

# **KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN DAN TEKANAN  
DARAH DENGAN LUARAN KLINIS PADA PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT**

***THE RELATIONSHIP BETWEEN HOMOCYSTEINE CONTENT AND  
BLOOD PRESSURE, AND CLINICAL OUTCOMES ON ACUTE  
ISCHEMIC STROKE PATIENTS***

**FAISAL BUDISASMITA PATURUNGI PARAWANSA**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN DAN TEKANAN  
DARAH DENGAN LUARAN KLINIS PADA PASIEN  
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:**

**FAISAL BUDISASMITA PATURUNGI PARAWANSA**

**Kepada:**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

# KARYA AKHIR

## HUBUNGAN KADAR HOMOSISTEIN DAN TEKANAN DARAH DENGAN LUARAN KLINIS PADA PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh :

**FAISAL BUDISASMITA PATURUNGI PARAWANSA**

Nomor Pokok : C115216102


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis


Pada tanggal 9 November 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

**Komisi Penasehat,**

  
dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
Pembimbing Utama

  
dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA  
Pembimbing anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran UNHAS

  
dr. Ulend Bahrun, Sp.Pk(K), Ph.D  
NIP.19680518 199802 2 001

Wakil Dekan,  
Fakultas Kedokteran, Akademik, Riset dan Inovasi

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP.19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Faisal Budisasmitha Paturungi Parawansa  
Nomor Induk Mahasiswa : C115216102  
Program Studi : Neurologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau seluruh karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 9 November 2020

Yang Menyatakan

A handwritten signature in black ink is written over a green 6000 Rupiah stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI TEMPEL', '3395EAF565340191', '6000', and 'ENAM RIBU RUPIAH'.

Faisal Budisasmitha Paturungi Parawansa

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh. Puji dan syukur kehadirat Allah Subhana Wa Ta'ala, atas segala berkat, rahmat dan hidayah-Nya yang diberikan kepada penulis, sehingga naskah tesis ini dapat diselesaikan. 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, rasa hormat dan terima kasih saya sampaikan kepada istri tercinta Fathlina, yang telah menemani, mendoakan dan mendukung selama proses pendidikan, anak Fahrain Ibrahimrisha Parawansa yang begitu sabar, pengertian serta menyayangi saya sebagai bapak. Orang tua tercinta Muhammad Akbar dan Cita Marlika Parawansa, serta mertua tercinta Agusdin Amin Latif dan Maryam, dan tentunya keluarga besar saya yang telah membimbing, mendukung, memberi semangat dan bantuan kepada saya selama masa pendidikan ini.

Terima kasih kepada Rektor Unhas, Dekan Fakultas Kedokteran Unhas, dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberikan kesempatan kepada saya mengikuti pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin; para Direktur Rumah Sakit dan staf (RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSU Islam Faisal, RS Haji, RSUD Kolonodale) yang telah

memberikan fasilitas tempat, sarana belajar, dan bantuan lainnya di masing-masing rumah sakit tersebut.

Terima kasih kepada Ketua Bagian/UP dan Staf Anatomi, Fisiologi, Farmakologi, Patologi Anatomi, Rehabilitasi Medik, Radiologi, dan Psikiatri, yang telah menerima saya mengikuti pendidikan di Bagian masing-masing, dan telah memberikan ilmu yang mempunyai relevansi dengan Neurologi.

Penulis juga dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA sebagai pembimbing akademik saya dan dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai ketua komisi penasehat atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengajuan judul sampai selesainya tesis ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya, saya ucapkan pula kepada Ketua Departemen Neurologi periode 2019-2023/Ketua Program Studi periode 2015-2019 (Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp. S(K), MARS) dan Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Unhas periode 2019-2023/Ketua Departemen Neurologi periode 2015-2019, dr. Muhammad Akbar, Sp. S(K). Ph.D, DFM. Tak lupa saya ucapkan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada tim penguji: Dr. dr. Hasmawati Basir, Sp.S(K), dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), DFM, Sp.S dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM, yang telah memberikan penilaian dan masukan yang sangat berharga untuk tesis ini.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada para supervisor : Prof. DR. Dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K); Dr. Louis Kwandou, Sp.S(K); Dr. Abdul Muis, Sp.S(K); DR. Dr. Jumraini Tammasse, Sp.S; DR. Dr. David Gunawan, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); DR. Dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); Dr. Ummu Atiah, Sp.S; Dr. Mimi Lotisna, Sp.S; Dr. Andi Weri Sempa, 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. Muh.Yunus Amran, Ph.D, Sp.S, M.Kes; Dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes yang telah dengan senang hati membimbing dan memberi petunjuk kepada penulis selama masa pendidikan saya maupun untuk tesis ini. Semoga Allah Subhana Wa Ta'ala mambalas kebaikan kita semua.

Terima kasih kepada teman sejawat residen, teman seperjuangan saya Elevenia (dr. Oktaviana Niken, dr. Ivan Santosa, dr. Anwas Nurdin, dr. Karmilayanti, dr. Natalia Tening, dr. Silvia Velika, dr. Desy Sry H, dr. Maria Caroline, dr. Risna F. Amusroh dan dr. Ida Farida), kepada teman-teman residen dan perawat yang telah bersedia membantu saya mencari sampel penelitian; terima kasih kepada Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, dan Ibu I Masse, SE, yang setiap saat tanpa pamrih membantu baik masalah administrasi maupun fasilitas perpustakaan serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada seluruh pasien dan keluarganya yang telah memberi saya kesempatan untuk memperoleh ilmu, pengalaman, dan keterampilan hingga saat akhir pendidikan saya.

Terakhir kepada berbagai pihak yang tak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dorongan moril selama penulis menjalani pendidikan ini. Dengan segala kerendahan hati, saya mengucapkan terima kasih.

Makassar, November 2020



Penulis



## ABSTRAK

**FAISAL BUDISASMITA PATURUNGI PARAWANSA.** *Hubungan Kadar Homosistein dan Tekanan Darah dengan Keluaran Klinis pada Pasien Stroke Iskemik Akut* (dibimbing oleh Muhammad Akbar, Ashari Bahar, Hasmawati Basir, Cahyono Kaelan, dan Andi Alfian Zainuddin).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar homosistein dan tekanan darah dengan keluaran klinis pada pasien strok iskemik akut.

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang. Penelitian dilaksanakan selama periode Mei 2020 sampai dengan September 2020 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Unhas. Pengambilan sampel dilakukan secara konsekutif dengan variabel independen berupa kadar homosistein dan tekanan darah, sedangkan variabel dependennya adalah keluaran klinis pada pasien stroke iskemik akut. Sampel penelitian sebanyak 52 sampel (24 laki-laki dan 28 perempuan).

Hasil penelitian menunjukkan 16 subjek memiliki keluaran klinis yang baik dan 36 subjek memiliki keluaran klinis yang buruk. Nilai kadar homosistein plasma yang didapatkan minimal 2,5, maksimal 74,5, dan  $mean \pm SD$   $5,55 \pm 12,27$ . Hubungan tekanan darah dengan keluaran klinis ( $p=0,367$ ). Hubungan kadar homosistein plasma dengan keluaran klinis ( $p=0,262$ ). Hubungan kadar homosistein plasma dengan tekanan darah ( $p=0,057$ ). Secara deskripsi jumlah sampel dengan keluaran klinis yang buruk memiliki kadar homosistein yang tinggi. Namun, hal ini bernilai tidak bermakna secara analisis statistik.

Kata kunci: kadar homosistein, tekanan darah, keluaran klinis



## ABSTRACT

**FAISAL BUDISASMITA PATURUNGI PARAWANSA.** *The Relationship between Homocysteine Content and Blood Pressure, and Clinical Outcomes on Acute Ischemic Stroke Patients* (supervised by Muhammad Akbar, Ashari Bahar, Hasmawati Basir, Cahyono Kaelan and Andi Alfian Zainuddin).

The research aimed at investigating the relationship between the homocysteine content and blood pressure, and the clinical outcomes on the acute ischemic stroke patients.

The research used the cross-sectional method. The research was conducted in the period from May – September 2020 in Central General Hospital Dr. Wahidin Sudirohusodo and Hasanuddin University Hospital. Samples were taken using the consecutive technique with the independent variables in the forms of the homocysteine content and blood pressure, whereas, the dependent variables were the clinical outcomes on the acute ischemic stroke patients. The research used 52 samples (24 males and 28 females).

The research result indicates that 16 subjects have the good clinical outcomes and 36 subjects have the bad clinical outcomes. The plasma homocysteine content indicates the minimal value of 2.5 and maximal value of 74.5, and Mean $\pm$ SD of 5.55  $\pm$  12.27. The relationship between the blood pressure and clinical outcome is (p=0.367). The relationship between the plasma homocysteine content and the clinical outcome is (p=0.262). The relationship between the plasma homocysteine content and the blood pressure is (p=0.057). Descriptively, the total samples and the bad clinical outcome have the high homocysteine content. However, this has the insignificant value based on the statistical analysis.

Key words: Homocysteine content, blood pressure, clinical outcome



## DAFTAR ISI

KARYA AKHIR.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
<b>BAB I.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Hipotesis.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Tujuan Penelitian.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4.1 Tujuan Umum.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4.2 Tujuan Khusus.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4.3 Manfaat Penelitian.....</b>	<b>4</b>
<b>BAB II.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 STROKE ISKEMIK.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1.1 Definisi.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 HOMOSISTEIN.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.1 Metabolisme Homosistein.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.2 Patogenesis Hiperhomosistemia.....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.3 Pengukuran Homosistein.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 HUBUNGAN HIPERHOMOSISTEIN DENGAN STROKE.....</b>	<b>14</b>
<b>2.4 HIPERTENSI.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4.1 Definisi.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4.2 Patofisiologi Hipertensi.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4.3 Diagnosis Hipertensi.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5 HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN STROKE.....</b>	<b>22</b>
<b>2.6 LUARAN KLINIS.....</b>	<b>24</b>
<b>2.7 KERANGKA TEORI.....</b>	<b>26</b>

2.8	<b>KERANGKA KONSEP</b> .....	27
<b>BAB III</b>	.....	28
3.1	<b>Desain Penelitian</b> .....	28
3.2	<b>Waktu dan Tempat</b> .....	28
3.3	<b>Populasi Penelitian</b> .....	28
3.3.1	<b>Sampel Penelitian</b> .....	28
3.3.2	<b>Cara Pengambilan Sampel</b> .....	28
3.4	<b>Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi</b> .....	29
3.5	<b>Perkiraan Besar Sampel</b> .....	30
3.6	<b>Cara Kerja</b> .....	30
3.7	<b>Variabel Penelitian</b> .....	31
3.8	<b>Definisi Operasional</b> .....	31
3.9	<b>Alur Penelitian</b> .....	34
3.10	<b>Analisis Data dan Uji Statistik</b> .....	34
3.11	<b>Izin Penelitian dan Kelayakan Etik</b> .....	35
<b>BAB IV</b>	.....	36
4.1	<b>Karakteristik Subjek Penelitian</b> .....	36
4.2	<b>Analisis Hubungan Kadar Homosistein Plasma dan Hipertensi dengan Luaran Klinis</b> .....	38
<b>BAB V</b>	.....	40
<b>BAB VI</b>	.....	49
6.1	<b>Simpulan</b> .....	49
6.2	<b>Saran</b> .....	49
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	51
<b>Lampiran 1</b>	.....	57
<b>Lampiran 2</b>	.....	58
<b>Lampiran 3</b>	.....	60
<b>Lampiran 4</b>	.....	62
<b>Lampiran 5</b>	.....	63
<b>Lampiran 6</b>	.....	65

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1. Metabolisme Homosistein. ....</b>	<b>12</b>
<b>Gambar 2. Mekanisme Disfungsi Endotel yang Dicituskan Hiperhomosisteinemia .....</b>	<b>15</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1. Klasifikasi Tekanan darah Untuk Dewasa Umur <math>\geq</math> 18 tahun Menurut JNC 7 (Chobaniam AV, 2003).....</b>	<b>19</b>
<b>Tabel 2. Penyebab Hipertensi Sekunder (Longo <i>et al.</i>, 2011).....</b>	<b>21</b>
<b>Tabel 3. <i>Modified Rankin Scale (mRS)</i> .....</b>	<b>25</b>
<b>Tabel 4. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian.....</b>	<b>37</b>
<b>Tabel 5. Karakteristik Kadar Homosistein Plasma .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabel 6. Hubungan Tekanan darah dengan Luran Klinis .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabel 7. Hubungan Kadar Homosistein Plasma dengan Luaran Klinis .....</b>	<b>39</b>
<b>Tabel 8. Hubungan Kadar Homosistein Plasma dengan Tekanan darah .....</b>	<b>39</b>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Stroke menurut World Health Organization (WHO) tahun 1995 adalah suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak. Stroke dibagi dalam dua kelompok utama yaitu stroke iskemik dengan presentase kurang lebih 87% dan sisanya 13% adalah stroke hemoragik (WHO, 2010).

Stroke merupakan salah satu penyebab utama kematian, kecacatan maupun beban ekonomi di masyarakat (Aliah, 2005). Data di Indonesia menunjukkan peningkatan kasus stroke baik dalam hal kematian, kejadian maupun kecacatan. Angka kematian berdasarkan umur adalah sebesar 15,9% (umur 45-55 tahun) dan 26,8% (umur 55-64 tahun) serta 23,5% (umur > 65 tahun). Insidensi stroke sebesar 51,6/100.000 penduduk, angka kecacatan menetap sebesar 1,6% serta cacat yang memberat sebesar 4,3% (Misbach, 2011). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, menunjukkan kenaikan prevalensi stroke dari 7% pada Riskesdas 2013 menjadi 10,9% (Riskesdas, 2018).

Homosistein merupakan asam amino yang dibentuk dari metabolisme metionin. Dalam keadaan normal, regulasi kadar homosistein dalam darah diatur melalui dua jalur, yaitu trans-sulfurasi dan re-metilasi. Metabolisme

homosistein ini membutuhkan asam folat, vitamin B6 dan vitamin B12. Adanya defisiensi nutrisi tersebut, serta beberapa penyebab lain seperti defisiensi enzim Metilen tetrahidrofolat reduktase (MTHFR), Cystation  $\beta$  sintase, peningkatan usia, gagal ginjal, dan merokok dapat menyebabkan peningkatan kadar homosistein.(Durand *et al.*, 2001).

Pada beberapa dekade terakhir, peningkatan homosistein juga dikaitkan dengan mekanisme neurotoksisitas. Hal ini mendasari dikemukakannya pendapat yang menghubungkan hiperhomosistein dengan derajat keparahan stroke, luaran klinis, maupun fungsi kognitif. Terdapat berbagai penelitian yang telah meneliti mengenai hal tersebut, namun hingga saat ini hasil yang didapat masih belum jelas. Harris dkk pada tahun 2018 yang mengemukakan bahwa hiperhomosisteinemia berkaitan dengan peningkatan derajat keparahan stroke iskemik (Harris *et al.*, 2018). Sebuah penelitian pada tahun 2014 juga menemukan bahwa peningkatan kadar homosistein dapat menyebabkan perburukan defisit neurologis awal seperti kelemahan hingga lumpuh separuh badan (Kwon *et al.*, 2014). Namun beberapa penelitian lain menemukan hasil yang negatif. Perini dkk dan Song dkk menemukan bahwa tidak terdapat hubungan antara hiperhomosistein dan derajat keparahan stroke dan luaran klinis (Perini *et al.*, 2005; Song *et al.*, 2009). Kontroversi hasil dari beberapa penelitian tersebut dan juga karena penelitian yang serupa belum pernah dilakukan di Makassar sehingga mendorong peneliti untuk membuktikan hubungan antara hiperhomosisteinemia terhadap luaran klinis dari stroke.



## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan pertanyaan penelitian: Apakah terdapat hubungan antara kadar homosistein dan tekanan darah dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut?

## **1.3 Hipotesis**

Terdapat hubungan antara kadar homosistein dan tekanan darah dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut, semakin tinggi kadar homosistein dan tekanan darah semakin buruk luaran klinis yang di dapatkan.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Menilai hubungan antara kadar homosistein dan tekanan darah dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- 1.4.2.1 Mengukur kadar homosistein pada pasien stroke iskemik akut onset  $\leq$  4 hari.
- 1.4.2.2 Menentukan luaran klinis stroke iskemik akut penderita berdasarkan skala mRS (modified Rankin Scale).
- 1.4.2.3 Menentukan klasifikasi tekanan darah pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.4 Menentukan hubungan kadar homosistein dan tekanan darah dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut

### **1.4.3 Manfaat Penelitian**

- 1.4.3.1 Sebagai sumber ilmu pengetahuan mengenai hubungan kadar homosistein dan tekanan darah dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.3.2 Diharapkan dapat mengendalikan salah satu faktor risiko stroke iskemik akut yaitu hiperhomosistein dan hipertensi
- 1.4.3.3 Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu kedokteran, dan dapat menjadi rujukan untuk penelitian yang terkait selanjutnya

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 STROKE ISKEMIK**

##### **2.1.1 Definisi**

Stroke adalah suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak (WHO, 2010). Stroke Iskemik merupakan stroke yang timbul akibat gangguan perfusi darah ke bagian tertentu dari otak (Aliah, 2005). Stroke ini merupakan jenis stroke yang lebih sering ditemukan, mencakup 87% dari seluruh stroke (Aninditha and Wiratman, 2017; Caplan, 2016).

Beberapa studi epidemiologis menunjukkan bahwa peningkatan kadar Homosistein merupakan faktor risiko penting untuk keluaran jangka pendek dan jangka panjang yang buruk setelah stroke iskemia akut (Naess H *et al.*, 2013). Sebuah studi prospektif oleh Tu *et al.* menyarankan bahwa Homosistein adalah prediktor independen untuk keluaran jangka pendek dan mortalitas setelah stroke iskemik akut (Tu W-J *et al.*, 2013).

##### **2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik**

Cedera otak akibat stroke iskemik terjadi akibat interaksi patofisiologis yang kompleks dan mencakup berbagai macam proses seperti kegagalan energi, hilangnya homeostasis ion, asidosis, peningkatan kadar kalsium

intraseluler, eksotoksisitas, toksisitas karena radikal bebas, produk asam arakidonat, sitotoksisitas akibat sitokin, aktivasi komplemen, gangguan blood brain barrier (BBB), aktivasi sel glia dan infiltrasi leukosit. Seluruh kejadian tersebut akan mengakibatkan nekrosis iskemik, terutama di bagian inti iskemik (Woodruff *et al.*, 2011).

Pada penderita stroke, hilangnya perfusi ke otak dalam beberapa detik sampai beberapa menit akan menyebabkan terjadinya kaskade iskemik yang menyebabkan jaringan otak yang kekurangan aliran darah mengalami kematian sel. Sangat penting untuk mempertahankan aliran darah otak (ADO) dalam batas normal karena terlalu banyak dapat meningkatkan tekanan intrakranial sehingga dapat menekan dan merusak jaringan otak, sedangkan terlalu sedikit akan menyebabkan suplai darah yang tidak adekuat dan dapat mengganggu fungsi serebral dan menyebabkan kematian jaringan otak. Normalnya ADO adalah 50-60 mL per 100 gram otak per menit. Penurunan 12-23 mL per 100 gram otak per menit akan menyebabkan hipoperfusi jaringan yang menyebabkan hilangnya fungsi dan kerusakan jaringan. Apabila kurang dari 10-12mL per 100 gram otak per menit akan menyebabkan terjadinya infark, sehingga pada akhirnya otak akan mengalami nekrosis bila terjadi penurunan berkisar 6-8mL per 100 gram otak per menit (Ropper *et al.*, 2014). ADO ditentukan oleh beberapa faktor seperti viskositas darah, kemampuan pembuluh darah dalam berdilatasi, tekanan perfusi serebral yang ditentukan oleh tekanan darah dan tekanan intrakranial. Pembuluh darah serebral mempunyai

kemampuan untuk mengubah aliran darah dengan cara mengubah diameter lumen pembuluh darah otak yang disebut autoregulasi serebral (Gofir, 2011).

Ada dua bentuk kematian sel yaitu nekrosis dan apoptosis. Pada cedera iskemik, beberapa sel otak akan mengalami apoptosis, yang berlawanan dengan nekrosis dimana terjadi kerusakan sel minimal dan sedikit mengalami gangguan pada sel sekitarnya. Pada tahap ini terjadi sedikit peradangan atau pelepasan materi genetik dan sangat potensial untuk mengalami perbaikan beberapa saat setelah onset stroke (Guo *et al.*, 2013).

Nekrosis secara morfologis ditandai dengan pembengkakan seluler dan organel awal, selanjutnya terjadi gangguan pada inti, organel, dan membran plasma, disintegrasi struktur inti dan organel sitoplasma dengan ekstrusi isi sel ke ruang ekstraseluler (Broughton *et al.*, 2009; Majno and Joris, 1995). Inti nekrotik dikelilingi oleh daerah yang terkena dampak lebih ringan, yang tidak dapat berfungsi karena kurangnya aliran darah namun masih aktif. Daerah itu disebut penumbra yang meliputi setengah dari total volume lesi selama iskemik tahap awal, dan mewakili daerah di otak yang masih ada kesempatan untuk diselamatkan melalui terapi pasca-stroke (Dirnagl *et al.*, 1999).

Iskemik ringan, seperti yang terjadi di daerah penumbra dari infark iskemik fokal, berkembang lebih lambat, dan tergantung pada aktivasi gen tertentu yang akhirnya akan menyebabkan apoptosis (Lipton, 1999).

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 *et al.*, 2014). Pada aterosklerosis terjadi pengerasan dinding arteri akibat penimbunan berbagai komponen termasuk lipid, kristal kolesterol dan kalsium yang mengakibatkan arteri menjadi kaku dan pada akhirnya proses ini akan menyebabkan menyempitnya lumen arteri (Zmysłowski and Szterk, 2017).

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 tergantung 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 adenosine diphosphat (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. Di samping ADP, untuk terjadinya agregasi dibutuhkan ion kalsium dan fibrinogen. Mula-mula ADP akan terikat pada reseptornya di permukaan 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 perantaraan Gp IIb/IIIa, yaitu suatu senyawa glikoprotein yang berfungsi untuk merekatkan antara trombosit dan fibrinogen yang akan menjadi benang-benang fibrin (fibrin mesh) 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 satu atau lebih pembuluh darah. Embolus tersebut akan mengandung endapan kolesterol, agregasi trombosit dan fibrin. Embolus akan mengalami lisis, pecah atau tetap utuh dan menyumbat pembuluh darah di 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 and Alió, 2010; Kamel and Healey, 2017)

## **2.2 HOMOSISTEIN**

Homosistein merupakan asam amino yang mengandung sulfur yang dihasilkan dari metabolisme metionin. Secara fisiologi, kadar homosistein diregulasi oleh beberapa mekanisme, melalui proses yang melibatkan asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12. Homosistein telah lama dikaitkan dengan penyakit stroke dan kardiovaskular.

### **2.2.1 Metabolisme Homosistein**

Proses pembentukan homosistein dimulai dari aktivasi Metionin menjadi S-Adenosilmetionin (SAM) dengan bantuan ATP. SAM kemudian akan dirubah menjadi S-Adosilhomosistein (SAH) melalui 2 jalur, yaitu jalur remetilasi, dan jalur transsulfurasi.

#### **1. Jalur Remetilasi**

Pada jalur ini, homosistein akan mengalami proses remetilasi menjadi metionin. Reaksi ini dikatalisasi oleh metionin sintase

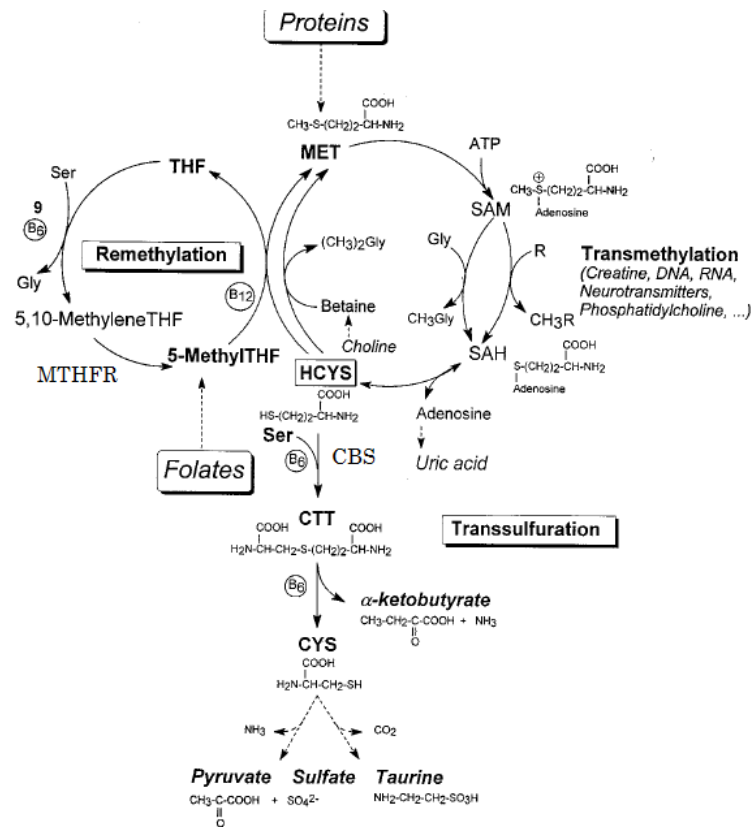


dengan donor metil berasal dari N5-metiltetrahydrofolat (5-metilTHF), dan kobalamin (Vitamin B12) sebagai kofaktor. Pembentukan 5-MetilTHF bergantung kepada aktivitas enzim N5,10-metilentetrahydrofolat reduktase (MTHFR), yang mengkatalis perubahan N5,10-metilentetrahydrofolat (5,10-metilenTHF) menjadi 5-metilTHF. (Durand *et al.*, 2001)

Terdapat jalur remetilasi lain yang tidak melibatkan folat dan kobalamin, melalui reaksi perubahan betaine menjadi N, N-dimetilglisin, dengan bantuan enzim betain-homosistein metiltransferase. Reaksi ini terutama terjadi di hepar, dan pada keadaan defisiensi folat dan kobalamin, berfungsi mempertahankan kadar metionin (Durand *et al.*, 2001).

## 2. Jalur Transulfurasi

Jalur Transsulfurasi dimulai dengan proses kondensasi homosistein dengan serin yang dimediasi oleh enzim Systation- $\beta$ -Sintase (CBS). Aktivitas CBS sangat bergantung kepada piridoxal-5-fosfat, suatu derivat dari vitamin B6. Reaksi ini akan menghasilkan Systationin. Systationin kemudian akan dirubah menjadi sistein dan  $\alpha$ -Ketobutirat dengan bantuan enzim  $\gamma$ -systationase, yang juga bergantung terhadap piridoxal-5-fosfat. Sistein kemudian akan dirubah menjadi sulfat dan diekskresi melalui urin. (Durand *et al.*, 2001)



Gambar 1. Metabolisme Homosistein.

SAM: S-adenosilmetionin; SAH: S-adenosilhomosistein; HOMOSISTEIN: Homosistein; MET: Metionin; MTHFR: Metilentetrahidrofolat reduktase; CBS: Sistation- $\beta$ -Sintase; CTT: Sistationin; CYS: Sistein (Eldibany and Caprini, 2007).

## 2.2.2 Patogenesis Hiperhomosistemia

Hiperhomosisteinemia dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, seperti terangkum dibawah ini: (Durand *et al.*, 2001; Undas *et al.*, 2005)

a. Genetik :

- Defek enzim MTHFR (<20%)
- Defisiensi MTHFR (<50%)
- Defek atau defisiensi CBS

- Defisiensi Metionin sintase fungsional

b. Nutrisi

- Defisiensi vitamin B6
- Defisiensi vitamin b12
- Defisiensi folat
- Kelebihan intake protein yang mengandung metionin
- Konsumsi kopi

c. Fisiologi

- Usia
- Jenis kelamin laki-laki
- Menopause
- Ras

d. Patologi

- Merokok
- Alkoholik
- Penurunan fungsi ginjal
- Kanker
- Transplantasi jantung atau ginjal

e. Iatrogenik

- Kontrasepsi oral
- Konsumsi Metotrexat
- Konsumsi antikonvulsan jenis tertentu
- Konsumsi Sulfasalazine

### **2.2.3 Pengukuran Homosistein**

Di dalam darah, homosistein terdiri dari dua bentuk, yaitu homosistein yang terikat dengan protein lain, terutama albumin, mencakup 70-80% dari total plasma homosistein, dan bentuk teroksidasi, terutama dalam bentuk sistein-homosistein, yang mencakup 20-30% total plasma homosistein. Pengukuran kadar homosistein plasma dapat dilakukan dengan menggunakan metode Enzym Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Pengukuran ini akan mendeteksi kedua bentuk homosistein dalam plasma. Nilai normal homosistein plasma adalah < 10-15 $\mu$ mol/L. (Undas *et al.*, 2005)

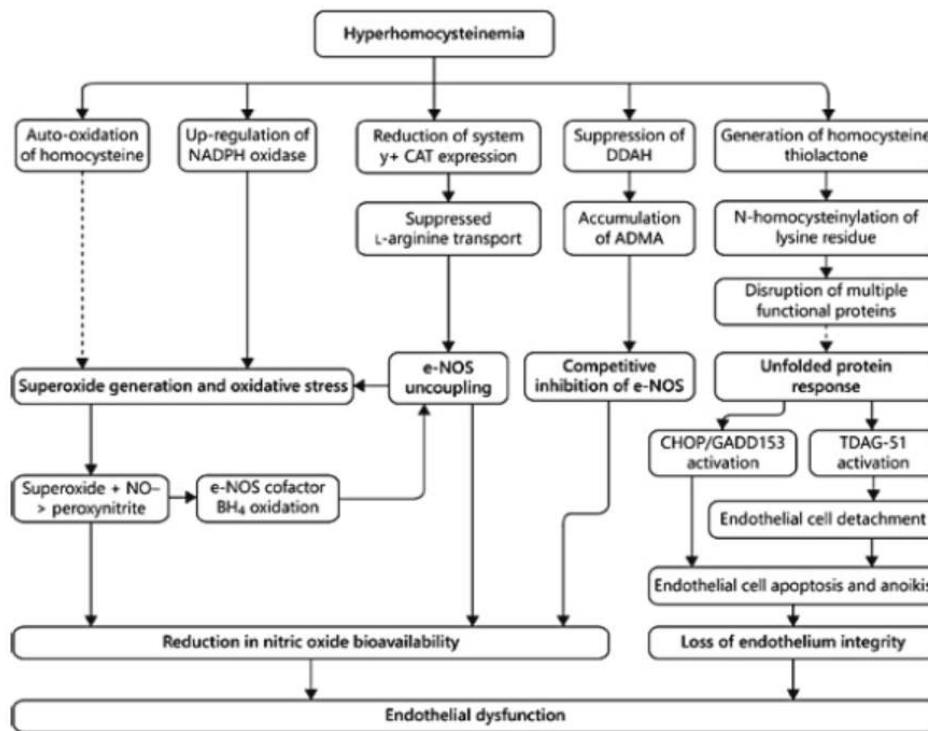
Perubahan kadar homosistein pada fase akut stroke merupakan hal yang telah banyak diteliti. Wu dkk menemukan bahwa kadar homosistein relatif stabil pada onset < 4 hari, sedangkan pada fase konvalesen akan mengalami peningkatan akibat proses penyakitnya. (Wu *et al.*, 2013) Shi dkk menemukan bahwa peningkatan homosistein pada fase kovalesen dibandingkan fase akut terjadi terutama pada pasien dengan stenosis, dan relatif stabil pada kasus tanpa stenosis. (Shi *et al.*, 2015)

Hiperhomosisteinemia dapat diklasifikasi berdasarkan kadar homosistein di plasma, yaitu hiperhomosisteinemia ringan (10-15  $\mu$ mol/l), sedang (16-30  $\mu$ mol/l) sedang berat (31-100  $\mu$ mol/l) dan berat (> 100  $\mu$ mol/l).

## **2.3 HUBUNGAN HIPERHOMOSISTEIN DENGAN STROKE**

Homosistein telah lama dikaitkan dengan stroke. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa peningkatan homosistein dikaitkan terhadap

peningkatan risiko stroke pertama, maupun stroke berulang. Pengaruh homosistein dan stroke dikaitkan juga dengan derajat keparahan, mortalitas serta luaran klinis dari stroke. Derajat keparahan stroke pada awal onset dapat mencerminkan luaran jangka pendek maupun jangka panjang (Mohr *et al.*, 2011). Namun hasil dari beberapa penelitian menunjukkan hasil yang belum meyakinkan mengenai hubungan kadar homosistein dengan derajat keparahan stroke.



Gambar 2. Mekanisme Disfungsi Endotel yang Dicituskan Hiperhomosisteinemia

## **2.4 HIPERTENSI**

### **2.4.1 Definisi**

Saat ini hipertensi merupakan tantangan besar di Indonesia karena merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan primer. Berdasarkan survey riset dasar kesehatan nasional (Riskesdas) pada tahun 2018 hipertensi memiliki prevalensi yang tinggi, yaitu sebesar 25,8% (Riskesdas, 2018). Komplikasi hipertensi yang utama adalah penyakit kardiovaskular, yang dapat berupa penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke, penyakit ginjal kronik, kerusakan retina mata, maupun penyakit vaskular perifer (Longo DL *et al.*, 2011)

Hipertensi adalah suatu kondisi medis yang kronis dimana tekanan darah meningkat diatas tekanan darah yang disepakati normal. Tekanan darah terbentuk dari interaksi antara aliran darah dan tahanan pembuluh darah perifer. Tekanan darah meningkat dan mencapai suatu puncak apabila aliran darah deras misalnya pada waktu sistol, kemudian menurun pada waktu aliran darah berkurang seperti pada waktu diastol. Dengan demikian didapatkan dua macam tekanan darah, yaitu tekanan darah sistol (normal  $\pm$  120 mmHg) dan tekanan darah diastolik (normal  $\pm$  80 mmHg) (Kabo P, 2010).

Hipertensi secara umum didefinisikan sebagai kondisi di mana tekanan darah sistolik lebih dari atau sama dengan 140 mmHg atau tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 90 mmHg (European Society of Cardiology, 2018).

#### **2.4.2 Patofisiologi Hipertensi**

Hipertensi primer dikaitkan dengan kecenderungan interaksi antara faktor herediter dan lingkungan (diet tinggi garam, stress, obesitas). Hipertensi sekunder didapatkan pada sekitar 5% populasi hipertensi. Penyebab hipertensi sekunder meliputi penyakit ginjal (parenkimal 2-3%; renovaskular 1-2%), endokrin 0,3-1% (aldosteronisme primer, sindrom Cushing, akromegali), vaskular (koarktasio aorta, aortoarteritis non-spesifik), obat-obat 0,5% (kontrasepsi oral, OAINS, steroid, siklosporin) dan lain-lain 0,5% (European Society of Cardiology, 2018).

Selama sistolik, jantung memompakan darah mengalir ke dalam arteri. Arteri besar yang elastis dapat secara cepat menyesuaikan volume darah yang dipompakan dari jantung, membentuk bagian dari stroke volume, setelah mencapai ujung arteriol kemudian mengalir kembali ke jantung melalui vena selama diastolik. Siklus ini berjalan secara kontinyu untuk menjamin perfusi ke jaringan dan organ (Kabo P, 2010)

Faktor-faktor yang berperan dalam pengendalian tekanan darah, pada dasarnya merupakan faktor-faktor yang mempengaruhi rumus dasar: tekanan darah = curah jantung x resistensi perifer. Tekanan darah yang dibutuhkan untuk mengalirkan darah melalui system sirkulasi yang merupakan hasil dari aksi pompa jantung atau sering disebut curah jantung (cardiac output) dan tekanan darah dari arteri perifer atau sering disebut resistensi perifer. Berdasarkan rumus tersebut diatas, maka peningkatan tekanan darah secara logis dapat terjadi karena peningkatan curah jantung

atau peningkatan resistensi perifer. Peningkatan curah jantung dapat melalui dua mekanisme yaitu melalui peningkatan volume cairan (preload) atau melalui peningkatan kontraktilitas karena rangsangan neural jantung. Adanya pola peningkatan curah jantung yang menyebabkan peningkatan resistensi perifer secara persisten, menunjukkan adanya perubahan property intrinsik dari pembuluh darah yang berfungsi untuk mengatur aliran darah yang terkait dengan kebutuhan metabolik dari jaringan. Proses tersebut disebut sebagai autoregulasi, yaitu proses dimana dengan adanya peningkatan curah jantung maka jumlah darah yang mengalir menuju jaringan akan meningkat pula, dan peningkatan aliran darah ini meningkatkan pula nutrisi yang berlebihan melebihi kebutuhan jaringan dan juga meningkatkan pembersihan produk-produk metabolik tambahan yang dihasilkan maka sebagai respon terhadap perubahan tersebut, pembuluh darah akan mengalami vasokonstriksi untuk menurunkan aliran darah dan mengembalikan keseimbangan antara suplai dan kebutuhan nutrisi kembali normal, namun resistensi perifer akan tetap tinggi yang dipicu dengan adanya penebalan struktur dari sel-sel pembuluh darah (Widiawanto N and Aminuddin M, 2015).

### **2.4.3 Diagnosis Hipertensi**

*The Joint National Community on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure 7 (JNC-7), WHO dan European Society of Hipertension mendefinisikan hipertensi sebagai kondisi dimana tekanan darah sistolik seseorang lebih dari 140 mmHg atau tekanan*



darah diastoliknya lebih dari 90 mmHg. Klasifikasi tekanan darah oleh JNC 7 untuk pasien dewasa (umur  $\geq 18$  tahun) dibagi menjadi 4 kategori yang didasarkan pada rerata pengukuran dua tekanan darah atau lebih pada dua atau lebih kunjungan klinis (Lihat Tabel 1) (Chobaniam AV, 2003).

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan Darah Untuk Dewasa Umur  $\geq 18$  tahun Menurut JNC 7 (Chobaniam AV, 2003)

<b>Klasifikasi Tekanan darah</b>	<b>Tekanan darah Sistolik mmHg</b>		<b>Tekanan darah Diastolik mmHg</b>
Normal	<120	Dan	<80
Prehipertensi	120-139	Atau	80-89
Hipertensi Stage 1	140-159	Atau	90-99
Hipertensi Stage 2	$\geq 160$	Atau	$\geq 100$

Gejala hipertensi biasanya tidak spesifik. Pada hipertensi primer yang belum mengalami komplikasi, pasien biasanya tidak bergejala atau hanya mengeluh sakit kepala dan tegang di belakang leher. Apabila sudah terjadi kerusakan target organ, barulah timbul gejala sesuai dengan organ yang terganggu. Hipertensi sekunder biasanya keluhan mengarah ke penyakit penyebabnya. Diagnosis hipertensi yang pasti adalah berdasarkan pengukuran tekanan darah dengan tensi meter (Kabo P, 2010).

Berdasarkan penyebabnya hipertensi menjadi hipertensi primer (esensial) dan hipertensi sekunder. Hipertensi primer merupakan hipertensi dimana etiologi patofisiologinya tidak diketahui. Hipertensi jenis ini tidak dapat disembuhkan tetapi dapat dikontrol. Berdasarkan literatur > 90% pasien dengan hipertensi merupakan hipertensi primer. Beberapa

mekanisme yang mungkin berkontribusi untuk terjadinya hipertensi ini telah diidentifikasi, namun belum satupun teori yang tegas menyatakan patogenesis hipertensi primer tersebut. Hipertensi sering turun-temurun dalam suatu keluarga, hal ini setidaknya menunjukkan bahwa faktor genetik memegang peranan penting pada patogenesis hipertensi primer. Banyak karakteristik genetik dari gen-gen ini yang mempengaruhi keseimbangan natrium, tetapi juga didokumentasikan adanya mutasi-mutasi genetik yang merubah ekskresi kallikrein urine, pelepasan nitric oxide, ekskresi aldosteron, steroid adrenal, dan angiotensinogen (Longo DL *et al.*, 2011; Messerli FH *et al.*, 2007)

Sedangkan sisanya < 10% penderita merupakan hipertensi sekunder yang disebabkan dari penyakit komorbid atau obat tertentu (Chiong JR *et al.*, 2008). Pada kebanyakan kasus, disfungsi renal akibat penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular adalah penyebab sekunder yang paling sering (Dosh SA, 2001). Obat-obat tertentu, baik secara langsung ataupun tidak, dapat menyebabkan hipertensi atau memperberat hipertensi dengan menaikkan tekanan darah. Apabila penyebab sekunder dapat diidentifikasi, maka dengan menghentikan obat yang bersangkutan atau mengobati/mengoreksi kondisi komorbid yang menyertainya sudah merupakan tahap pertama dalam penanganan hipertensi sekunder (Chiong JR *et al.*, 2008; Dosh SA, 2001). Berikut pada tabel 2 adalah penyebab hipertensi sekunder.

Tabel 2. Penyebab Hipertensi Sekunder (Longo *et al.*, 2011)

<b>Organs</b>	<b>Diseases</b>
Renal	Parenchymal disease, renal cyst, renal tumors. Obstructive uropathy
Renovascular	Arteriosclerotic, fibromuscular dysplasia
Adrenal	Primary aldosteronism, Cushing syndrome, 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency, 11 $\beta$ - hydroxylase deficiency, 11-hydroxysteroid
Aortic Coarctation	Psychogenic, diencephalic syndrome, familial
Obstructive Sleep	dysautonomia, polyneuritis
Apnea	(acute porphyria, lead poisoning), acute
Preeclampsia/eclampsia	increased intracranial pressure, acute spinal cord section
Neurogenic	
Miscellaneous endocrine	Hypothyroidism, hyperthyroidism, hypercalcemia, acromegaly
Medication	High-dose estrogen, adrenal steroid, decongestants, appetite suppressants, cyclosporine, tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors, erythropoietin, NSAID, cocaine

Canadian Hypertension Education Program Recommendation (2005) memiliki cara sederhana menentukan penderita hipertensi yang perlu diobati: (PDHI, 2019)

- a. Pasien yang pada kunjungan pertama memiliki tekanan darah > 180/100 mmHg, atau tekanan darah < 180/100 mmHg namun sudah terjadi kerusakan target organ atau mereka yang digolongkan hipertensi emergensi atau urgensi maka penderita tersebut sudah

dapat didiagnosis sebagai hipertensi dan langsung dilakukan pengobatan.

- b. Pasien yang pada kunjungan pertama memiliki tekanan darah 140-170/90-109 mmHg, tidak ada riwayat hipertensi sebelumnya, maka dianjurkan diet rendah garam dan merubah pola hidup, kemudian dilakukan pengukuran ulang. Pada kunjungan berikutnya ternyata tekanan darah meningkat, maka penderita ini sudah dapat didiagnosis sebagai hipertensi dan diberi pengobatan. Apabila pada kunjungan kedua tekanan darah menurun, dilakukan follow-up. Pada kunjungan ke tiga apabila tekanan darah meningkat dari sebelumnya, atau tekanan darah >140/90 mmHg, maka dapat didiagnosis sebagai hipertensi dan diberi pengobatan.

## **2.5 HUBUNGAN HIPERTENSI DENGAN STROKE**

Aliran darah otak (ADO) adalah jumlah darah yang menuju ke otak. Otak orang dewasa menggunakan 20% darah yang di pompa oleh jantung pada saat keadaan istirahat, dan darah dalam keadaan normal mengisi 10% dari ruang intracranial. ADO secara ketat meregulasi kebutuhan dari metabolik otak, rata-rata aliran dipertahankan 50 ml per 100 gram jaringan otak per menit pada manusia dewasa (Cachofeira *et al.*, 2009).

Sangat penting untuk mempertahankan ADO dalam batas yang normal karena terlalu banyak dapat meningkatkan tekanan intrakranial sehingga dapat menekan dan merusak jaringan otak, sedangkan terlalu sedikit akan menyebabkan suplai darah yang tidak adekuat. Iskemik akan terjadi jika

aliran darah ke otak di bawah 18-20 ml per 100 gram otak permenit dan kematian jaringan otak terjadi bila turun di bawah 8-10 ml per 100 gram jaringan otak per menit. Di dalam jaringan otak terdapat biochemical cascade atau yang disebut sebagai iskemik cascade yang menyebabkan jaringan otak menjadi iskemik, yang lebih lanjut menyebabkan kerusakan dan kematian dari sel-sel otak (Cachofeira *et al.*, 2009)..

ADO ditentukan oleh beberapa faktor seperti viskositas darah, kemampuan pembuluh darah dalam berdilatasi, tekanan perfusi serebral yang ditentukan oleh tekanan darah dan tekanan intrakranial. Pembuluh darah serebral mempunyai kemampuan untuk mengubah aliran darah dengan cara mengubah diameter lumen pembuluh darah, proses ini disebut dengan autoregulasi. Konstriksi pembuluh darah akan terjadi bila tekanan darah meningkat dan akan berdilatasi bila tekanan darah menurun (Savoia *et al.*, 2011).

Hipertensi dapat menimbulkan perubahan patologik yang berbeda pada pembuluh darah sedang dan pembuluh darah kecil otak. Berdasarkan ini stroke yang timbul akibat hipertensi dapat dibedakan atas dua golongan yang gambaran patologi dan kliniknya berbeda (Silvermen IE and Rymer MM, 2009). Pada pembuluh darah sedang, seperti a. karotis, a. vertebrobasilaris atau arteri di basal otak, perubahan patologiknya adalah berupa aterosklerosis, dan manifestasi kliniknya adalah stroke iskemik. Di sini peranan hipertensi hanyalah sebagai salah satu faktor risiko di samping faktor-faktor lain seperti diabetes mellitus, hiperlipidemia, merokok dan lain-

lain. Pembuluh darah kecil otak, ialah cabang-cabang penentrans arteri yang menembus ke dalam jaringan otak, berukuran diameter 50–200 mikron. Dasar kelainan pada pembuluh darah jenis ini adalah spasme dan lipohialinosis; spasme terjadi pada hipertensi akut seperti hipertensi maligna, dan manifestasi kliniknya adalah Infark lakunar. Lipohialinosis juga terjadi pada hipertensi kronik, pembuluh darah dengan lipohialinosis ini dapat mengalami mikro aneurisma yang dapat pecah dan terjadi Perdarahan Intraserebral. Berbeda dengan aterosklerosis, pada lipohialinosis hipertensi dapat dikatakan merupakan faktor penyebab satu-satunya (Thuillez V and Richard, 2005).

## **2.6 LUARAN KLINIS**

Luaran klinis stroke dapat berupa keadaan penderita pada akhir masa stroke tertentu (misalnya, hari ke empat belas setelah onset) dengan sembuh sempurna, cacat, atau bahkan meninggal dunia. Beberapa factor yang berpengaruh terhadap luaran / prognosis stroke pada fase akut adalah jenis lesi, kesadaran saat onset, dan ada tidaknya gangguan pada jantung atau pulmoner. Faktor lain yang mempengaruhi luaran adalah usia, hipertensi, beratnya derajat neurologis saat onset, polisitemia, peningkatan glukosa darah dan suhu tubuh yang tinggi (Ritarwan, 2002).

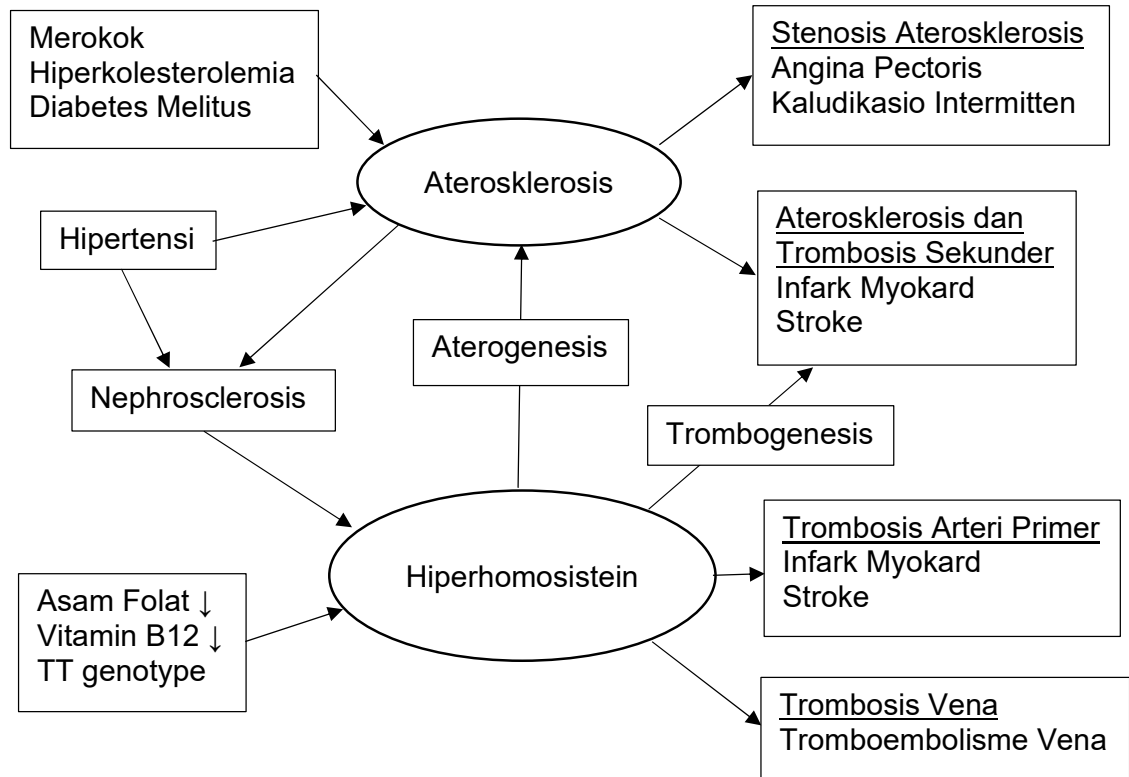
Terdapat beberapa skor penilaian yang digunakan untuk menilai luaran klinis umum setelah penderita mengalami stroke. Penilaian luaran klinis dapat dilakukan dengan alat ukur 'skor stroke', diantaranya *National Institute of Health Stroke Score (NIHSS)* dan *modified Rankin Scale (mRS)*

(Bunney, 2006). Skoring menurut NIHSS adalah alat ukur stroke untuk menilai dampak fungsi neurologis dari infark serebral akut yang meliputi derajat kesadaran, bahasa, *neglect* (inatensi), gangguan visual, gerakan bola mata, kekuatan otot, ataksia, disartria, dan gangguan sensoris. Pemeriksaan ini mudah dilakukan dan memerlukan waktu yang kurang dari 10 menit untuk pemeriksaan yang lengkap (Brott T *et al.*, 1989). *mRS* adalah alat ukur stroke yang luas digunakan untuk menilai luaran fungsional penderita stroke. Pada *mRS* terdiri dari 6 derajat disabilitas setelah stroke, dan keunggulan *mRS* adalah kemampuannya untuk menilai seluruh keterbatasan aktivitas setelah serangan stroke (Wilson, Hareendran, *et al.* 2005). Skor penilaian yang paling banyak digunakan di seluruh dunia adalah *mRS*. Skor ini memiliki validitas yang tinggi, dan memiliki korelasi yang kuat dengan derajat keparahan stroke, yang dinilai dengan NIHSS. Tabel berikut menunjukkan skor penilaian *mRS*.

Tabel 3. *Modified Rankin Scale (mRS)*

Keterangan	Skor
Tidak ada gejala atau tanda	0
Tidak ada disabilitas walau disertai dengan gejala atau tanda defisit neurologis	1
Disabilitas ringan, namun tidak membutuhkan bantuan	2
Disabilitas sedang, namun dapat berjalan	3
Disabilitas sedang berat	4
Disabilitas berat, terbaring di tempat tidur	5
Meninggal	6

## 2.7 KERANGKA TEORI





## 2.8 KERANGKA KONSEP

