

KARYA AKHIR

HUBUNGAN ANTARA RASIO MONOSIT – *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN* DENGAN STATUS KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

ASSOCIATION OF MONOCYTE – HIGH DENSITY LIPOPROTEIN RATIO WITH CLINICAL STATUS ACUTE ISCHEMIC STROKE

DESY SRY HANDAYANI



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



**HUBUNGAN ANTARA RASIO MONOSIT – *HIGH*
DENSITY LIPOPROTEIN DENGAN STATUS KLINIS
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:

DESY SRY HANDAYANI

Kepada:

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



KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA RASIO MONOSIT – HIGH DENSITY
LIPOPROTEIN DENGAN STATUS KLINIS PASIEN STROKE
ISKEMIK AKUT**

Disusun dan diajukan oleh :

DESY SRY HANDAYANI

Nomor Pokok : C115216103

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 19 Agustus 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat,

Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K)
Pembimbing Utama

Dr.dr.Audry Devisanty Wuysang,MSi,Sp.S(K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis.
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n Dekan,

Wakil Dekan Bid. Akademik
Riset dan Inovasi

dr. Uleru Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

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



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Desy Sry Handayani

Nomor Mahasiswa : C115216103

Program Studi : Neurologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis 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 keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 19 Agustus 2020

Yang membuat pernyataan,



Desy Sry Handayani



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya dan salawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan menyelesaikan penyusunan karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan karya akhir ini dapat terlaksana dengan baik berkat adanya kerja keras, dukungan, ketekunan dan kesabaran berbagai pihak yang terlibat. Rasa hormat dan terimakasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada orang tua, Bapak Drs. Tarincang, MM dan Ibu drg. Marhani Katma, MARS yang telah membesarkan, mendidik, membimbing dan terus mendoakan dengan penuh kasih sayang serta keikhlasan. Kepada kakak drg. Dewi Sry Handayani, Adik dr. Reza Fauzi Mandala, Ipar Sudirman, S.Pd, M.Pd, dan dr. Nur Chotimah yang selalu memberikan semangat yang luar biasa dan dukungan semangat dan materi selama penulis menjalankan pendidikan. Kepada keponakan Khayla Almira Salsabilah dan Farzan Abdurrahman yang selalu menghibur dan memberikan kebahagiaan. Terima kasih pula penulis sampaikan kepada adik-adik, Emi, Wika, Badriah, keluarga besar tercinta, sahabat international class 06 UNHAS, sahabat SMA Chaki-Chaki

ah banyak memberikan bantuan dan dukungan selama ini.



Dalam kesempatan ini pula penulis menyampaikan rasa hormat dan terimakasih yang tak terhingga kepada Dr.dr. Susi Aulina, Sp.S(K), sebagai pembimbing dan penasehat akademik, sebagai guru dan orangtua bagi penulis yang senantiasa meluangkan waktunya, mengayomi, memberi nasehat dan ikhlas membimbing selama penulis menjalani pendidikan hingga selesainya penyusunan karya akhir ini. Terimakasih pula kepada Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K) sebagai pembimbing yang telah berkenan dan bersedia meluangkan waktu memberikan masukan selama proses pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini. Terimakasih kepada dr. Andriany Qanita Yusuf, Ph.D atas bimbingan dan arahan yang selalu diberikan selama proses penyusunan karya akhir ini. Terimakasih kepada Tim Penguji, Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S dan Dr.dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K) atas masukan, koreksi dan penilaian pada penyusunan karya akhir ini serta keikhlasan membagi ilmu dan pengalamannya selama penulis menjalani pendidikan. Terimakasih pula penulis ucapkan kepada Kepala Program Studi Neurologi FKUH dr. Muhammad Akbar, Sp.S(K), Ph.D, DFM atas nasehat dan bimbingannya.

Penulis juga mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para supervisor : Prof.Dr.dr. Amiruddin Aliah, Sp.S(K); Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS; dr. Cahyono,Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; dr. Louis Kwandou, Sp.S(K); Dr.dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr.Abdul Muis, Sp.S(K); Dr.dr. David Gunawan, Sp.S(K); Dr.dr. Jumraini, Sp.S; dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, Sp.S(K),



FINS, FINA; dr. Mimi Lotisna, Sp.S; dr. ummu Atiah, Sp.S; dr. Muh. Iqbal Basri, Sp.S, M.Kes; dr. Anastasia Juliana, Sp.S; dr. Sri Wahyuni S Gani, Sp.S; dr. Moch. Erwin Rahman, Sp.S, M.Kes; dr. Andi Weri Sompia, Sp.S, M.Kes; dr. Muh.Yunus Amran, Ph.D, Sp.S, M.Kes; dr. Citra Rosyidah, Sp.S, M.Kes yang telah membimbing serta membagi ilmu dan pengalaman kepada penulis selama menjalani pendidikan. Semoga Allah SWT melimpahkan keberkahan.

Terimakasih kepada teman sejawat residen, teman seperjuangan Elevenia (dr. Risna Fitriana, Sp.N; dr. Ida Farida, M.Kes; dr. Ivan Santosa; dr. Faisal Budi Sasmita; dr. Anwas Nurdin; dr. Natalia; dr. Oktaviana Niken; dr. Maria Caroline; dr. Natalia; dr. Silvia Velika, dan dr. Eva lin Magasingan). Terima kasih kepada teman-teman residen Neurologi yang saat ini masih menjalani pendidikan, semoga teman-teman dilancarkan dalam menempuh pendidikan ini. Terimakasih pula yang tak terhingga kepada Bapak Isdar Ronta, Ibu I Masse dan Bapak Syukur yang setiap saat tanpa pamrih membantu penulis selama menjalani pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini. Terimakasih kepada paramedis dan pegawai RSUP Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya. Terimakasih pula kepada semua pasien dan keluarganya yang telah memberi kesempatan untuk memperoleh ilmu, pengalaman dan keterampilan hingga akhir pendidikan ini.

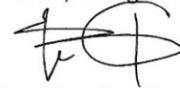
Terakhir kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dan dorongan moril selama penulis



menjalani pendidikan, dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan terimakasih dan mohon maaf atas segala salah dan khilaf.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkah, rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Makassar, 19 Agustus 2020



Desy Sry Handayani



ABSTRAK

DESY SRY HANDAYANI. *Hubungan antara Rasio Monosit – High Density Lipoprotein dengan Status Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut* (dibimbing oleh Susi Aulina, Audry Devisanty Wuysang, Nadra Maricar, David Gunawan Umbas, dan Adriany Qanita).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara rasio *monosit – high density lipoprotein* (RMH) dan status klinis pasien stroke iskemik akut (diukur dengan menggunakan skor NIHSS) yang dinilai bersamaan saat masuk rumah sakit.

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* terhadap 53 subjek di Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring lainnya. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif dalam kurun waktu mulai bulan Juni 2019 - Juni 2020. Data subjek yang diteliti adalah berkas rekam medis meliputi: anamnesis, pemeriksaan fisik, data ct scan kepala, data laboratorium untuk kadar HDL, dan monosit. Kemudian, dilakukan penghitungan skor NIHSS.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa antara RMH dan status klinis pasien stroke iskemik akut saat masuk ke rumah sakit yang dinilai dengan menggunakan skor NIHSS memiliki hubungan yang bermakna secara statistik ($p= 0,025$) dengan hubungan korelasi sedang ($r= 0,307$). Dengan demikian, terdapat hubungan antara RMH dan status klinis pasien stroke iskemik akut. Semakin tinggi nilai RMH, semakin buruk status klinis pasien.

Kata kunci: rasio monosit-HDL, status klinis pasien stroke iskemik



Optimization Software:
www.balesio.com

ABSTRACT

DESY SRY HANDAYANI. *Association of Monocyte - high density Lipoprotein Ratio with Clinical Status Acute Ischemic Stroke*, (supervised by **Susi Aulina, Audry Devisanty Wuysang, Nadra Maricar, David Gunawan Umbas, and Adriany Qanita**).

This study aims to study the relationship between the ratio of Monocytes - High density lipoprotein (RMH) to the clinical status of patients with acute ischemic stroke (measured by using the NIHSS score) updated at hospital admission.

This research is a type of observational analytic study with cross sectional design of 53 subjects in the Hospital Dr. Wahidin Sudirohusodo and other network hospitals by taking data retrospectively in the period from June 2019 to June 2020. Subject data relating to medical record documents include anamnesis, physical examination, head CT scan, laboratory data to measure HDL and monocytes, then NIHSS score was calculated.

The results indicate that between RMH and clinical status of patients with acute ischemic stroke at hospital admission that was approved using the NIHSS score had a statistically related relationship ($p < 0.025$) with a moderate relationship ($r = 0.307$). It can be concluded that there is an association between RMH and clinical status of acute ischemic stroke patients, the higher the value of RMH, the worse the clinical status of patients.

Keywords : monocyte-HDL ratio, clinical status of acute ischemic stroke patients, NIHSS



DAFTAR ISI

JUDUL	I
KARYA AKHIR	II
LEMBARAN PENGESAHAN	III
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	III
KATA PENGANTAR	V
ABSTRAK	IX
ABSTRACT	X
DAFTAR ISI	XI
DAFTAR GAMBAR	XIV
DAFTAR TABEL	XV
DAFTAR LAMPIRAN	XVI
DAFTAR SINGKATAN	XVII
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Manfaat Penelitian	5
I.4. 1 Manfaat di bidang ilmu pengetahuan	5
I.4. 2 Manfaat dalam aplikasi klinis	5
I.4. 3 Manfaat bagi pengembangan penelitian	6
I.5. Hipotesis Penelitian	6
BAB II	7
TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Stroke Iskemik Akut	7
II.1.1. Faktor risiko stroke iskemik akut	7
II.2. Patogenesis Stroke Iskemik Akut	14
II.3. Patogenesis Stroke Iskemik Akut terkait inflamasi	19
II.4. Peran Leukosit dan HDL pada stroke iskemik akut	20



II.2.1. Monosit	20
II.2.2. <i>High density lipoprotein</i> (HDL).....	26
II. 3 Status klinis pasien stroke iskemik akut.....	28
II.3.1. Faktor – Faktor yang mempengaruhi status klinis pasien stroke	28
II.3.2. Sistem Skoring <i>NIHSS</i>	29
II. 4 Peran RMH pada status klinis stroke iskemik akut	31
II. 5 Kerangka teori	34
II.4 Kerangka Konsep	35
BAB III	36
METODOLOGI PENELITIAN.....	36
III.1 Desain Penelitian	36
III.2 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	36
III.3 Subjek Penelitian.	36
III.3.1 Populasi Penelitian	36
III.3.2 Sampel Penelitian.....	36
III.3.3 Kriteria Inklusi.....	37
III.3.4 Kriteria Eksklusi.....	37
III.3.5 Perkiraan Besar Sampel	37
III.4 Cara Pengumpulan Data	38
III.4.1. Alat dan bahan.....	38
III.4.2. Cara kerja.....	38
III.5 Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel	40
III.6 Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif.....	40
III.7 Analisis Data Dan Uji Statistik	43
III.8 Izin Penelitian Dan Kelaikan Etik.....	44
III.9 Alur Penelitian	45
BAB IV.....	46
HASIL PENELITIAN	46
IV.1. Karakteristik Subjek Penelitian	47
IV.1.1 Karakteristik subjek penelitian.....	47
IV.1.2 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan status klinis yang diukur dengan menggunakan skor <i>NIHSS</i>	48
IV.1.3 Karakteristik subjek penelitian berdasarkan skor nilai Monosit dan HDL	49
IV.2. Analisa Kurva ROC.	50
IV.3 Hubungan antara RMH dengan status klinis pasien stroke iskemik akut berdasarkan skor <i>NIHSS</i>	51
.....	53
HASAN.....	53



V.1. Karakteristik Subjek Penelitian	53
V.2. Analisa kurva ROC	55
V.3 Hubungan antara RMH dengan status klinis pasien stroke iskemik akut berdasarkan skor NIHSS.	56
V.6 Keterbatasan penelitian.....	59
BAB VI.....	60
SIMPULAN DAN SARAN.....	60
VI.1 Simpulan	60
VI.1 Saran	60
DAFTAR PUSTAKA	61
LAMPIRAN.....	69
<i>Lampiran 1 : Analisa data</i>	<i>69</i>
<i>Lampiran 2 : Analisa kurva ROC.....</i>	<i>72</i>
<i>Lampiran 3 : Raw Data Penelitian.....</i>	<i>74</i>
<i>Lampiran 4 Persetujuan komite etik.....</i>	<i>77</i>
<i>Lampiran 5: Form Penelitian</i>	<i>78</i>
<i>Lampiran 6 : Form NIHSS</i>	<i>79</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 : peran monosit dalam pembentukan aterosklerosis (Ghattas et al, 2013).....	21
Gambar 2 : Differensiasi monosit menjadi beberapa subset (Hristov dan weber, 2011).....	24
Gambar 3 : kurva ROC dari RMH untuk memprediksi hubungan RMH dengan status klinis pasien.....	50



DAFTAR TABEL

Tabel 1: Karakteristik subjek penelitian	48
Tabel 2 : Karakteristik subjek penelitian berdasarkan status klinis (severitas stroke) yang diukur dengan menggunakan skor NIHSS.....	49
Tabel 3 : Karakteristik subjek penelitian berdasarkan nilai Monosit dan HDL	49
Tabel 4 : Hubungan antara RMH, nilai monosit dan HDL dengan pengelompokan status klinis pasien stroke iskemik akut berdasarkan skor NIHSS	51
Tabel 5 : Hubungan antara RMH, nilai monosit dan HDL dengan status klinis pasien stroke iskemik akut berdasarkan skor NIHSS	52



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Analisa data	69
Lampiran 2 : Analisa kurva ROC	72
Lampiran 3 : Raw Data Penelitian	74
Lampiran 4 Persetujuan komite etik	77
Lampiran 5: <i>Form</i> Penelitian.....	78
Lampiran 6 : <i>Form NIHSS</i>	79



DAFTAR SINGKATAN

ADO	: Aliran Darah Otak
ADP	: Adenosine Diphosphate
AF	: <i>Atrial fibrilasi</i>
AHA/ASA	: American Heart Association / American Stroke Association
aPTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
ATP	: Adenosine Triphosphate
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
Ca ²⁺	: Calcium
CCR2	: <i>Chemokine (C-C motif) receptor</i>
CD-36	: Cluster of Differentiation - 36
CD11b/CD18	: Cluster of Differentiation 11b/ Cluster of Differentiation 18
CD 16	: Cluster of Differentiation 16
CD14	: Cluster of Differentiation 14
CI	: Coefisien Index
CO ₂	: Carbondioxida
Cr	: Creatinin
CT scan	: Computed Tomography Scan
GDP	: Gula Darah Puasa
GD2PP	: Glukosa 2 Jam Post Prandial
GPx	: <i>Gluthathione Dismutase</i>
GOT	: Glutamic Oxaloacetic Transaminase
GPT	: Glutamic Pyruvic Transaminase
H ₂ O	: Hidrogen Dioksida
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HCT	: Hematocrit
HgB	: Hemoglobin
hsCRP	: High Sensitivity C-Reactive Protein
ICAM-1	: <i>Intracellular Adhesion Molecule - 1</i>



ICA : Internal Carotid Artery
INR : International Normalized Ratio
K⁺ : Kalium
LDL : *Low Density Lipoprotein*
MMP : Matrix Metalloproteinase
MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein
MDM : *Monocyte-Derived Macrophages*
Na⁺ : Natrium
NIHSS : National institutes of Health Stroke Scale
NMDA : *N-methyl-D-Aspartate*
PLT : Platelet
PT : Ptothrombin Time
RBC : *Red Blood Cell*
ROC : *Receiver Operating Characteristic*
ROS : Reactive Oxygen Species
RMH : Rasio Monosit HDL
RSPTN : Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri
RSUP : Rumah Sakit Umum Pusat
SOD : Superoxide Dismutase
SMC : Smooth Muscle Cell
TNF-alfa : Tumor Necrotic Factor-Alfa
Ur : Ureum
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VSMC : Vascular Smooth Muscle Cell
WBC : White Blood Cell



BAB I PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Stroke merupakan penyebab ketiga angka kecacatan jangka panjang dan penyebab kedua kematian di dunia. Sekitar 68% semua stroke di dunia adalah stroke iskemik dan 32% adalah stroke hemoragik (Lozano, et al. 2010). Di Amerika Serikat sekitar 87% kasus stroke merupakan stroke iskemik, 10% stroke perdarahan intraserebri dan 3% perdarahan subarachnoid (Benjamin, 2017). Stroke iskemik disebabkan oleh oklusi arteri serebri yang sering disebabkan oleh proses aterosklerosis yang membatasi suplai darah ke otak (Caplan, 2016. Minic, 2016). Proses aterosklerosis memiliki beberapa karakteristik inflamasi yang dapat dinilai untuk memantau perkembangan klinis dan respon pengobatan (Alagos AN, et al 2020). Istilah Stroke digunakan untuk gejala yang muncul tiba-tiba. Adanya abnormalitas hematologi dan risiko kardiovaskular dapat menjadi awal terjadinya kerusakan jaringan otak yang mendasari kelainan fungsional tiba-tiba pada stroke. Terkadang kita memberikan istilah *silent infarction* pada pasien – pasien yang memiliki abnormalitas pada pemeriksaan radiologi namun tidak dideteksi adanya kelainan neurologi, oleh karena itu dibutuhkan beberapa aspek untuk menilai risiko stroke sebagai langkah awal pencegahan (Caplan, 2016)

Etiologi stroke iskemik akut didominasi oleh kejadian aterosklerosis dan darah besar dan kardioemboli (Johnson, 2002. Bolayir, 2018).



Selain itu, terdapat beberapa bukti bahwa proses inflamasi juga memiliki peran kritikal terhadap perkembangan serta prognosis stroke iskemik akut (Fassbender, 1994). Respon inflamasi yang teraktivasi pada pasien stroke iskemik akut dianggap sebagai salah satu faktor destruktif yang dapat menyebabkan cedera otak sekunder. Cedera otak sekunder yang terjadi pada Stroke iskemik akut memicu pelepasan kaskade molekuler dan seluler yang terdiri dari mediator-mediator inflamasi sebagai penanda atau respon yang menjadi salah satu faktor kritis yang berkontribusi terhadap prognosis yang buruk (Anrather, 2016). Indikator respon inflamasi juga dapat dilihat dari peningkatan bukti sub tipe sel darah putih (Kim J, 2012). Diantara semua jenis sub tipe sel darah putih, monosit atau makrofag memiliki peranan penting dalam inisiasi dan propragasi proses aterosklerosis (Capuano, 1995)

Monosit dan makrofag berkontribusi terhadap derajat peradangan karena monosit berperan pada modulasi sitokin proinflamasi (Hansson,2002. Kazmierski, 2004). Diperkirakan bahwa sel-sel mikroglia yang terdiri dari makrofag dan monosit yang aktif dengan cepat dan terjadi setelah iskemik merupakan sel-sel utama yang berkontribusi terhadap Inflamasi. Monosit diketahui akan meningkat pada darah perifer kemudian bermigrasi ke zona infark dan berkontribusi terhadap perluasan area iskemik (Bolayir, 2018. Liberale, 2017). Monosit memiliki dua sub tipe monosit klasik (CD 14) yang memiliki efek proinflamasi yang meningkat

roke iskemik akut sedangkan sub tipe antiinflamasi (CD 16)



menurun pada kondisi tersebut, kondisi ini dikaitkan dengan tingkat keparahan cedera otak (Urra X, 2009).

High Density lipoprotein (HDL) diduga memiliki efek antiinflamasi sehingga melindungi dampak destruktif terhadap sel endotel (Kanbay, 2014. Hafiane, 2015). Laporan terbaru menunjukkan rasio monosit dengan HDL mungkin merupakan prediktor baru prognosis pada penyakit kardiovaskular (Canpolat, 2015. Ancuta, 2006). HDL dapat mengurangi akumulasi makrofag dan mencegah oksidasi kolesterol masuk ke dalam dinding arteri akibat kemampuan HDL yang dapat mengurangi ekspresi molekul adhesi dan kemotaksis pada permukaan monosit atau makrofag, sehingga ekspresi CD14 pada monosit akan menurun (Murphy, 2012). HDL dapat menghambat aktivasi dan penyebaran monosit, selain itu dapat menghambat kerja monosit yang telah teraktivasi, sehingga rasio Monosit – HDL (RMH) dapat digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan aterosklerosis. RMH dikatakan memiliki keunggulan karena memiliki jalur proinflamasi dan antiinflamasi (Kanbay et al, 2014). RMH yang tinggi saat pasien masuk dianggap sebagai prediktor independen dari mortalitas dalam 30 hari pada pasien stroke iskemik akut (Bolayir, 2017).

Stroke Iskemik akut dapat mengenai regio sirkulasi anterior, posterior atau keduanya. Teritori vaskular serta volume jaringan otak iskemik berpengaruh terhadap defisit neurologi yang dialami. Pada pedoman 2019, *National institutes of health stroke scale score (NIHSS)* merupakan alat ukur

memiliki validitas untuk digunakan dalam menilai defisit neurologi



(Brott 1989, Power 2019), selain itu *NIHSS* juga dinilai dapat dilakukan secara cepat serta dapat mengukur perubahan status klinis pasien. *NIHSS* secara signifikan meningkat pada pasien yang memiliki luas infark yang lebih luas yang sebanding dengan jumlah monosit dan *RMH* yang lebih tinggi yang digunakan sebagai indikator inflamasi (Alagos AN, et al 2020).

Selama ini *RMH* digunakan sebagai penanda prognostik pada penyakit kardiovaskular (Kanbay, 2014) dan prognosis mortalitas pada stroke iskemik akut (Bolayir, 2018). Penelitian sesudahnya menilai aspek hubungan rasio ini sebagai marker terbaru dalam menentukan status klinis dan area infark pada stroke iskemik akut pada 91 pasien ditemukan bahwa jumlah monosit darah dan kadar *HDL* secara independen dan signifikan berkorelasi dengan status klinis dan area infark pasien stroke iskemik akut, hal ini menunjukkan proses peradangan yang mengarah ke prognosis buruk (Alagos AN, et al 2020). Berdasarkan uraian diatas, maka peneliti tertarik untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara rasio Monosit-*HDL* dengan status klinis pasien stroke iskemik akut.

I.2. Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara rasio Monosit - *HDL* dengan status klinis pasien stroke iskemik akut?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara rasio Monosit - *HDL* dengan status klinis pasien stroke iskemik akut



I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan kadar Monosit pada pasien stroke iskemik akut dengan onset ≤ 7 hari.
2. Menentukan kadar HDL pada pasien stroke iskemik akut onset ≤ 7 hari
3. Menghitung RMH pada pasien stroke iskemik akut onset ≤ 7 hari
4. Menetapkan status klinis pasien stroke iskemik akut onset ≤ 7 hari berdasarkan skor NIHSS.
5. Menetapkan adanya hubungan antara RMH dengan status klinis pasien stroke iskemik akut.

I.4 Manfaat Penelitian

I.4. 1 Manfaat di bidang ilmu pengetahuan

Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara RMH dengan status klinis pasien stroke iskemik akut.

I.4. 2 Manfaat dalam aplikasi klinis

1. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan informasi awal bagi penderita dan keluarga untuk menjelaskan status klinis pada pasien stroke iskemik akut.
2. Penelitian ini dapat dikembangkan sebagai salah satu alat ukur / *Screening* awal untuk mengetahui prognosis pasien stroke iskemik akut.
3. Penelitian ini dapat dikembangkan sebagai salah satu dasar untuk memberikan pengobatan tepat sasaran sebagai langkah



awal pencegahan perburukan klinis pasien stroke iskemik akut pada pasien yang memiliki risiko tinggi terjadinya mortalitas.

4. Kedepannya penelitian ini bisa dikembangkan menjadi salah satu prediktor risiko terjadinya stroke iskemik akut pada pasien - pasien yang memiliki risiko penyakit serebrovaskular yang belum mengalami stroke sehingga dapat diberikan terapi pencegahan yang bertujuan meningkatkan kadar HDL seperti memperbanyak konsumsi buah-buahan dan sayur mayur serta berolahraga rutin.

I.4. 3 Manfaat bagi pengembangan penelitian

Penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap rujukan penelitian terkait selanjutnya.

I.5 Hipotesis Penelitian.

Ada hubungan antara Rasio Monosit - HDL (RMH) dengan status klinis pasien stroke iskemik akut (yang dinilai bersamaan saat pasien masuk rumah sakit) dengan status klinis pasien stroke iskemik akut, semakin tinggi Rasio Monosit HDL (RMH) semakin berat status klinis (NIHSS semakin tinggi).



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Stroke Iskemik Akut

Stroke menurut *American heart association / American stroke association (AHA / ASA)* adalah adanya infark pada sistem saraf pusat yang meliputi otak, medulla spinalis dan retina berdasarkan gambaran patologis, pencitraan, serta bukti objektif lainnya pada distribusi vaskular yang jelas yang dialami ≥ 24 jam atau hingga kematian dimana etiologi lain telah eksklusi. Stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi akibat adanya penyumbatan pada pembuluh darah yang mengakibatkan suplai darah ke otak menjadi terbatas (Caplan, 2016).

Adanya abnormalitas dari hematologi dan risiko kardiovaskular dapat menjadi awal terjadinya kerusakan jaringan otak yang mendasari kelainan fungsional tiba-tiba pada stroke. *Silent infark* merupakan kondisi dimana terdapat abnormalitas pada pemeriksaan radiologi namun tidak dideteksi adanya kelainan neurologi. Oleh karena itu dibutuhkan beberapa aspek untuk menilai risiko stroke sebagai langkah awal pencegahan (Caplan, 2016)

II.1.1. Faktor risiko stroke iskemik akut

Faktor risiko stroke iskemik yang paling utama adalah hipertensi kemudian dislipidemia dan merokok (Soliman RH et al, 2018). Fibrilasi (AF) merupakan faktor risiko utama untuk stroke kardioemboli



(Tirschwell DL, 2004). Terdapat banyak faktor risiko untuk stroke baik yang dapat dimodifikasi (misalnya diet, kondisi komorbiditas, hipertensi, hiperlipidemia, infeksi, merokok, obat-obatan, alkohol dan kelainan beberapa komponen seluler) dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (misalnya usia, ras, jenis kelamin dan genetika) (Boehme et al, 2017). Berikut pembagian faktor risiko stroke yaitu yang tidak dan yang dapat dimodifikasi.

II.1.2.1 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi termasuk usia, jenis kelamin, ras-etnis dan genetika. Faktor risiko ini juga disebut penanda risiko/ *risk marker*.

a. Usia

Insiden stroke meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Angka insidennya akan meningkat dengan bertambahnya usia setiap dekade 55 tahun. Prevalensi stroke iskemik meningkat pada kelompok usia 20 sampai 54 tahun (George MG, et al. 2008)

b. Jenis kelamin

Hubungan jenis kelamin dengan risiko stroke juga dihubungkan dengan faktor usia. Pada usia muda, wanita memiliki risiko stroke yang lebih tinggi dibandingkan pria, sedangkan pada usia yang lebih tua risiko stroke sedikit lebih meningkat pada pria. Risiko tinggi pada wanita di usia muda kemungkinan mencerminkan risiko yang berkaitan dengan faktor



kehamilan, post-partum, faktor hormonal, dan penggunaan kontrasepsi hormonal (Kapral MK, et al. 2005).

c. Genetika

Faktor genetik juga dikenal sebagai faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Adanya riwayat orang tua dan keluarga meningkatkan risiko stroke (Seshadri S, et al. 2010).

II.1.2.2 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi sangat penting untuk diketahui sebagai strategi intervensi yang bertujuan mengurangi faktor-faktor risiko selanjutnya. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi hipertensi, diabetes mellitus, hiperlipidemia, merokok dan beberapa faktor risiko lainnya.

a. Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko stroke yang penting. Definisi yang digunakan adalah riwayat hipertensi dan pengukuran tekanan darah diatas 160/90 mmHg. Proporsi stroke akibat hipertensi sekitar 54%. Efek utama tekanan darah pada risiko stroke lebih tinggi pada stroke hemoragik dibandingkan stroke iskemik (O'Donnell MJ, 2010). Pada pasien yang tidak memiliki riwayat hipertensi dikatakan bahwa semakin tinggi tekanan darah maka semakin tinggi risiko stroke (Stansbury JP, 2005). Pada kelompok usia lebih dari 65 tahun, lebih dari dua pertiganya disebabkan oleh hipertensi.



b. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus adalah faktor risiko independen untuk stroke dengan peningkatan risiko stroke dua kali lipat untuk pasien diabetes dan stroke dan memberikan 20% kematian pada penderita diabetes (Banerjee, 2012).

c. Atrial fibrilasi (AF)

Hubungan antara stroke dan AF dijelaskan pada mekanisme statisnya aliran darah pada atrium kiri akibat fibrilasi yang menyebabkan pembentukan trombus dan mengakibatkan embolisme ke otak (Brambatti, 2014). Selain itu, faktor risiko usia tua dan pembuluh darah mengarah kepada abnormalitas jaringan atrium yang dapat mencetuskan AF dan tromboemboli (Kamel H, et al. 2016).

d. Dislipidemia

Peningkatan kadar LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan penurunan HDL (*High Density Lipoprotein*) menyebabkan kelainan pada struktur substantia alba pada cerebri (Cohen et al, 2011). LDL merupakan prediktor kuat kejadian stroke dan berkaitan dengan tingkat mortalitas (Xu et al, 2014).

e. Perilaku, diet/ nutrisi, obesitas dan sindrom metabolik.

Perilaku statis dan kurang aktif dihubungkan terhadap efek kesehatan yang buruk termasuk stroke. Terdapat hubungan signifikan antara sindroma metabolik yang dipengaruhi oleh kadar kolesterol



HDL dengan kejadian stroke dibandingkan sindroma metabolik yang tidak melibatkan kelainan HDL (Chrisna, FF et al. 2016).

f. Alkohol, obat-obatan dan merokok.

Konsumsi alkohol ≥ 2 gelas pada wanita atau ≥ 1 gelas pada pria dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke iskemik. Selain itu kontrol tekanan darah juga dikaitkan dengan kejadian hipertensi pada seseorang yang mengkonsumsi alkohol. Rokok juga berkontribusi pada insiden stroke dan asap pasif yang dihasilkan dari rokok diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk stroke (Hillborn M, et al. 2011). Penggunaan zat terlarang seperti kokain, heroin, amfetamin dan ekstasi dikaitkan dengan peningkatan risiko subtype stroke iskemik dan hemoragik (Esse K, et al. 2011).

g. Inflamasi dan infeksi.

Biomarker inflamasi dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke. Salah satu *marker* yang memiliki sensitivitas tinggi yaitu dengan menggunakan hsCRP. Mekanisme lain seperti CRP, sitokin, dan mediator inflamasi pada proses inflamasi dan infeksi dapat berkontribusi langsung terhadap risiko stroke. Beberapa organisme seperti bakteri dan virus yang berkepanjangan dapat merusak dinding pembuluh darah sehingga berkontribusi terhadap risiko vaskular (Libby P, 2012).



h. Kelainan komponen elemen seluler (Caplan, 2016).

1. Hematokrit

Kadar hematokrit tinggi yaitu lebih dari 60% dapat menyebabkan pembekuan darah yang lebih cepat pada dewasa muda normal. Kondisi meningkatnya seluruh komponen darah ini disebut polisemia vera.

2. Leukosit

Jumlah *White blood cell (WBC)* atau sel darah putih sering meningkat pada pasien dengan infark miokard dan juga sering meningkat pada pasien dengan infark cerebri. *WBC* yang relatif tinggi juga merupakan penanda yang memprediksi kemungkinan cetusan serangan stroke pertama. Leukemia dengan jumlah *WBC* yang tinggi dapat menyebabkan penumpukan pada kapiler dan arteriol kecil akibat agregasi *WBC* dalam jumlah yang besar yang dapat menyebabkan banyak infark kecil dan perdarahan. Terdapat fakta bahwa merokok merupakan salah satu penyebab peningkatan *WBC*.

3. Trombosit

Trombosit adalah struktur kritikal yang aktif dalam inisiasi koagulasi darah. Kelainan trombosit kuantitatif dan kualitatif dapat menyebabkan hiperkoagulasi dan perdarahan. Trombositosis, terutama dengan jumlah trombosit lebih besar dari 1 juta, dapat



menyebabkan hiperkoagulasi dan oklusi pembuluh darah yang selanjutnya menjadi infark serebri.

4. Fibrinogen, albumin, globulin.

Fibrinogen adalah bagian penting dari sistem koagulasi karena fibrinogen dikonversi menjadi monomer fibrin oleh aksi trombin. Fibrin adalah komponen penting dari trombi merah dan putih. Fibrinogen juga berkontribusi terhadap viskositas darah, semakin tinggi kadar fibrinogen maka semakin meningkat viskositas darah. Kadar fibrinogen normal biasanya berkisar antara 250 hingga 400 mg/dl. Selain itu, Pasien dengan kecenderungan untuk mengalami stroke rekuren memiliki kadar albumin serum dan rasio albumin-globulin yang sedikit lebih rendah daripada mereka yang tidak mengalami rekurensi.

5. Faktor koagulasi

Prothrombin time (PT) atau *international normalized ratio* (INR) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) adalah tes skrining yang sangat baik untuk mengetahui fungsi koagulasi. Faktor ini diperiksa jika keadaan hiperkoagulabilitas diduga menjadi penyebab stroke, adanya oklusi vaskuler yang multipel, Oklusi pada vena pada ekstremitas atas dan bawah, riwayat tromboflebitis / keguguran rekuren, dan terdapat penyakit neoplastik, kolagen, vaskular, reumatologi dan lain-lain.



6. Protein serum

Beberapa protein serum seperti antitrombin, protein C, dan protein S – merupakan inhibitor alami koagulasi. Penurunan kadar zat ini karena kondisi bawaan atau penyakit yang didapat dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas.

7. Antibodi antifosfolipid dan viskositas darah.

Antibodi antifosfolipid (APLA) biasanya merupakan antibodi IgG atau IgM yang berikatan dengan fosfolipid bermuatan negatif. Fosfolipid adalah konstituen penting pada endotelium vaskular, protein jantung, trombosit, dan sel-sel lain. Studi laboratorium menunjukkan bahwa serum dari pasien dengan APLA meningkatkan pengikatan imunoglobulin ke endotel serebral.

8. Homosistein.

Peningkatan kadar homosistein secara meyakinkan terbukti berkorelasi dengan risiko stroke iskemik dan dengan aterosklerosis arteri besar. Homosistein adalah sulfur yang mengandung derivat asam amino yang berasal dari metabolisme metionin yang bersirkulasi dan berikatan dengan protein plasma.

II.1.2. Patogenesis Stroke Iskemik Akut.

Stroke iskemik dibagi menjadi tiga mekanisme yang berbeda yaitu trombosis, emboli, hipoperfusi sistemik. Trombosis berarti suatu proses yang terjadi in situ di dalam pembuluh darah sedangkan emboli adalah

penyumbatan yang berasal dari tempat lain. Selain itu, mekanisme



lain yaitu hipoperfusi sistemik diakibatkan kurangnya suplai darah ke suatu teritori otak (Caplan, 2016).

Trombosis mengarah ke proses oklusi lokal yang disebabkan oleh adanya trombus yang terbentuk dari plak aterosklerosis. Aterosklerosis terutama berpengaruh pada arteri ekstrakranial dan intrakranial yang ukurannya lebih besar. Sedangkan untuk arteri intrakranial dan arteriol yang lebih kecil atau arteri penetrasi lebih sering mengalami kerusakan akibat kondisi hipertensi dibandingkan proses aterosklerotik. Adanya plak aterosklerotik mengakibatkan terjadinya penyempitan lumen pembuluh darah. Jenis patologi vaskular yang paling sering adalah aterosklerosis yang terbentuk dari jaringan fibrosa dan muskular yang menebal pada area subintima pembuluh darah disertai penumpukan lipid membentuk komponen plak. Trombosit kemudian menempel pada celah plak dan membentuk *nidi* sebagai tempat deposit fibrin, trombin dan gumpalan darah. Terbentuknya plak di dalam lumen juga sering dipengaruhi oleh kelainan hematologi primer. Selain trombosis, mekanisme stroke iskemik yang juga sering terjadi adalah embolisme. Pada kondisi embolisme, terjadinya sumbatan akibat adanya struktur yang terbentuk yang berasal dari tempat lain didalam pembuluh darah. Oklusi ini dapat bertahan selama beberapa jam atau hari sebelum bergerak kearah distal. Emboli terdiri dari beberapa fragmen plak, plak yang pecah trombosit juga terkadang berasal dari lipid serta beberapa partikel lainnya. Mekanisme lainnya yaitu

usi sistemik dimana kurangnya aliran darah ke jaringan otak yang



disebabkan oleh tekanan perfusi yang rendah. Hal ini paling sering terjadi akibat adanya kegagalan pompa jantung, hipotensi sistemik akibat kehilangan darah atau hipovolemia. Secara umum, kurangnya perfusi lebih sering terjadi pada kondisi trombosis atau emboli terlokalisasi yang mempengaruhi otak secara difus dan bilateral dan sering melibatkan distribusi regio *watershed* (Caplan, 2016).

Lokasi aterosklerosis tersering berada pada proximal *Internal Carotid Artery* (ICA), area siphon carotis, proksimal arteri vertebralis, arteri subklavia, arteri basilaris, arteri cerebri posterior. Sedangkan emboli sering berasal dari jantung kemudian dapat menyumbat arteri ekstrakranial yang besar seperti arteri innominata, subklavia, karotis, dan vertebra di leher. Untuk fragmen trombus yang lebih kecil lebih cenderung mengalami embolisasi pada cabang-cabang kecil superficial arteri serebri dan serebellar serta arteri oftalmikus dan retina. Distribusi lesi otak yang disebabkan oleh trombosis tidak mudah untuk dibedakan dari penyebab emboli, karena trombosis pada arteri dapat menyebabkan embolism ke arteri yang lebih distal. Luas dan ukuran infark bergantung dengan lokasi oklusi, sirkulasi kolateral dan resistensi struktur otak terhadap proses iskemik seperti durasi iskemik (Caplan, 2016).

Proses makroskopis pada proses oklusi arteri diawali oleh pembentukan plak aterosklerotik pada pembuluh darah besar intrakranial.

Plak ini terdiri dari campuran lipid, otot polos, jaringan fibrous dan kolagen, g, dan sel-sel inflamasi. Secara signifikan berkembang plak dalam



lumen menyebabkan terjadinya area turbulensi dan statis lokal. Hal ini mengakibatkan penempelan trombosit pada permukaan plak kemudian mensekresikan mediator kimia yang menyebabkan agregasi trombosit pada endotel. Aktivasi trombosit akan melepaskan Adenosine Diphosphate (ADP) dan asam arakidonat yang kemudian dimetabolisme oleh enzim siklooksigenase menjadi prostaglandin endoperoksida kemudian dikonversi menjadi tromboksan A₂ yang menyebabkan vasokonstriksi. Selain itu, kondisi aliran darah yang statis dapat menyebabkan turbulensi yang akan menyebabkan pembentukan trombus.

Proses lain yang berhubungan dengan pembentukan plak yaitu adanya proliferasi *vascular smooth muscle cell (VSMC)* secara abnormal (Bennett, M et al, 2016). Selain terjadi penyempitan lumen akibat proses diatas juga terjadi erosi plak pada bagian yang tidak stabil pada pembuluh darah. Pembentukan aterosklerosis pada endotel pembuluh darah akan menyebabkan peningkatan permeabilitas lipid, perekrutan makrofag, pembentukan *Foam cell*, dan perekrutan sel-sel inflamasi lain. Setelah terjadinya cedera pada endotel, beberapa *growth factor* dan sitokin menginduksi beberapa efek termasuk mengubah fenotif *VSMC*. Kemudian *VSMC* akan mengalami migrasi dan proliferasi pada area inflamasi. Selain itu, akibat adanya akumulasi lipid pada plak, marker gen *VSMC* akan tersupresi sehingga beberapa gen proinflamasi akan teraktivasi seperti makrofag sehingga aktivitas fagositosis akan meningkat, namun studi lain

akan bahwa adanya *SMC (smooth muscle cells) derived*



macrophage juga dapat mempromosikan aterosklerosis dengan cara menurunkan abilitas pembersihan komponen lipid, sel nekrotik dan dapat mengeksaserbasi proses inflamasi (Gomes D, et al 2012). Makrofag menginduksi apoptosis melalui jalur TNF-alfa, nitrit oxide, dan penurunan sintesis kolagen *matrix metalloprotein* (MMP). Monosit juga dikatakan dapat saling berikatan dengan *VSMC* dan menunjukkan kaitan yang signifikan pada proses peradangan. Ketidakstabilan plak yang akhirnya mengalami ruptur sehingga memperberat kondisi turbulensi dan statis lokal. Hal ini juga dikaitkan dengan adanya peningkatan makrofag pada *fibrous cap*, peningkatan apoptosis *VSMC* serta berkurangnya *VSMC* pada *Fibrous cap*. Sehingga diharapkan dengan terbentuknya *VSMC* dapat memberikan efek protektif lebih lanjut dengan mencegah rupturnya *fibrous cap* (Lim S, et al 2014).

Ketika arteri mengalami oklusi subtotal atau komplit yang diakibatkan oleh terbentuknya plak aterosklerotik dan stenosis lokal pada vaskular, volume dan kecepatan aliran darah otak (ADO) akan menurun ke arah distal. Metabolisme otak bekerja sangat aktif yang bergantung terhadap ketersediaan glukosa dan oksigen. Produksi *Adenosine Triphosphate* (ATP) lebih efisien dengan menggunakan oksigen. Glukosa akan dioksidasi menjadi karbondioksida (CO₂) dan air (H₂O). Metabolisme glukosa ini akan menyebabkan terjadinya konversi ADP menjadi ATP. Konsistensi suplai ATP diperlukan untuk menjaga integritas neuron, kation ekstrasel yaitu

an Na⁺ ekstrasel serta K⁺ intrasel. Jika tanpa oksigen maka yang



akan terjadi adalah glikolisis anaerob yang mengarah ke pembentukan ATP dan laktat dengan hasil yang lebih sedikit. Kompensasi dapat terjadi dengan mengurangi ADO 20-25 ml/ 100g/menit dari 50 ml/100g/menit yang disebut mekanisme autoregulasi. Kondisi iskemik menunjukkan penurunan ADO kurang dari 20 ml / 100g / menit. Pada kondisi ini, terjadi perubahan biokimia yang berpotensi meningkatkan kematian sel dimana K^+ bergerak ke ekstrasel dan Ca^{2+} bergerak ke dalam sel. Berkurangnya oksigen mengarah kepada produksi molekul oksigen menjadi tidak berpasangan dan membentuk molekul yang disebut radikal bebas yang menyebabkan peroksidasi lipid. Selain itu, hipoksia, hipoglikemi dan iskemia berkontribusi menyebabkan penurunan pembentukan energi yang dibutuhkan dan meningkatkan neurotransmitter glutamate yang merupakan agonis *N-methyl-D-Aspartate* (NMDA) dan dihubungkan dengan permeabilitas kalsium tinggi. Glutamat meningkatkan masuknya Na^+ dan Ca^{2+} ke intrasel, yang disertai peningkatan masuknya ion clorida dan air yang menyebabkan edema sel. Perubahan metabolisme yang terjadi berupa perubahan konsentrasi Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , pelepasan *Oxygen-free radical*, asidosis, pelepasan glutamat menyebabkan kerusakan sel neuron berlebih. Jika berkelanjutan, hal ini akan berlanjut menjadi proses iskemik yang ireversibel kemudian akan memicu apoptosis (caplan, 2016).

II.1.3. Patogenesis Stroke Iskemik Akut terkait inflamasi

Proses inflamasi dan stress oksidatif memegang peranan penting

stroke iskemik (Chehaibi K, et al. 2016). Proses inflamasi yang



dikaitkan dengan risiko stroke iskemik belum sepenuhnya jelas. Namun hal ini dihubungkan dengan plak yang memiliki karakteristik sangat inflamasi. Aterosklerosis mengandung plak yang terdiri dari makrofaq dan mediator inflamasi yang sangat aktif. CRP diamati berkaitan dengan risiko kejadian serebrovaskular dan juga masih meningkat pada sirkulasi pasien setelah stroke. Namun selain karena faktor aterosklerosis, CRP juga meningkat pada faktor lain seperti infeksi (Patgiri D, et al. 2014). Fluri et al menunjukkan bahwa pada pasien stroke iskemik, mediator penanda seperti copeptin, prokalsitonin, leukosit, dan CRP merupakan prediktor infeksi.

Stres oksidatif mengarah pada ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang dapat memicu kerusakan dan berpengaruh terhadap luaran klinis. Stroke iskemik dapat meningkatkan produksi radikal bebas dan *reactive oxygen species* (ROS) di jaringan dan plasma. Enzim-enzim yang berperan pada pertahanan sebagai antioksidan seperti *superoxide dismutase* (SOD), *gluthathione dismutase* (GPx) dan antioksidan nonenzimatik seperti *retinol*, *ascorbic acid*, *alfa tocopherol*, *carotenoids*, *uric acid* dan *thioredoxin* (Qi AQ, et al. 2015).

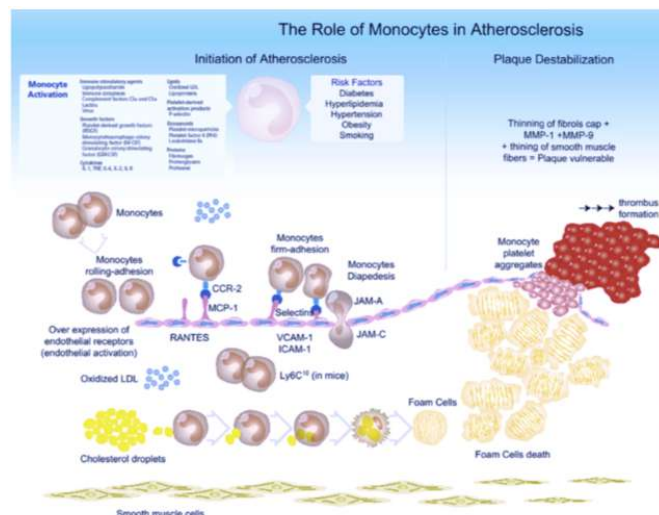
II. 2. Monosit dan HDL pada stroke iskemik akut

II.2.1. Monosit

Respon imun terbagi atas dua respon yaitu respon bawaan dan respon adaptif. Respon tersebut dimulai dari aktivasi respon bawaan berupa aktivasi sel endotel, *monocyte-derived macrophages* (MDM) dan g. Kemudian dilanjutkan dengan respon imun adaptif yang



dipresentasikan oleh sel T yaitu sel sel dendritik. Proses inflamasi aterosklerosis secara umum meliputi disfungsi endotel, sel mononuclear, dan limfosit T. Monosit melakukan adhesi terhadap endotel kemudian bermigrasi ke subendothelial berdiferensiasi menjadi makrofag yang kemudian mendestruksi matriks ekstraselular. Makrofag kemudian memfagositosis LDL dan lipid lain. Adanya peningkatan regulasi aktivitas fagosit ini menyebabkan terbentuknya *foam cell*. Sel ini akan mengeluarkan sitokin-sitokin proinflamasi seperti MMP, *tissue factor*, *growth factor* yang akan menginisiasi replikasi otot polos yang berkontribusi terhadap perkembangan lesi.



Gambar 1 : peran monosit dalam pembentukan aterosklerosis (Ghattas et al, 2013)

Pada proses inflamasi stroke iskemik, makrofag dan monosit merupakan sel imunitas yang memiliki efek proaterogenik (Taleb S, 2016). Pada kondisi ini, terjadi peningkatan kadar plasma sitokin proinflamasi, sel-sel imun terutama monosit/makrofag dan limfosit T pada lokasi cedera sehingga menimbulkan inflamasi yang berkaitan dengan luasnya kerusakan otak.



Terdapat dua subtipe monosit yaitu CD14 / monosit klasik yang memiliki waktu paruh pendek dan secara aktif direkrut ke jaringan yang mengalami inflamasi sehingga disebut juga monosit proinflamasi. Selain itu, terdapat pula subtipe monosit CD16 / monosit nonklasik yang memiliki waktu hidup yang panjang dan terus melakukan pemantauan pada lumen pembuluh darah serta berkontribusi terhadap pemeliharaan homeostatis vaskular sehingga disebut sebagai monosit antiinflamasi. Monosit klasik berkaitan dengan kejadian kardiovaskular dan stroke, sedangkan untuk monosit antiinflamasi berkaitan dengan proses penyembuhan (Ingersoll MA, et al 2010; ElAli A, 2016).

Mobilisasi monosit proinflamasi dari sumsum tulang belakang ke sirkulasi darah bergantung pada pensinyalan CCR2 (*chemokine (C-C motif) receptor 2*) tinggi dan CX3CR1 rendah sedangkan mobilisasi pada monosit antiinflamasi bekerja sebaliknya. Disisi lain, kelangsungan hidup monosit antiinflamasi pada sumsum tulang terbukti bergantung pada reseptor NR4A1, yang menarik adalah NR4A1 secara paralel terlibat dalam diferensiasi monosit proinflamasi menjadi monosit antiinflamasi pada sirkulasi darah. Setelah mengalami mobilisasi, monosit proinflamasi dapat mengfiltrasi otak yang mengalami peradangan dimana sel ini akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Setelah berdiferensiasi, selain berkontribusi terhadap pemeliharaan homeostatis vaskular, monosit antiinflamasi juga terbukti berperan terhadap promosi perbaikan dan

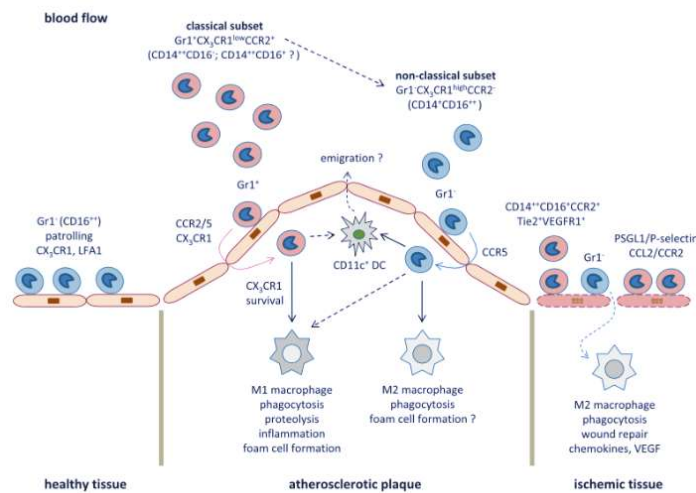
perbaikan jaringan vaskular dengan cara mengeliminasi sel-sel debris



dan elemen toksik (El Ali A, et al 2016). Sehingga selain memegang peranan penting dalam proses proinflamasi, monosit juga merupakan subset sel darah yang memiliki plastisitas yang luar biasa yang dapat berdiferensiasi dan melakukan beberapa fungsi serbaguna selama peradangan (Xiong H, 2015). Kedua subset monosit ini secara signifikan menginfeksi jaringan otak dimulai dari hari pertama onset iskemik stroke, mencapai puncak pada hari ke 3 dan akan menurun pada hari ke 7.

Sama halnya dengan monosit yang didapatkan di perifer, Mikroglia yang merupakan makrofag pada otak akan secara cepat teraktivasi dalam hitungan menit. Setelah teraktivasi akan terpolarisasi untuk merekrut berbagai macam fenotipe termasuk fenotip M1 yang terlibat dalam aksi proinflamasi dan fenotip M2 yang terlibat dalam aksi antiinflamasi dan penyembuhan jaringan. Mikroglia mencapai puncak aktivasinya dalam 2-3 hari dari onset iskemik dan bertahan sampai beberapa minggu. Berbeda dengan mikroglia yang memiliki respon cepat, *Monocyte-derived macrophages* (MDM) teraktivasi pada 3-7 hari setelah onset pada otak yang mengalami iskemik. Setelah hari ke 7 terjadi mekanisme restorasi endogenous adaptif yang teraktivasi dengan tujuan membatasi ekspansi kerusakan akibat iskemik dan pembersihan sel-sel debris. Mekanisme ini termasuk plastisitas neuron dan remodeling dimana sel fagosit seperti mikroglia memiliki peranan penting. Walaupun ablasi sel-sel mikroglia menyebabkan eksaserbasi kerusakan post iskemik.





Gambar 2 : Differensiasi monosit menjadi beberapa subset (Hristov dan weber, 2011)

Studi lain membahas tentang perbedaan fungsi dari monosit pada stroke iskemik, sebagai contoh monosit proinflamasi CCR2⁺ diketahui berinfiltrasi lebih dulu pada area otak yang mengalami iskemik kemudian berdiferensiasi menjadi monosit antiinflamasi. Deplesi dari monosit proinflamasi CCR2⁺ terhadap jaringan yang rusak menginduksi transformasi hemoragik pada stroke iskemik akibat rupturnya pembuluh darah yang rapuh. Hal ini menggambarkan penjelasan atas studi terbaru menunjukkan bahwa infiltrasi monosit proinflamasi CCR2⁺ menjadi monosit antiinflamasi memiliki peranan penting dalam membatasi cedera iskemik karena selanjutnya akan berdiferensiasi menjadi fenotif MDM anti inflamasi (EIAI, et al. 2016).

Monosit memiliki sifat yang sangat fagosit sehingga terjadinya peningkatan monosit dalam darah perifer setelah stroke iskemik akut yang kemudian bermigrasi ke zona infark dan berkontribusi terhadap perluasan

dan dianggap sebagai penanda respon eksaserbasi inflamasi yang berkontribusi terhadap kerusakan otak. Selain itu, apoptosis juga terjadi



berlebihan pada area inflamasi yaitu pada area plak sehingga mengarah pada terjadinya pembentukan inti nekrotik yang dapat memperburuk proses inflamasi dan aterosklerosis. Stroke iskemik memicu kerusakan kerusakan *Blood brain barrier (BBB)* yang berkontribusi terhadap berkembangnya cedera iskemik sekunder melalui perburukan respon inflamasi pada fase akut, dan juga memicu terjadinya peningkatan edema otak serta memperburuk respon inflamasi pada fase subakut (beberapa jam hingga beberapa hari setelah onset) stroke iskemik (Bolayir S, 2018).

Beberapa menit setelah onset stroke iskemik, gen yang terkait dengan angiogenesis diregulasi di otak seperti *Vascular endotelial growth factor (VEGF)* meningkatkan pembentukan vaskular baru. Beberapa teori mengatakan fungsi dari vaskular yang dibentuk dikaitkan dengan "*Clean-up hypothesis*". Hipotesis ini menyatakan bahwa pembuluh darah yang dibentuk dapat memfasilitasi MDM ke daerah yang mengalami kerusakan untuk mengeluarkan sel-sel nekrotik, hal ini ditunjukkan dari tingkat kepadatan mikrovaskular lebih besar pada perbatasan area nekrotik pada wilayah iskemik berkaitan erat dengan peningkatan jumlah MDM (ElAli, 2016). Sehingga beberapa eksperimen yang bertujuan untuk memendeplesikan monosit pada hewan model stroke iskemik malah memperburuk kondisi cedera dengan cara mendestabilisasikan mikrovaskulatur pembuluh darah otak (El Ali A, et al. 2016).

Peningkatan dan penurunan monosit dapat dipengaruhi beberapa

peningkatan jumlah monosit disebut monositosis. Hal yang dapat



berperan dalam monositosis seperti penyakit hematologi, infeksi, keganasan non hematologi. Penelitian sebelumnya juga menemukan level monosit yang lebih tinggi pada pasien gagal ginjal. Jumlah monosit juga dapat mengalami penurunan atau disebut monositopenia. Hal ini dapat terjadi pada anemia aplastik, *human immunodeficiency virus*, dan *hairy cell leukemia*.

II.2.2. High density lipoprotein (HDL).

HDL dikaitkan terhadap peningkatan risiko kardiovaskular dan serebral iskemik rekuren (P. Amarenco, et al. 2009). Pada penderita diabetes mellitus dan sindrom metabolik, abnormalitas HDL menunjukkan efek protektif pada endotel terganggu (S.A. Sorrentino, C et al. 2010). HDL memberikan efek pleiotropik yang menunjukkan fungsi antioksidan, antiinflamasi dan antiprotease (K.A Rye, et al. 2012). Efek menguntungkan lain yang dihasilkan oleh HDL akibat adanya produksi nitrit oksida, *sphingosine 1-phosphate*, dan anti apoptosis yang memberikan efek baik pada sel endotel vaskular. Efek antiinflamasi inilah yang memberikan pemeliharaan integritas *BBB*. Kadar HDL berbanding terbalik dengan risiko stroke iskemik (O. Meilhac, 2015). HDL juga memiliki efek antitrombotik yang memberikan perlindungan pada sel endotel vaskular (Ortiz-munoz et al. 2016). HDL merupakan lipoprotein plasma terkecil dan memiliki densitas yang padat yang dibentuk oleh partikel berkomposisi lipid seperti *glycerophospholipids*, *truglycerides*, *sphingolipids*, *cholesterol* dan *rol esters*. Partikel HDL akan bertambah besar seiring sirkulasinya



dalam aliran darah. Protein penyusun utama HDL adalah apolipoprotein. Protein ini berfungsi dalam pengenalan reseptor, aktivasi enzim dan stabilisasi struktur serta stabilisasi prostasiklin. Prostrasiklin memiliki antitrombotik yang mencegah pembentukan trombus intravaskular yang bersifat oklusif (komoda, 2013).

Berdasarkan sifatnya tersebut, HDL dapat memberikan pertahanan terhadap sel-sel endotel sehingga dianggap dapat memberikan efek antiinflamasi dan antioksidan. Selain itu, HDL juga memiliki peran dalam mengendalikan aktivitas proinflamasi dari monosit dan molekul-molekul yang bersifat adesif (Canpolat et al, 2016). Selain itu HDL memiliki kemampuan untuk menginterupsi diferensiasi makrofag, menekan respon inflamasi dan mensupresi proses inflamasi. Secara khusus, peningkatan kadar HDL akan mencegah *monocytopoiesis* sehingga secara tidak langsung akan berpengaruh terhadap derajat pembentukan aterosklerosis.

Peningkatan dan penurunan HDL dapat dipengaruhi beberapa hal. Hal yang dapat berperan dalam peningkatan HDL seperti penyakit hepar kronis, hipotiroid, penggunaan terapi estrogen dan pil kontrasepsi. Level HDL yang rendah juga ditemukan pada penyakit hepar, uremia, hipertiroid. Pemberian terapi niacin pada pasien yang mendapatkan statin dapat meningkatkan kadar level HDL (Takata et al, 2016). Selain itu, makrofag akan berdiferensiasi menjadi *foam cell* kemudian akan mengambil LDL teroksidasi dan lipid menggunakan reseptor SR-A dan CD-36. Foam cell ini

ubah menjadi lapisan lipid dan mengeluarkan sitokin proinflamasi



yang merangsang respon inflamasi lokal disekitar lesi. HDL mencegah oksidasi LDL sehingga menekan fungsi pembentukan aterosklerosis dan proses inflamasi (Ancuta P, 2006).

II. 3 Status klinis pasien stroke iskemik akut

Publikasi menunjukkan volume stroke pasien stroke iskemik berkorelasi terhadap Skor *NIHSS* (*National institute of health stroke scale*). keparahan pada fase akut menyebabkan berkurangnya kapasitas neuron untuk pulih pada fase kronik (berhari-hari hingga berminggu-minggu setelah onset stroke iskemik) sehingga secara signifikan memperburuk luaran klinis stroke (El Ali, et al. 2016).

II.3.1. Faktor – Faktor yang mempengaruhi status klinis pasien stroke

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 G, et al. 2014).



II.3.2. Sistem Skoring *NIHSS*

NIHSS merupakan alat yang digunakan untuk mengukur keparahan stroke. Alat ini sering digunakan karena sangat cepat (10 menit) sehingga juga digunakan pada penilaian terapi trombolisis dan hanya memerlukan peralatan yang minimal. Beberapa poin pada NIHSS membutuhkan intake dari fungsi berbahasa sehingga infark pada hemisfer kiri akan memiliki skor lebih tinggi dibandingkan dari hemisfer kanan dengan ukuran infark yang sama. Total skor NIHSS dapat memprediksi status klinis pasien atau stroke yang disebabkan oleh oklusi pembuluh darah besar. NIHSS tidak secara akurat dapat menemukan seluruh defisit pasien yang mencerminkan koordinasi pasien seperti gangguan berjalan, fungsi sensorik kortikal, fungsi motorik distal, memori dan fungsi kognisi. Aturan dalam menghitung NIHSS yaitu nilai apa yang dilihat bukan yang difikirkan.

Nilai skor NIHSS tertinggi yaitu 42 poin yang secara klinis memberikan interpretasi sangat buruk, namun ini tidak dapat terjadi. Pada pasien koma, memiliki skor maksimum yaitu 39 karena poin ataxia tidak dimasukkan (Lyden,P. 2017). Perbedaan penilaian terlihat dari pemberian skoring pada hemisfer kiri dan kanan, dimana terdapat 7 poin dari total 42 yang berkaitan dengan fungsi hemisfer kiri yaitu fungsi bahasa namun hanya 2 poin dari total 42 yang berkaitan dengan fungsi hemisfer kanan yaitu fungsi *neglect*. Sehingga skor NIHSS pada kedua hemisfer dapat memberikan nilai yang sama walaupun lesi hemisfer kanan lebih besar dibandingkan lesi hemisfer

namun, dikatakan bahwa fungsi bahasa merupakan fungsi elokuen



yang penting, sehingga harus pula diberikan terapi pada fase akut jika dibutuhkan (Scott EK, 2006). Skor NIHSS juga dapat menilai defisit yang lebih besar terhadap stroke pada sirkulasi anterior dibandingkan pada sirkulasi posterior sehingga poinnya bisa lebih besar. NIHSS juga dapat mendeteksi palsy spesifik pada regio posterior, yaitu pada poin II, III, IV dan VII yang menilai *gaze*, *hemianopsia* yang dapat muncul akibat keterlibatan arteri Cerebri posterior. Ataksia tungkai dinilai dan berguna untuk mendeteksi tanda-tanda Serebelar. Sehingga untuk menilai adanya kemungkinan stroke pada posterior yang membutuhkan tindakan cepat seperti trombolisis masih dapat memenuhi syarat jika disertai dengan ataksia. Nilai yang rendah yang didapatkan pada stroke sirkulasi posterior merupakan salah satu keterbatasan sebagai contoh nilai skoring yang rendah yang kadang didapatkan pada sindroma batang otak yang kadang hanya memberikan 2 – 4 skor, walaupun skor ini rendah namun dapat mengancam jiwa. Secara keseluruhan skor tertinggi akan diperoleh pada pasien dengan stroke pada hemisfer dominan dengan afasia, kelumpuhan, hilangnya sensorik, hemianopia dan disatria yang tidak sesuai namun memiliki prognosa yang lebih buruk. Beberapa item juga membutuhkan pemahaman yang cukup besar pada pasien dan sering kali tidak dapat dinilai sehingga harus mendapatkan skor nol. Selain adanya keterbatasan tersebut, perlu diketahui bahwa tidak ada skala stroke yang ideal dan masing-masing mempunyai skor yang harus diperbaiki. NIHSS merupakan



skala yang sudah lama digunakan, valid dan dapat diandalkan dan melibatkan banyak aspek (Scott EK, 2006).

II. 4 Peran RMH pada status klinis stroke iskemik akut

Pada pembentukan aterosklerotik, monosit direkrut ke dalam adventitia kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag dan merekrut LDL untuk membentuk *foam cell*. Pada kaskade adhesi awal terjadi adhesi monosit-endotelium melalui selektin melalui molekul pada endotel yaitu *vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1* dan *Intracellular adhesion molecule (ICAM)-1* akan berinteraksi dengan molekul adhesi pada monosit yaitu CD11b/CD18. Dengan adanya molekul HDL, penurunan molekul-molekul adhesi tersebut serta terjadi penurunan ROS, infiltrasi neutrofil dan *Monocyte chemoattractant protein (MCP-1)* (Murphy A.J, 2008).

Inflamasi dan stress oksidatif adalah mekanisme penting untuk terjadinya proses aterosklerosis seperti yang telah dijelaskan diatas. Monosit memegang peranan penting dalam proses ini. Monosit yang teraktivasi akan berinteraksi dengan endotel pembuluh darah yang akan menyebabkan ekspresi berlebihan terhadap molekul sitokin / adhesi proinflamasi. Selain itu, monosit juga berdiferensiasi menjadi makrofag yang akan melisiskan kolesterol LDL dan membentuk foam cell yang sangat berbahaya (Ghattas, A, 2013). Akumulasi kolesterol dan makrofag pada plak akan meningkatkan respon inflamasi dan memperburuk aterosklerosis. Apoptosis terjadi berlebihan pada area inflamasi yaitu pada area plak.

proses eferositosis yaitu pembersihan sel apoptosis plak sehingga



mengarah pada terjadinya pembentukan inti nekrotik yang dapat memperburuk proses inflamasi dan aterosklerosis. Sehingga pengobatan aterosklerosis, juga harus menargetkan terhadap proses eferositosis sebagai tambahan dalam pencegahan komplikasi selanjutnya (Van Vre, et al. 2012). Sedangkan HDL berperan menahan migrasi makrofag, mendorong efluks dari kolesterol teroksidasi, mengendalikan aktivasi monosit, proses adhesi, proses inflamasi serta mengendalikan proliferasi sel progenitor pembentukan monosit (Canpolat U, 2016).

HDL dapat mengurangi akumulasi makrofag dan mencegah kolesterol teroksidasi masuk ke dalam dinding arteri. Proses ini diperantarai oleh kemampuan HDL dalam mengurangi ekspresi molekul adhesi dan molekul kemotaksis pada permukaan monosit atau makrofag. Hal ini akan dapat menyebabkan ekspresi CD14 pada monosit akan menurun (Murphy et al, 2012). Pada kondisi ini, monosit memberikan efek proinflamasi dan HDL yang memiliki efek antiinflamasi dapat membalikkan proses tersebut.

Kanbay et al menggabungkan bahwa kadar monosit dan HDL muncul sebagai prediktor independen utama pada kejadian kardiovaskular (Canpolat et al, 2016). Penelitian sesudahnya yang menilai aspek hubungan rasio ini sebagai marker terbaru dalam menentukan status klinis dan area infark pada stroke iskemik akut pada 91 pasien ditemukan bahwa jumlah monosit darah dan kadar HDL secara independen dan signifikan berkorelasi dengan derajat klinis dan area infark pasien stroke iskemik akut,

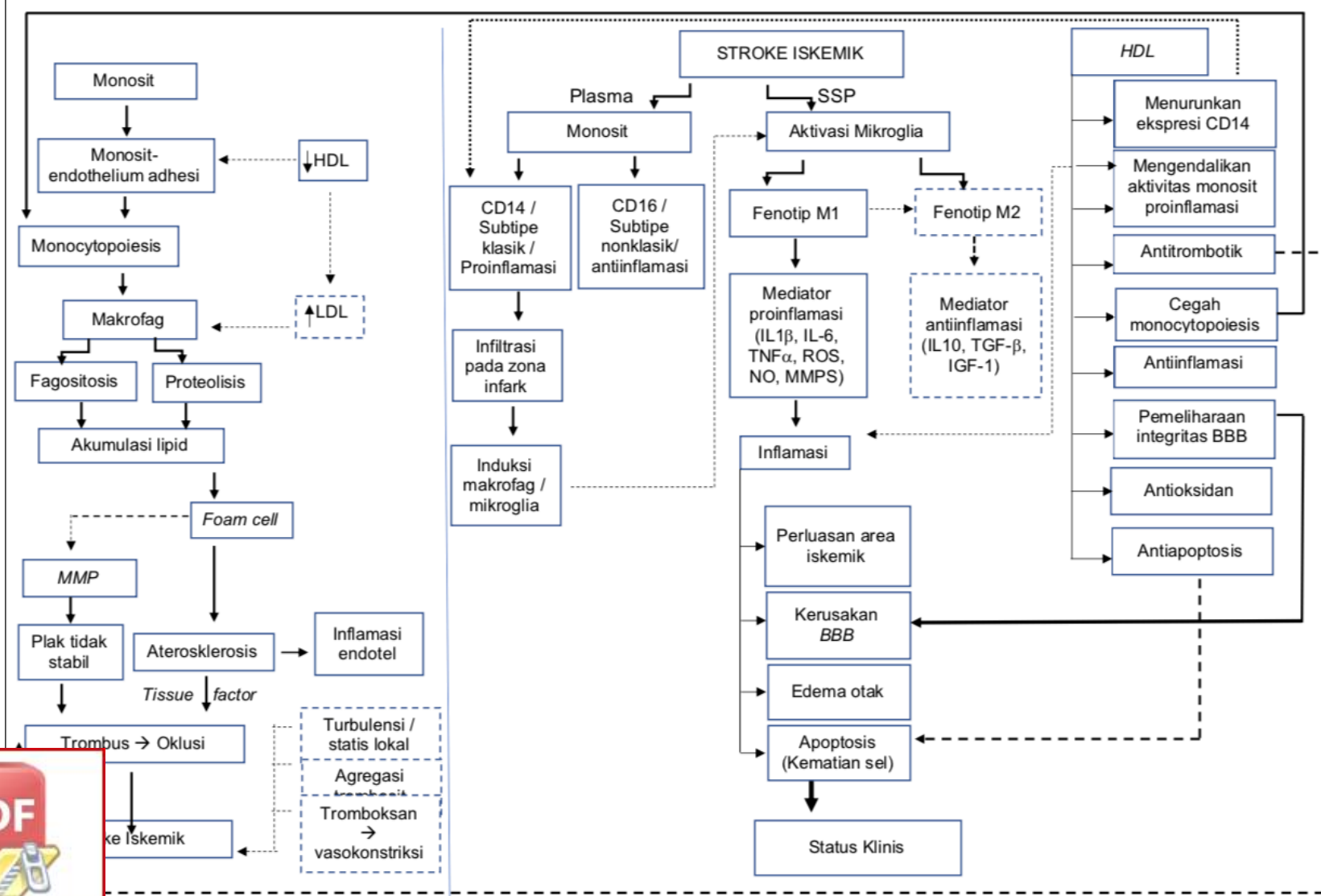
menunjukkan proses peradangan yang mengarah ke prognosis



buruk. Selain itu, rasio monosit dan HDL, WBC, dan CRP secara statistik mendukung kepada proses inflamasi dibandingkan dengan kelompok kontrol (Alagos AN, et al 2020).



II. 5 Kerangka teori



role of monocytes in ischemic stroke pathobiology : new avenues to explore. In aging neuroscience. 2016;8(29):1-6. Available from : doi : 10.3389/fnagi.2016.00029.
 predictive value of different HDL particles for the protection against or risk of coronary heart disease, Biochim. Biophys. Acta 1821 (2012) 473e480.