meningkat seiring dengan peningkatan MPV. Nilai MPV juga ditemukan meningkat pada pasien dengan stroke iskemik akut, terutama infark kortikal. Berdasarkan hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa skor NIHSS akan meningkat seiring dengan peningkatan MPV.

Kata kunci: MPV, Stroke Iskemik Akut, NIHSS



ABSTRACT

AGUS SULISTYAWATI. *Correlation Between Mean Platelet Volume (mpv) and the Clinical Severity of Patients with Acute Ischemic Stroke* (supervised by **David Gunawan Umbas, Susi Aulina, Andi Kurnia Bintang, Yudy Goysal, and Joko Hendarto**)

The aim of this study is to determine the correlation between mean platelet volume and the severity of patients with acute ischemic stroke using NIHSS score (National Institutes of Health Stroke Scale).

The research was an observational analytic study using a cross sectional approach with a total sample of 176 people. The data were analyzed using SPSS 21.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL) with a significance level of $\alpha = 0.05$.

The results show that the mean MPV value of patients with acute ischemic stroke is 9.30 ± 1.13 . The NIHSS score of patients with acute ischemic stroke is 6.19 ± 2.89 on average with a moderate clinical degree (65.9%) and mild clinical degree (34.1%). There is a correlation between MPV ($p: 0.000$; $r: 0.664$) and NIHSS score in which NIHSS score will increase with the increase of MPV. MPV values also increase in patients with acute ischemic stroke, especially cortical infarcts.

Keywords: MPV, acute ischemic stroke, NIHSS



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)	iii
PERNY Error! Bookmark not defined.	
ATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT..... Error! Bookmark not defined.	
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1 TUJUAN UMUM.....	4
1.3.2 TUJUAN KHUSUS.....	5
1.4 HIPOTESIS PENELITIAN	5
1.5 MANFAAT PENELITIAN.....	5
BAB II.....	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 STROKE ISKEMIK	7
2.1.1 DEFINISI	7
2.1.2 PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK	7
2.2 ATEROSKLEROSIS.....	11
2.3 VISKOSITAS DARAH DAN STROKE	13
2.4 TROMBOSIT DAN HEMOSTASIS	16
2.5 TROMBOSIT DAN INFLAMASI.....	20
2.6 MEAN PLATELET VOLUME	24

2.7 HUBUNGAN ANTARA MPV DENGAN STROKE ISKEMIK AKUT	26
2.8 HUBUNGAN ANTARA MPV DENGAN DERAJAT KLINIS PADA STROKE ISKEMIK	28
2.9 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)	31
2.10 KERANGKA TEORI	33
2.11 KERANGKA KONSEP	34
BAB III	35
METODOLOGI PENELITIAN	35
3.1 DESAIN PENELITIAN	35
3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	35
3.3 POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	35
3.4 KRITERIA RESTRIKSI	36
3.4.1 KRITERIA INKLUSI	36
3.4.2 KRITERIA EKSKLUSI	36
3.5 PERKIRAAN BESAR SAMPEL	37
3.5.1 METODE PENGAMBILAN SAMPEL	37
3.5.2 CARA KERJA	37
3.6 IDENTIFIKASI DAN KLASIFIKASI VARIABEL	38
3.7 DEFINISI OPERASIONAL	38
3.8 ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK	42
3.9 ALUR PENELITIAN	43
3.9 IZIN PENELITIAN DAN KELAIKAN ETIK	44
BAB IV	45
HASIL PENELITIAN	45
4.1 Distribusi Karakteristik subjek Penelitian	45
4.2 Hubungan antara MPV dengan derajat klinis penderita stroke iskemik akut	48
4.3 Hubungan antara PC dengan MPV	50
4.4 Perbedaan nilai MPV berdasarkan hasil CT Scan kepala penderita stroke iskemik akut	51
BAB V	51
PEMBAHASAN	51
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	52

5.2 Analisa kurva ROC	53
5.3 Hubungan antara MPV dengan derajat klinis stroke iskemik akut berdasarkan skor NIHSS	54
5.4 Hubungan Faktor-faktor Lain Yang Berpengaruh Terhadap derajat klinis Penderita Stroke Iskemik Akut	56
5. 5 Keterbatasan penelitian	58
BAB VI	58
KESIMPULAN DAN SARAN	58
6.1 Kesimpulan	58
6.2 Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	71

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Komponen Viskositas Serum, Plasma, dan Darah	14
Tabel 2. Interpretasi Uji Korelasi.....	42
Tabel 3. Karakteristik subjek penelitian	46
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Derajat Klinis sroke iskemik akut dengan menggunakan skor NIHSS	47
Tabel 5. Hubungan antara MPV dengan derajat klinis berdasarkan skor NIHSS	48
Tabel 6. Hasil Perbandingan MPV dengan Derajat Klinis	50
Tabel 7. Nilai Sensitivitas dan Spesifitas MPV Berdasarkan Derajat Klinis (NIHSS).....	50
Tabel 8. Hubungan antara PC dengan MPV	51
Tabel 9. Perbedaan nilai MPV berdasarkan hasil CT Scan kepala penderita stroke iskemik akut	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 . Kurva ROC MPV berdasarkan derajat klinis dengan penilaian NIHS	49
--	----

DAFTAR SINGKATAN

ACD	: Adenosine Citrate Dextrose
ADO	: Aliran Darah Otak
ADP	: Adenosin Diphosphate
AGE	: Advanced Glycosylation End
AHA	: American Hearth Association
ATP	: Adenosin Triphosphate
β TG	: β tromboglobulin
CD40	: Cluster of Differentiation 40
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: EthyleneDiaminetetraacetic Acid
EPC	: Endothelial Progenitor Cell
GBD	: Global Burden of Disease
GP	: Glikoprotein
HbA1c	: Glycocyalted Haemoglobin
HSC	: Hematopoetic Stem Cells
MPV	: Mean Platelet Volume
NO	: Nitrit Oxide
PC	: Platelet Count
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: Reactive Oxygen Species

SIA : Stroke Iskemik Akut
TIA : Transient Ischemic Attack
WHO : World Health Organization
vWF : von Willebrand's Factor

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Stroke adalah penyakit kegawatdaruratan neurologi yang bersifat akut dan merupakan salah satu penyebab kecacatan dan kematian tertinggi di dunia (Al Rasyid et al., 2017). Di Amerika Serikat, menurut statistik tahun 2014, sekitar 795.000 orang mengalami stroke setiap tahun (Caplan, 2016). Terdapat sekitar 5,5 juta kematian disebabkan oleh penyakit serebrovaskular di seluruh dunia. Secara global 2,7 juta orang meninggal karena stroke iskemik dan 2,8 juta meninggal karena stroke hemoragik (Johnson et al., 2019). Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke pada penduduk dengan usia ≥ 15 tahun, tertinggi di provinsi Kalimantan Timur 14,7%, sementara provinsi Sulawesi Selatan menempati peringkat ke-tujuh belas dengan persentase 10,6% (RISKESDAS, 2018).

Secara umum, stroke diklasifikasikan dalam dua kategori utama, yaitu, stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke hemoragik disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah atau struktur pembuluh darah yang abnormal, sedangkan stroke iskemik disebabkan oleh gangguan aliran darah ke bagian otak yang mengakibatkan hilangnya fungsi secara tiba-tiba (Donkor, 2018). Etiologi stroke iskemik akut

didominasi oleh kejadian aterosklerosis pembuluh darah besar dan kardioemboli (Seung, 2019).

Aterosklerosis merupakan salah satu penyebab terjadinya stroke iskemik. Keseimbangan antara pembentukan fibrin, aktivasi trombosit, dan fibrinolisis, memainkan peran penting dalam kejadian aterotrombotik serta diduga berperan penting dalam prognosis dan progresi stroke. Trombosit secara khusus terlibat dalam pembentukan aterotrombotik serebral dan proses iskemik, melalui proses adhesi, reaksi pelepasan dan agregasi trombosit (Lok et al., 2017).

Trombosit merupakan partikel darah dinamis yang bersama dengan faktor koagulasi memiliki fungsi utama pada proses hemostasis, yaitu mencegah perdarahan. Trombosit berinteraksi dengan sel leukosit dan sel endotelial untuk mencari kerusakan vaskular, lalu teraktivasi. Ketika terstimulasi, trombosit mengalami perubahan bentuk, luas permukaan meningkat dan molekul bioaktif dari granula alfa dan granula dense disekresikan (Budak et al., 2016). Penanda tingkat aktivasi trombosit yang dianggap terkait dengan respon inflamasi sistemik disebut indeks trombosit (Lok et al., 2017). Nilai indeks trombosit sudah otomatis terbaca pada *form* hasil pemeriksaan darah rutin dan nilai ini memiliki makna klinis pada berbagai kasus penyakit. Indeks trombosit yang saat ini diterima secara luas dan direkomendasikan oleh *International Committee for Standardization in Hematology* adalah *Platalet Count (PC)* dan

Mean Platelet Volume (MPV) (Korniluk et al., 2019). MPV adalah penilaian ukuran trombosit, merupakan salah satu penanda fungsi trombosit karena trombosit yang berukuran lebih besar secara enzimatik dan metabolik lebih aktif serta mempunyai potensi kemampuan trombotik lebih besar dibanding yang berukuran kecil (Yaghoubi et al., 2013). Ukuran trombosit yang besar mengandung lebih banyak granula dan menghasilkan lebih banyak tromboxan A₂ yang merupakan aktivator platelet dan vasokonstriktor kuat yang memiliki konsekuensi patologis jika aktivasinya tidak terkontrol. Pada percobaan in vitro, peningkatan MPV telah dikaitkan dengan agregasi platelet yang lebih besar sebagai respon terhadap adenosine diphosphate (ADP) dan kolagen (Greisenegger et al., 2004; Rucker & Dhamoon, 2020). Peningkatan nilai MPV merupakan faktor risiko untuk infark miokard pada pasien dengan penyakit jantung koroner, juga pada pasien dengan faktor risiko untuk stroke seperti diabetes melitus (DM), hipertensi, dislipidemia, merokok dan obesitas (Arikanoglu et al., 2013; Chu et al., 2010).

Penelitian oleh Ghahremanfard et al., (2013) didapatkan kesimpulan bahwa MPV berhubungan dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dan memiliki keefektifan yang tinggi untuk membedakan stroke iskemik yang berat dan ringan (Ghahremanfard et al., 2013). Penelitian lain juga memberikan hasil yang sama, nilai MPV yang tinggi akan memberikan derajat klinis yang berat pada

pasien stroke iskemik (Gandhi, 2020) dan penelitian oleh Demir et al., 2019 yang mengatakan bahwa MPV telah dianalisis sebagai penanda potensial prognosis pasien, dan sebagian besar penelitian mengaitkan nilai yang lebih tinggi dengan hasil klinis yang lebih buruk (Demir, 2019).

Hal tersebut bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ntaios et al., 2010 bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara MPV dengan derajat keparahan stroke pada analisis univariat (Ntaios et al., 2010). Hasil penelitian ini juga sejalan dengan yang dilakukan oleh Lok et al., 2017 yang menemukan bahwa MPV tidak terkait dengan morbiditas dan mortalitas pasien secara keseluruhan (Lok et al., 2017).

Adanya perbedaan hasil ini menyebabkan penulis tertarik melakukan penelitian mengenai hubungan antara nilai MPV dengan derajat klinis penderita stroke iskemik akut (SIA).

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian pada latar masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : apakah terdapat hubungan antara MPV dengan derajat klinis pada penderita stroke iskemik akut.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Mengetahui hubungan MPV dengan derajat klinis penderita stroke iskemik akut.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Menetapkan nilai MPV penderita stroke iskemik akut onset ≤ 72 jam.
2. Menentukan derajat klinis penderita stroke iskemik akut onset ≤ 72 jam dengan menggunakan NIHSS.
3. Menentukan hubungan MPV dengan derajat klinis stroke iskemik akut onset ≤ 72 jam.

1.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara nilai MPV dengan derajat klinis penderita stroke iskemik akut, semakin tinggi nilai MPV , maka semakin buruk derajat klinis pasien stroke iskemik akut.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat penelitian yang diharapkan dari penelitian ini adalah :

1. Manfaat dibidang ilmu pengetahuan
Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara MPV dan derajat klinis penderita stroke iskemik akut.
2. Manfaat dalam aplikasi klinis
 - a. Dapat digunakan sebagai salah satu dasar dalam memberikan informasi mengenai prognosis penyakit penderita stroke iskemik akut kepada keluarga.
 - b. Kedepannya penelitian ini bisa dikembangkan menjadi salah satu faktor prediktor risiko terjadinya stroke iskemik akut pada pasien yang memiliki risiko penyakit serebrovaskular.

3. Manfaat bagi pengembangan penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan sebagai rujukan untuk penelitian yang terkait selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 STROKE ISKEMIK

2.1.1 DEFINISI

Definisi stroke menurut *World Health Organization* (WHO) adalah manifestasi klinis dari gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun menyeluruh (global) yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab selain daripada gangguan vaskular. Definisi ini termasuk stroke iskemik, perdarahan intraserebral, dan perdarahan subarachnoid (McGrath et al., 2018).

Saat ini , stroke didefinisikan oleh *American Heart Association* (AHA) sebagai kumpulan gejala defisit neurologis , akibat gangguan fungsi otak akut baik fokal maupun global yang berlangsung mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak , retina atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena , yang dibuktikan oleh pemeriksaan imaging dan atau patologi (Coupland et al., 2017).

2.1.2 PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK

Pada dasarnya, proses terjadinya stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh trombus atau emboli yang

mengakibatkan sel otak mengalami gangguan metabolisme, karena tidak mendapat suplai darah, oksigen, dan energi. Trombus terbentuk oleh adanya proses aterosklerosis pada arkus aorta, arteri karotis, maupun pembuluh darah serebral. Proses ini diawali oleh cedera endotel dan inflamasi yang mengakibatkan terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah. Plak akan berkembang semakin lama semakin tebal dan sklerotik. Trombosit kemudian akan melekat pada plak serta melepaskan faktor-faktor yang menginisiasi kaskade koagulasi dan pembentukan trombus (Al Rasyid et al., 2017). Sekresi mediator kimia dari trombosit dan endotel vaskular menyebabkan adhesi dan agregasi trombosit. Trombosit yang aktif akan melepaskan ADP dan asam arakidonat. Asam arakidonat akan diubah oleh enzim siklo-oksigenase menjadi prostaglandin G₂ yang kemudian akan diubah menjadi prostaglandin H₂ oleh enzim peroksidase (PGH₂). PGH₂ akan diubah oleh enzim tromboxan sintetase menjadi tromboxan A₂ yang akan merangsang agregasi trombosit. (Caplan, 2016)

Trombus dapat lepas dan menjadi embolus atau tetap pada lokasi asal dan menyebabkan oklusi dalam pembuluh darah tersebut. Emboli merupakan bagian dari trombus yang terlepas dan menyumbat pembuluh darah dibagian yang lebih distal. Emboli ini dapat berasal dari trombus di pembuluh darah, tetapi sebagian besar berasal dari trombus di jantung yang terbentuk pada keadaan tertentu, seperti atrial fibrilasi dan riwayat infark miokard. Bila proses ini berlanjut akan terjadi iskemia

jaringan otak yang menyebabkan kerusakan bersifat sementara atau menjadi permanen yang disebut infark. (Rasyid et al., 2017)

Aliran darah otak (ADO) secara ketat meregulasi kebutuhan dari metabolik otak, rata-rata aliran darah otak dipertahankan 50 ml per 100 gram jaringan otak per menit pada manusia dewasa. Sangat penting untuk mempertahankan ADO dalam batas normal karena ADO yang terlalu sedikit dapat menyebabkan suplai darah ke otak menjadi tidak adekuat. Iskemik akan terjadi jika ADO di bawah 18-20 ml per 100 gram otak per menit dan kematian jaringan otak terjadi bila ADO turun di bawah 8-10 ml per 100 gram jaringan otak per menit. (Gofir, 2011).

Pada daerah disekitar penumbra, terdapat berbagai tingkatan kecepatan aliran darah otak. Pada daerah yang dekat dengan infark, ADO sekitar 10 ml/100 gram otak/menit. Daerah ini juga disebut sebagai daerah dengan ambang kematian sel (*threshold of neuronal death*). Pada daerah yang lebih jauh dari infark merupakan daerah dimana aktivitas listrik neuronal terhenti dan struktur intrasel tidak terintegrasi dengan baik memiliki ADO sekitar 20 ml/100 gram otak/menit. Daerah yang lebih luar lagi adalah daerah oligemia dengan ADO sekitar 30-40 ml/ 100 gram otak/menit. Apabila kondisi penumbra ini tidak tertolong secepatnya maka tidak menutup kemungkinan daerah yang mendapat aliran darah dengan kecepatan kurang tadi akan berubah menjadi daerah yang infark.(Rasyid et al., 2017)

Pada daerah yang mengalami iskemik, terjadi penurunan kadar *adenosine triphosphate* (ATP) sehingga terjadi kegagalan pompa kalium dan natrium serta peningkatan kadar laktat intraselular. Kegagalan pompa kalium dan natrium menyebabkan depolarisasi dan peningkatan pelepasan neurotransmitter glutamat. Depolarisasi meningkatkan kadar kalsium intraseluler, sedangkan glutamat yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptor glutamate yaitu *N-metil-D-Aspartat* (NMDA) dan *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isonazolipropionid-acid* (AMPA), yang selanjutnya akan menyebabkan masuknya kalsium intraselular. Kalsium intraselular memicu terbentuknya radikal bebas, nitrit oksida (NO), inflamasi dan kerusakan DNA melalui jalur enzimatis seperti Ca^{2+} -ATPase, *calcium-dependent phospholipase*, protease, endonuklease, dan kaspase yang keseluruhannya berkontribusi terhadap kematian sel. (Rasyid et al., 2017)

Perubahan metabolisme lokal yang disebutkan di atas menyebabkan siklus perubahan yang berkelanjutan yang mengarah pada peningkatan kerusakan saraf dan kematian sel. Perubahan konsentrasi ionik Na^+ , K^+ , dan Ca^{2+} ; pelepasan radikal bebas oksigen; asidosis; dan pelepasan neurotransmitter merangsang kerusakan sel lebih lanjut, yang mengarah ke perubahan biokimia lokal, yang pada gilirannya menyebabkan kerusakan saraf lebih banyak (caplan, 2016).

Ada dua faktor yang menyebabkan terjadinya stroke iskemik, antara lain adalah aterosklerosis, dengan mekanisme trombosis yang

menyumbat arteri besar dan arteri kecil dan juga melalui mekanisme emboli (Ropper, MD et al., 2014).

2.2 ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis merupakan suatu proses multifaktorial dengan mekanisme yang saling terkait. Proses aterosklerosis awalnya ditandai dengan adanya kerusakan pada lapisan endotel, pembentukan *foam cell* (sel busa) dan *fatty streaks* (kerak lemak), pembentukan *fibrouscap* (lesi jaringan ikat) dan proses ruptur plak aterosklerotik yang tidak stabil. Inflamasi memainkan peranan penting dalam setiap tahapan aterosklerosis mulai dari perkembangan plak sampai terjadinya ruptur plak yang dapat menyebabkan trombosis. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu penyakit inflamasi sebab sel yang berperan seperti makrofag yang berasal dari monosit dan limfosit merupakan hasil proses inflamasi (Delewi & Yang, 2013).

Patogenesis aterosklerosis dimulai ketika terjadi kerusakan pada endotel arteri, sehingga menimbulkan disfungsi endotel. Kerusakan pada endotel akan memicu berbagai mekanisme yang menginduksi dan mempromosi lesi aterosklerotik. Disfungsi endotel ini disebabkan oleh faktor-faktor risiko seperti dislipidemia, hipertensi, DM, obesitas, merokok, aktivitas fisik dan faktor risiko lain misalnya hiperhomosistein (Delewi & Yang, 2013; Singh et al., 2002).

Pembentukan aterosklerosis terdiri dari beberapa fase yang saling berhubungan. Pada fase awal, LDL mengalami modifikasi menjadi

LDL teroksidai (oxLDL) yang selanjutnya mengakibatkan aktivasi inflamasi endotel. Pada fase selanjutnya terjadi rekrutmen elemen - elemen inflamasi seperti monosit ke dalam tunika intima. Awalnya monosit akan mengalami adhesi pada endotel, penempelan endotel ini diperantarai oleh beberapa molekul adhesi pada permukaan sel endotel, yaitu *Inter Cellular Adhesion Molecule-1*(ICAM-1), *Vascular Cell Adhesion Molecule -1* (VCAM-1) dan P-Selectin. Setelah berikatan dengan endotel kemudian monosit bermigrasi ke lapisan lebih dalam dibawah lapisan intima. Monosit-monosit yang telah memasuki dinding arteri ini akan teraktivasi menjadi makrofag dan mengikat LDL yang telah dioksidasi melalui reseptor *scavenger*. Hasil fagositosis ini akan membentuk *foam cell* dan selanjutnya menjadi *fattystreaks*. Aktivasi ini menghasilkan sitokin dan *growth factor* yang akan merangsang proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos dari tunika media ke tunika intima dan penumpukan molekul matriks ekstraselular seperti elastin dan kolagen, yang mengakibatkan pembesaran plak dan terbentuk *fibrous cap*. Pada tahap ini proses aterosklerosis sudah sampai pada tahap lanjut dan disebut sebagai plak aterosklerotik. Pembentukan plak aterosklerotik akan menyebabkan penyempitan lumen arteri, akibatnya terjadi penurunan aliran darah. Trombosis sering terjadi setelah rupturnya plak aterosklerosis, terjadi pengaktifan platelet dan jalur koagulasi. Apabila plak pecah, robek atau terjadi perdarahan subendotel, mulailah proses trombogenik, yang

menyumbat sebagian atau keseluruhan suatu arteri koroner (Delewi & Yang, 2013; Singh et al., 2002).

Plak aterosklerotik dibagi menjadi dua kategori luas yaitu stabil dan tidak stabil. Plak aterosklerotik yang stabil, kaya akan matriks ekstraseluler dan sel sel otot polos. Sementara itu plak aterosklerotik yang tidak stabil kaya akan makrofag dan sel lemak dan biasanya lemah dan mudah ruptur (Finn Alope V. et al., 2010).

2.3 VISKOSITAS DARAH DAN STROKE

Viskositas darah adalah tahanan terhadap aliran darah akibat gesekan lamina–lamina darah yang bergerak sepanjang sumbu pembuluh darah karena perbedaan kecepatan. Selain kecepatan aliran darah, diameter penampang pembuluh darah juga menentukan nilai viskositas darah. Pada kecepatan aliran dan tekanan yang sama, makin besar penampang pembuluh darah, semakin kecil viskositas darah. Adapun komponen – komponen viskositas darah disebutkan pada tabel 1.

Pada kejadian stroke iskemik, terjadi peningkatan agregasi eritrosit dan penurunan deformabilitas eritrosit. Peningkatan agregasi eritrosit dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dalam darah yang relatif lebih tinggi pada fase akut stroke, sedangkan penurunan deformabilitas eritrosit dipengaruhi oleh peningkatan hematokrit, peningkatan kadar fibrinogen, dan penurunan tekanan perfusi. Hematokrit, agregasi eritrosit, deformabilitas eritrosit, serta viskositas plasma merupakan komponen yang berperan penting dalam menentukan viskositas darah.

Tabel 1 Komponen Viskositas Serum, Plasma, dan Darah

VISKOSITAS SERUM	VISKOSITAS PLASMA	VISKOSITAS DARAH
Protein serum	Viskositas serum	Viskositas plasma
Globulin	Fibrinogen	Hematokrit
Lipid		Jumlah sel darah (eritrosit, leukosit, trombosit)
Glukosa		Laju endap darah
Asam urat		Agregasi trombosit
		Indeks eritrosit

Peningkatan viskositas darah juga ditemukan pada pasien dengan diabetes melitus (DM), penyakit jantung iskemik, dan perokok. Kondisi hemoreologi yang berkontribusi dalam perubahan viskositas darah dan memengaruhi karakteristik aliran darah antara lain agregasi eritrosit, deformabilitas eritrosit, agregasi trombosit, dan plasma fibrinogen. Kadar hematokrit sangat menentukan nilai viskositas darah, hubungan ini dinyatakan secara logaritmik. Semakin tinggi kadar hematokrit, semakin rendah ADO. Pada stroke iskemik akut, terjadi peningkatan kadar hematokrit, yang berkontribusi dalam peningkatan viskositas darah dan penurunan ADO. Agregasi eritrosit juga didapatkan meningkat pada pasien stroke, hal tersebut dipengaruhi oleh kadar fibrinogen yang relatif tinggi pada fase akut. Tingginya kadar fibrinogen akan turut meningkatkan viskositas darah dan *shearstress*. Agregasi eritrosit adalah

penentu utama tahanan aliran darah pada kondisi *shear rate* yang rendah yang disebabkan oleh peningkatan viskositas darah, yang memperlambat aliran mikrosirkulasi. Pada stroke iskemik akut, juga terjadi penurunan deformabilitas eritrosit, yang disebabkan oleh peningkatan hematokrit, peningkatan fibrinogen, dan penurunan tekanan perfusi. Fleksibilitas membran eritrosit juga dipengaruhi oleh konsentrasi ion Ca^{++} dan jumlah ATP intraselular, peningkatan osmolaritas plasma, serta penurunan pH darah. Peningkatan viskositas juga berkontribusi dalam penurunan deformabilitas eritrosit, pembentukan *rouleaux*, dan agregasi eritrosit. Peningkatan kadar fibrinogen, yang merupakan media interaksi eritrosit dan trombosit, juga menyebabkan peningkatan agregasi eritrosit dan trombosit. Fibrinogen memiliki ikatan yang spesifik dengan membran eritrosit. Carvalho membuktikan adanya reseptor fibrinogen pada eritrosit dengan menggunakan *atomic force microscope* (AFM), yaitu reseptor $\alpha IIb\beta 3$ integrin. Kekuatan ikatan fibrinogen-eritrosit melalui reseptor tersebut relatif lebih lemah dibandingkan ikatan fibrinogen-trombosit, yang ikatannya dipengaruhi oleh kalsium pada *$\alpha IIb\beta 3$ specific inhibitor*. Perbandingan kekuatan ikatan fibrinogen-eritrosit dan fibrinogen trombosit adalah 79 dan 97 pN. Pengaruh fibrinogen terhadap viskositas darah juga sudah banyak diteliti, dan peningkatan fibrinogen terbukti berhubungan dengan peningkatan viskositas darah (Al Rasyid, 2014).

2.4 TROMBOSIT DAN HEMOSTASIS

Trombosit adalah salah satu sel darah yang fungsinya untuk proses pembekuan darah. Trombosit merupakan sel yang memiliki peran sangat penting ketika terjadi cedera pembuluh darah. Trombosit terbentuk dan dilepaskan ke aliran darah dari megakariosit, yang berada di dalam sumsum tulang. Pengaturan produksi trombosit dilakukan oleh suatu faktor trombopoetik, yang disebut trombopoetin. Jumlah trombosit normal berkisar antara 150×10^3 sampai 450×10^3 per mikroliter darah, merupakan jenis sel kedua terbanyak dalam darah setelah sel darah merah. Ukuran trombosit yang matang kira-kira 2-4 μm , menjadikannya sel terkecil dalam sirkulasi, sedangkan ketebalan rata-rata trombosit adalah 0,5 μm dengan volume sekitar 7 μm^3 . Trombosit dapat dengan cepat merespon kerusakan pembuluh darah. Trombosit memiliki umur rata-rata 8-10 hari, setelah itu mereka dikeluarkan melalui sel fagositik seperti makrofag di limpa (Twomey et al., 2018).

Trombosit adalah partikel darah dinamis yang fungsi utamanya, bersama dengan faktor koagulasi, adalah hemostasis, atau pencegahan perdarahan. Trombosit berinteraksi satu sama lain, serta dengan leukosit dan sel endotel, mencari lokasi cedera, di mana mereka menjadi teraktivasi. Ketika distimulasi, trombosit mengalami perubahan bentuk, meningkatkan luas permukaannya dan molekul bioaktif yang tersimpan dalam molekul alfa dan granula padatnya disekresikan dengan cepat (Budak et al., 2016).

Menurut *Triad of Virchow's*, trombosis terjadi karena kumpulan kelainan 3 faktor, meliputi perubahan dinding pembuluh darah (disfungsi endotel), perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah. Hilangnya sifat non-trombogenik menyebabkan aktivasi trombosit dan sistem hemostasis darah yang menghasilkan trombus. Trombus arteri biasanya berupa *white thrombus* yang terutama terdiri dari trombosit. Faktor risiko trombosis arteri adalah berbagai kondisi yang menyebabkan kerusakan endotel atau adanya kelainan trombosit. Bila ada kerusakan endotel, jaringan subendotel akan terpapar dan menyebabkan sistem pembekuan darah diaktifkan. Trombosit melekat pada jaringan subendotel terutama serat kolagen dan membran basalis. Adhesi trombosit sangat bergantung pada protein plasma yang disebut *von Willebrand's factor* (vWF) yang disintesis oleh endotel dan megakariosit. Faktor ini berperan sebagai perantara trombosit dan jaringan subendotel (Gofir, 2011; Ross, 1999).

Agregasi trombosit mula-mula dicetuskan oleh ADP yang dikeluarkan oleh trombosit dan kemudian melekat pada sub-endotel. Agregasi yang terbentuk disebut agregasi primer dan bersifat reversibel. Trombosit pada agregasi primer akan mengeluarkan ADP sehingga terjadi agregasi sekunder yang bersifat irreversibel. Disamping ADP, untuk terjadinya agregasi dibutuhkan ion kalsium dan fibrinogen. Mula-mula ADP akan terikat pada reseptornya dipermukaan trombosit dan interaksi ini akan menyebabkan terbukanya reseptor untuk fibrinogen sehingga

memungkinkan ikatan antara fibrinogen dengan reseptor tersebut. Kemudian ion kalsium akan berikatan dengan fibrinogen tersebut sehingga terjadi agregasi trombosit. Dalam proses pembentukan trombus, fibrinogen akan berikatan dengan trombosit yang beragregasi dengan perantara GP IIb/IIIa, yaitu suatu senyawa glikoprotein yang berfungsi untuk merekatkan antara trombosit dan fibrinogen yang akan menjadi benang-benang fibrin oleh pengaruh trombin sehingga terbentuklah trombus (Gofir, 2011; Stoll et al., 2008).

Plak aterotrombotik yang terjadi pada pembuluh darah ekstrakranial dapat mengalami lisis akibat mekanisme fibrinolitik pada dinding arteri dan darah, yang menyebabkan terbentuknya embolus, yang melalui aliran darah dapat menyumbat arteri yang lebih kecil, distal dari pembuluh darah tersebut. Trombus dalam pembuluh darah juga dapat terjadi akibat kerusakan atau ulserasi endotel, sehingga plak menjadi tidak stabil dan mudah lepas membentuk embolus. Embolus dapat menyebabkan penyumbatan pada salah satu atau lebih pembuluh darah. Embolus tersebut akan mengalami lisis, pecah atau tetap utuh dan menyumbat pembuluh darah distal, tergantung pada ukuran, komposisi, konsistensi dan umur plak tersebut, dan juga tergantung pada pola dan kecepatan aliran darah. Kondisi jantung yang sering dikaitkan dengan stroke emboli adalah fibrilasi atrial dan *atrial flutter*. Kondisi ini akan menyebabkan stasis aliran darah yang dapat mencetuskan terjadinya trombus dan kemudian

menyumbat pembuluh darah otak (Arboix & Alió, 2010; Kamel & Healey, 2017).

Selain peran penting dalam hemostasis dan trombosis, banyak bukti menunjukkan bahwa trombosit berkontribusi pada proses inflamasi, pertahanan *host* mikroba, penyembuhan luka, angiogenesis, dan *remodelling*. Trombosit melepaskan lebih dari 300 protein dan molekul kecil dari granulnya (kemokin, sitokin seperti interleukin-1 β , ligan CD40, β -tromboglobulin, faktor pertumbuhan, dll.), yang dapat mempengaruhi fungsi dinding pembuluh darah dan sel imun yang beredar. Trombosit juga mengeluarkan protein yang membunuh kuman dan peptida antibakteri (Budak et al., 2016)

Trombosit memediasi pergerakan leukosit dari aliran darah melalui dinding pembuluh darah ke jaringan. Trombosit mampu membentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS); stres oksidatif yang menyertai peradangan juga dapat mengaktifkan trombosit. Kemampuan trombosit untuk mempengaruhi sel-sel lain menunjukkan bahwa mereka juga dapat memainkan banyak peran utama dalam patofisiologi penyakit. (Budak et al., 2016)

Trombosit yang besar mempunyai granul padat yang lebih banyak dan lebih kuat serta lebih bersifat trombogenik. Trombosit yang berukuran lebih besar secara enzimatik dan metabolik lebih aktif dan berpotensi mempunyai kemampuan trombotik lebih tinggi dibandingkan dengan yang berukuran kecil (De Luca et al., 2009).

2.5 TROMBOSIT DAN INFLAMASI

Stroke iskemik memicu reaksi inflamasi pada daerah iskemik yang berkembang dalam beberapa hari hingga minggu setelah onset gejala (Song et al., 2019a). Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa respon inflamasi adalah ibarat pedang yang bermata dua, karena tidak hanya memperburuk cedera otak sekunder pada tahap akut stroke, tetapi juga bermanfaat untuk pemulihan otak setelah stroke (Jin et al., 2013). Diketahui bahwa jalur trombotik dan inflamasi sama-sama berkontribusi penting pada patofisiologi iskemik serebral (De Meyer et al., 2016). Pada kondisi inflamasi yang sedang berlangsung, peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi, terutama IL-6, dapat menyebabkan pelepasan trombosit. Hal ini terkait dengan stimulasi trombopoetin oleh IL-6 dan efek langsung dari sitokin pada megakariosit. IL-6 menyebabkan peningkatan ploidi (jumlah himpunan kromosom dalam suatu sel) inti megakariosit dan peningkatan volume sitoplasma, yang akibatnya mengarah pada produksi sejumlah besar trombosit. Keterlibatan trombosit dalam respon inflamasi dikaitkan dengan pelepasan sitokin dan kemokin yang menarik leukosit dan memfasilitasi perlekatan pada endotelium di lokasi kerusakan. Selama proses inflamasi, trombosit berinteraksi dengan leukosit dengan membentuk agregat trombosit-leukosit. Ikatan ini melalui protein adhesi yang di ekspresikan pada permukaan sel selama aktivasi (Korniluk et al., 2019).

Trombosit yang teraktivasi mengeluarkan sejumlah besar kemokin yang menginduksi proses inflamasi lokal di lokasi cedera vaskular. Proses ini terutama dimediasi oleh perekrutan hematopoietik stem cell, neutrofil, monosit atau limfosit yang bersirkulasi di dinding pembuluh darah. Pada kondisi iskemik akut, kemokin yang berasal dari trombosit dapat meningkatkan mobilisasi sel progenitor yang berasal dari sumsum tulang dan kembali ke lokasi lesi. Kondisi inflamasi juga terkait dengan peningkatan persentase trombosit besar, karena sintesis faktor prokoagulator dan proinflamasi intraseluler, degranulasi granula, dan inisiasi penyatuan trombosit yang disimpan dalam limpa. Secara bersamaan, sel-sel ini dengan cepat bermigrasi ke tempat peradangan di mana mereka teraktivasi (Bakogiannis et al., 2019; Korniluk et al., 2019).

Gambaran utama dari inflamasi dan kerusakan jaringan adalah peningkatan kadar protein fase akut misalnya C-reaktif protein (CRP), serum amiloid-A, D-dimer dan fibrinogen. CRP adalah salah satu protein fase akut yang ditemukan dalam darah, kadarnya akan meningkat sebagai respon pada proses inflamasi. Pada penyakit aterosklerotik, kadar protein C-reaktif (CRP) yang masuk dalam sirkulasi sistemik meningkat karena adanya inflamasi kronis. Hubungan antara inflamasi dan trombosis masih rumit, sedangkan inflamasi berkontribusi pada trombogenesis, trombosis pada gilirannya meningkatkan inflamasi (Arikanoglu et al., 2013).

CRP diketahui memiliki sifat protrombotik dan meningkatkan aktivitas trombosit. Di samping itu, CRP dan aktivasi trombosit disarankan sebagai dua faktor risiko kuat yang mempengaruhi tingkat keparahan dan insidensi penyakit kardiovaskular. Namun, hubungan antara CRP dan MPV sebagai penanda aktivasi trombosit, belum dipelajari secara memadai pada pasien dengan stroke iskemik (Arikanoglu et al., 2013).

Penelitian terus berlanjut tentang peran elemen inflamasi yang menyertai iskemia dan kerusakan jaringan akibat peradangan pada stroke iskemik. CRP dianggap mengaktifkan jalur komplemen klasik dan dengan demikian, meningkat kerusakan jaringan melalui produk akhir dari sistem komplemen. Setelah stroke, Tingkat CRP plasma dapat meningkat dengan cepat dan tetap stabil hingga 28 hari. tingkat CRP yang lebih tinggi telah terjadi ditunjukkan pada pasien stroke dalam beberapa penelitian. Purfoy et al mengemukakan bahwa kadar CRP yang lebih tinggi diamati pada pasien yang mengalami TIA dapat digunakan sebagai penanda untuk memprediksi kejadian iskemik yang lebih parah yang mungkin terjadi di masa depan. Beberapa penulis bahkan menyarankan bahwa CRP berperan langsung dalam patogenesis aterosklerosis. Folsam et al menyatakan setelah penelitian yang mereka lakukan pada sekelompok besar pasien bahwa kadar CRP yang lebih tinggi adalah prediktor kuat kejadian trombotik daripada tingkat keparahan aterosklerosis. Ada juga laporan yang menyatakan bahwa pemberian CRP kepada seseorang meningkatkan koagulasi dan fibrinolisis dalam

darah. Telah diklaim bahwa CRP dapat menyebabkan pembentukan trombus dengan memicu adhesi platelet ke permukaan sel endotel melalui P-selektin yang disimpan dalam platelet (Arikanoglu A, et al., 2013).

Respon inflamasi berperan dalam semua proses patofisiologi stroke iskemik akut. Mediator inflamasi diekspresikan pada level rendah di jaringan otak normal. Iskemik serebri dapat menginduksi pelepasan sitokin proinflamasi dan merekrut sel imun, yang mewakili mekanisme penting perkembangan cedera otak sekunder. Respon inflamasi dapat memperberat cedera otak iskemik dan disfungsi neurologis. Sebagai sel imun utama, neutrofil dan limfosit memainkan peran penting dalam memediasi respons terhadap penyakit serebrovaskular. Neutrofil pertama kali terakumulasi dalam pembuluh darah otak dalam beberapa jam dan dapat berkontribusi pada perluasan infark dan menghambat perfusi mikrovaskular. Neutrofil direkrut ke area otak yang iskemik dan melepaskan beberapa mediator inflamasi seperti enzim proteolysis atau radikal bebas ke area yang mengalami kerusakan. Peningkatan leukosit dan kadar neutrofil dilaporkan berkaitan dengan keparahan stroke pasien dengan infark serebri akut. Sedangkan, limfosit meningkat pada otak iskemik lebih lambat dari neutrofil (3-6 hari setelah stroke). Peran limfosit dalam pathogenesis stroke iskemik masih kontroversial. Beberapa penelitian melaporkan bahwa limfosit berperan dalam penyembuhan dan memperbaiki efek inflamasi. Namun, penelitian lain menunjukkan

sebaliknya bahwa jumlah limfosit rendah dikaitkan dengan perbaikan neurologis dan *outcome* fungsional jangka panjang yang buruk.(Xue et al., 2017). Dengan demikian, menyatukan neutrofil dan limfosit secara bersama-sama dengan menghitung RNL dapat mencerminkan ketidakseimbangan antara overaktivitas inflamasi dan regulasi proteksi pada area yang iskemik, sehingga penggunaan RNL lebih superior dibandingkan hanya menghitung neutrofil dan limfosit sendiri. RNL berkaitan dengan *outcome* pasien dengan stroke iskemik akut (Wang et al., 2019).

Studi tentang NLR (neutrophil lymphocyte ratio) dan MPV telah berkembang baru-baru ini setelah penemuan nilai-nilai mereka yang luar biasa dalam prediksi dan prognosis dari berbagai kondisi medis. Parameter ini merupakan penanda ampuh inflamasi yang mendasari patologi dasar dari berbagai penyakit (Effat A.E. Tony, M.D. & Emad F. Kholef, M.D., 2018).

2.6 MEAN PLATELET VOLUME

Mean Platelet Volume (MPV) / Nilai rata-rata ukuran trombosit adalah bagian dari pemeriksaan Hitungan Darah Lengkap (Complete blood count / CBC) untuk mengidentifikasi ukuran rata-rata trombosit yang ditemukan dalam darah. Pemeriksaan MPV digunakan secara khusus untuk menunjukkan hubungan antara produksi trombosit di sumsum tulang atau kejadian pada kehancuran trombosit. Trombosit adalah bagian penting dari darah yang terlibat dalam proses pembekuan darah. MPV

merupakan penanda fungsi trombosit dan berhubungan dengan penunjuk aktivitas trombosit (Korniluk et al., 2019; Vizioli et al., 2009). MPV merupakan parameter trombosit yang paling sering diteliti, mewakili ukuran rata-rata trombosit dalam darah. MPV telah dianalisis sebagai penanda potensial prognosis pasien, dengan sebagian besar penelitian mengaitkan nilainya yang lebih tinggi dengan hasil klinis yang lebih buruk (Pogorzelska et al., 2020).

MPV dihitung menggunakan *automated blood cells counter* yang menggunakan teknologi *aperture-impedance* untuk mengukur trombosit. MPV dihitung dengan menggunakan rumus : $MPV \text{ (fL)} = Pct \text{ (\%)} \times 1000 \div Plt \text{ (x}10^3/\mu\text{L)}$, dimana Plt adalah jumlah trombosit dan jumlah partikel diantara pemisah atas dan bawah, Pct merupakan plateletcrit dan dihitung secara elektronik dari data histogram (O'Malley T. et al., 1995).

Peningkatan MPV diduga mempunyai potensi trombotik yang lebih tinggi dibandingkan trombosit yang volumenya lebih kecil. Trombosit yang lebih besar mempunyai densitas lebih tinggi, agregasi dengan kolagen lebih cepat, dan mempunyai kadar tromboxan A2 lebih tinggi, dan bereksresi lebih terhadap reseptor glikoprotein Ib dan IIb/IIIa dan kondisi inilah yang memudahkan terbentuknya trombus. MPV merupakan penanda fungsi trombosit dan berhubungan dengan penunjuk aktivitas trombosit yang meliputi agregasi dan pelepasan tromboxan A2, platelet faktor 4, dan β tromboglobulin. Ukuran trombosit ditentukan pada waktu pembentukan dan destruksi trombosit yang meningkat. Trombosit yang

besar mempunyai butiran padat lebih banyak dan lebih kuat daripada yang kecil dan lebih bersifat trombogenik (Ikra, 2015).

Beberapa peneliti menunjukkan bahwa MPV harus selalu dinilai bersama dengan jumlah trombosit karena ada hubungan terbalik nonlinear antara PLT dan MPV. Namun, faktor-faktor lain seperti usia, jenis kelamin, ras dan etnis, gaya hidup (termasuk diet), dan faktor genetik mungkin sangat mempengaruhi MPV dan PLT (Korniluk et al., 2019).

2.7 HUBUNGAN ANTARA MPV DENGAN STROKE ISKEMIK AKUT

Trombosit diketahui sebagai dasar patologis aterosklerosis sejak lama. Dapat dikatakan bahwa trombosit adalah promotor dan induser aterosklerosis. Sejumlah penelitian penyakit kardiovaskular telah mengkonfirmasi bahwa MPV kelompok eksperimental secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol normal sehingga dapat menjadi prediktor penting dari kejadian dan prognosis penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Penelitian lain juga menemukan bahwa MPV telah terbukti dapat memprediksi kekambuhan stroke. Hal ini disebabkan semakin besar nilai MPV, maka platelet akan lebih cepat berikatan dengan aktivator platelet seperti adrenalin dan ADP, menghasilkan lebih banyak koagulan dan faktor vasoaktif, serta dapat pula mengekspresikan molekul adhesi yang lebih banyak, sehingga waktu hemostasis lebih singkat dan lebih mudah menyebabkan emboli. Oleh karena itu, dapat

dikatakan MPV merupakan penanda aktivasi dan fungsi trombosit (Mohamed et al., 2019).

Peningkatan reaktivitas platelet pada stroke iskemik dibuktikan dengan peningkatan level platelet P-selektin terlarut dan peningkatan level tromboksan A2 yang dianggap sebagai faktor aterogenik. Kedua, sitokin seperti interleukin-3 atau interleukin-6 yang memainkan peran penting dalam patofisiologi stroke iskemik mempengaruhi ploidi megakariosit yang pada gilirannya mempengaruhi ukuran trombosit dan dapat menyebabkan produksi trombosit yang lebih reaktif dan lebih besar dan kondisi proinflamasi sebelum stroke iskemik dapat menyebabkan MPV yang lebih tinggi yang pada gilirannya menyebabkan kondisi protrombotik (Mohamed et al., 2019).

Trombosit juga merupakan agen penyebab iskemia serebral yang berhubungan dengan oklusi pembuluh darah dan sebagai mediator kerusakan neuron setelah iskemia. Ditemukan bukti bahwa setelah iskemia serebral, platelet beragregasi dalam pembuluh darah otak. Agregasi platelet menyebabkan hipoperfusi dan disfungsi mikrosirkulasi selama resirkulasi (Littleton K et al., 1998). Agregabilitas platelet menurun secara bermakna setelah 72 jam onset dibandingkan dengan 24 jam (Cha et al., 2004).

2.8 HUBUNGAN ANTARA MPV DENGAN DERAJAT KLINIS PADA STROKE ISKEMIK

Prognosis pasien stroke iskemik berhubungan langsung dengan mekanisme spesifik dari stroke iskemik. Tingkat keparahan stroke yang berlangsung secara akut menjadi prediktor penting terhadap perkembangan selanjutnya. Stroke yang disebabkan oleh mekanisme emboli kemungkinan mempunyai status klinis yang lebih berat dibandingkan yang disebabkan oleh mekanisme oklusi pada arteri besar (De jong, 2003). Selain itu faktor usia, riwayat komorbiditas dan status fungsional sebelum mengalami stroke iskemik juga merupakan faktor independen (Appelros, P et al. 2003). Namun pada publikasi dikatakan bahwa hipertensi, diabetes, merokok dan hiperglikemia tidak dikaitkan dengan status klinis yang lebih buruk (Corso et al., 2014). Ukuran dan lokasi lesi juga merupakan faktor yang mempengaruhi derajat keparahan stroke (Laredo et al., 2018; Sumer et al., 2003).

Pada dasarnya proses terjadinya stroke iskemik diawali oleh adanya sumbatan pembuluh darah oleh trombus atau emboli. Proses ini diawali oleh cedera endotel dan inflamasi yang mengakibatkan terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah. Plak akan berkembang semakin lama semakin tebal dan sklerotik. Trombosit kemudian akan melekat pada plak serta melepaskan faktor-faktor yang menginisiasi kaskade koagulasi dan pembentukan thrombus (Al Rasyid et al., 2017) . Sekresi mediator kimia dari trombosit dan endotel vaskular

menyebabkan adhesi dan agregasi trombosit. Trombosit yang aktif akan melepaskan ADP dan asam arakhidonat yang pada akhirnya akan membetuk tromboxan A₂ yang akan merangsang agregasi trombosit (Caplan, 2016). Peningkatan agregasi trombosit yang ditandai dengan peningkatan MPV akan menyebabkan aliran darah semakin melambat ke jaringan otak yg dituju dan terjadi penurunan perfusi , sehingga risiko terjadi infark semakin tinggi.

Hilangnya perfusi ke otak dalam beberapa detik sampai menit menyebabkan terjadinya kaskade iskemik yang menyebabkan area inti infark (*irreversible*) dan dikelilingi area penumbra (potensial reversibel). Daerah penumbra ini masih dapat diselamatkan jika dilakukan perbaikan aliran darah kembali (reperfusi) segera, sehingga mencegah kerusakan sel yang lebih luas, yang berarti mencegah kecacatan dan kematian. Namun, jika penumbra tidak diselamatkan, maka akan menjadi daerah infark yang lebih luas. Infark tersebut bukan saja disebabkan oleh sumbatan, tetapi juga akibat proses inflamasi, gangguan sawar darah otak atau *Blood Brain Barrier*, zat neurotoksik akibat hipoksia, menurunnya aliran darah mikrosirkulasi kolateral dan tatalakasana untuk reperfusi.(Rasyid et al., 2017).

Beberapa faktor yang mempengaruhi daerah penumbra adalah kondisi stress oksidatif, asidosis daerah penumbra, depolarisasi daerah penumbra dan inflamasi pada daerah penumbra. Pada kondisi stress oksidatif, dihasilkan radikal bebas seperti hidroksil (OH) dan NO yang

dapat menyebabkan gangguan mikrosirkulasi dan merusak sawar darah otak sehingga menyebabkan edema. Asidosis daerah penumbra terjadi akibat peningkatan metabolisme anaerob oleh proses iskemik. Asidosis ini menyebabkan masuknya natrium dan klorida ke dalam sel sehingga terjadi edema intrasel dan peningkatan tekanan intrakranial. Sedangkan depolarisasi daerah penumbra terjadi akibat kegagalan pompa Na^+/K^+ dan berakibat meningkatnya kalium ekstrasel, dan berujung pada edema intrasel. Adapun inflamasi pada daerah penumbra akibat adanya iskemik merupakan respon normal yang bertujuan untuk pembersihan debris sel, namun juga cenderung meningkatkan kerusakan jaringan serebral. (Rasyid et al., 2017).

Respon inflamasi pasca stroke iskemik ditandai oleh aktivasi cepat sel-sel resident (terutama sel mikroglial), diikuti oleh infiltrasi sel inflamasi yang bersirkulasi, termasuk granulosit (neutrofil), sel T, monosit/makrofag, dan sel lain pada daerah otak yang iskemik. Pada fase akut (menit sampai jam) dari stroke iskemik, ROS dan mediator proinflamasi (sitokin dan kemokin) dilepaskan dengan cepat dari jaringan yang cedera. (Song et al., 2019b). Keluarnya faktor proinflamasi mengakibatkan peningkatan status prokoagulasi, peningkatan protein fase akut, dan infiltrasi neutrofil, makrofag dan monosit yang mengarah kepada sintesis agen protrombosis dan agen proinflamasi (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IF- β) pada trombosit (Bester & Pretorius, 2016). Aktivasi fungsi trombosit berlebihan akan menimbulkan kondisi trombosis.

Pada daerah yang mengalami iskemia, terjadi edema intraselular, degradasi membran intraselular dan keluarnya radikal bebas selanjutnya menimbulkan kerusakan sel secara langsung berupa kaskade inflamasi dan kematian sel. Proses kematian terjadi sebagai akibat dari proses inflamasi selular (Jovin et al., 2008; Roach et al., 2010).

Mean Platelet Volume merupakan cerminan dari ukuran platelet dan berkorelasi dengan fungsi dan aktivasi trombosit. Nilai MPV yang tinggi menunjukkan peningkatan aktivitas trombosit dan didapatkan meningkat sebelum terjadinya infark. Platelet besar lebih aktif dan mengandung bahan yang lebih bersifat trombognik, dan lebih mungkin untuk terjadi agregasi dibanding platelet yang lebih kecil (Henry A, 2009). Peningkatan MPV memicu peningkatan sekresi agen protrombotik. Efisiensi sel-sel hemostatik yang beredar secara langsung tergantung pada beberapa faktor vasoaktif dan agen protrombotik termasuk tromboksan A₂, serotonin dan β tromboglobulin yang dikeluarkan dari butiran platelet. (Ghahremanfard et al., 2013).

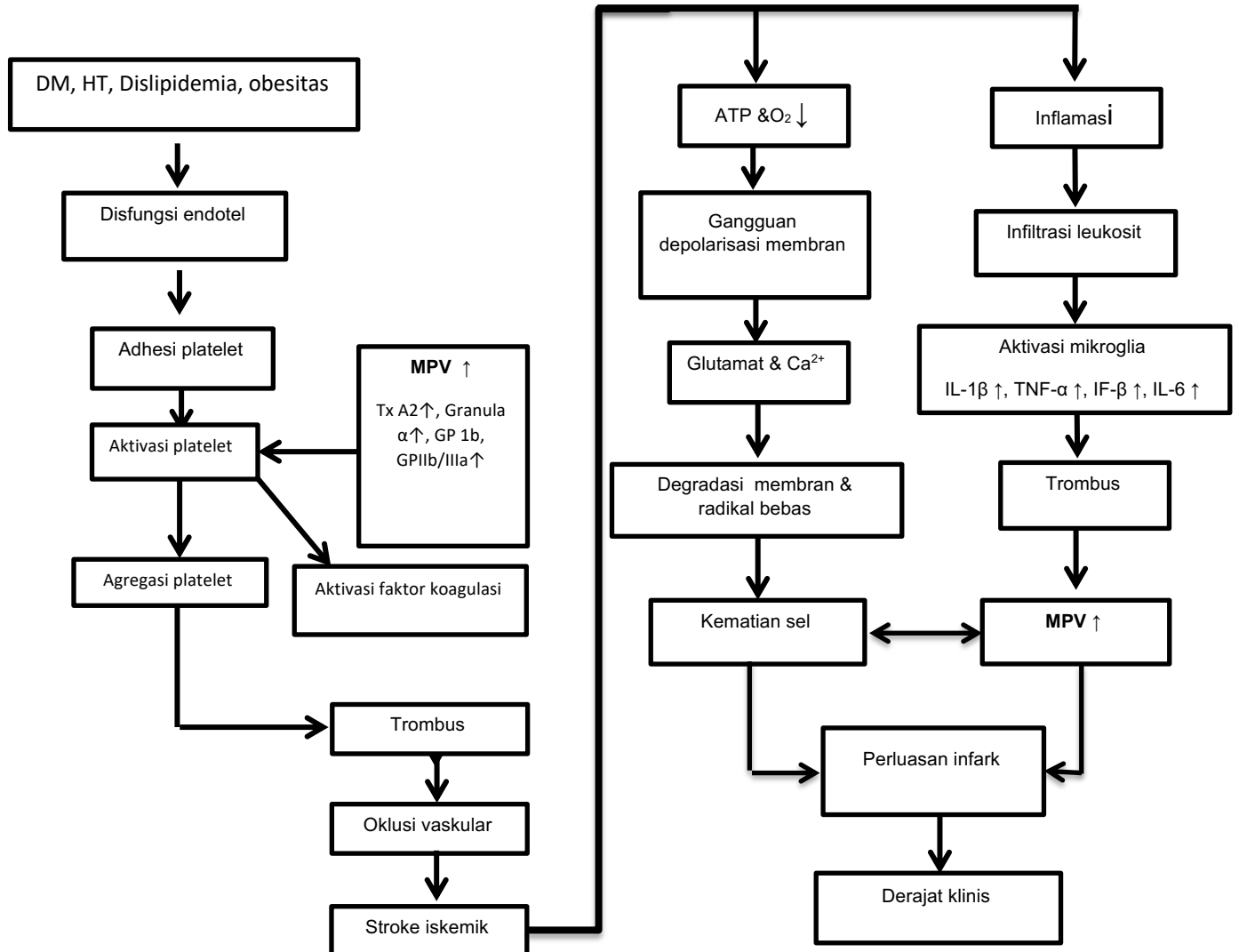
2.9 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE SCALE (NIHSS)

NIHSS merupakan alat yang digunakan untuk mengukur keparahan stroke. Alat ini sering digunakan karena sangat cepat (10 menit) sehingga digunakan juga pada penilaian terapi trombolisis dan hanya memerlukan peralatan yang minimal. NIHSS banyak digunakan sebagai instrumen standar untuk mengevaluasi keparahan defisit neurologis pasien di Instalasi Gawat Darurat (IGD) maupun di unit perawatan stroke,

merupakan suatu skala penilaian yang dilakukan pada pasien stroke untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut (Ortiz & L. Sacco, 2014).

Penilaian ini dilakukan dua kali, yaitu saat masuk (hari pertama perawatan) dan saat keluar, dapat dijadikan salah satu patokan keberhasilan perawatan. NIHSS telah divalidasi dan banyak digunakan dalam praktek klinis dan penelitian. Pemeriksaan neurologis NIHSS terdiri dari 13 komponen yaitu derajat kesadaran, menjawab pertanyaan, mengikuti perintah, gerakan mata konyugat horizontal, lapang pandang pada tes konfrontasi, parese wajah, motorik lengan kanan, motorik lengan kiri, ataksia anggota badan, sensorik, bahasa terbaik, disartria dan neglect/tidak ada atensi. Unsur-unsur tersebut dijumlahkan untuk memberikan penilaian keseluruhan tentang keparahan stroke, dengan skor mulai dari 0 hingga 42. Keparahan stroke saat onset telah dikaitkan dengan kematian, kecacatan fungsional, lama rawat inap, dan pemulihan. Skor total NIHSS awal sangat memprediksi hasil setelah stroke iskemik. (Ortiz & L. Sacco, 2014).

2.10 KERANGKA TEORI



2.11 KERANGKA KONSEP

