

KARYA AKHIR

HUBUNGAN *NEUTROFIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR), *PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO* (PLR) DAN STATUS NUTRISI DENGAN *PROGNOSTIC NUTRITION INDEX* (PNI) PADA PASIEN STROKE

Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) And Nutritional Status Associated With Prognostic Nutrition Index (PNI) Of Stroke Patients

Iman Prawira Saputra



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

HUBUNGAN *NEUTROFIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR), *PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO* (PLR) DAN STATUS NUTRISI DENGAN *PROGNOSTIC NUTRITION INDEX* (PNI) PADA PASIEN STROKE

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

Iman Prawira Saputra

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR
HUBUNGAN ANTARA NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR), PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR), STATUS NUTRISI DENGAN PROGNOSTIC NUTRITION INDEX (PNI) PADA PASIEN STROKE

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Iman Prawira Saputra
Nomor Pokok: C117216208

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 02 November 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II


Dr. Agussalim Bukhari, M.MED, Ph.D, Sp.GK(K)

NIP. 197008211999031001


Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)


NIP. 196005041986012002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas,


Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp. GK(K)

NIP. 195610201985032001


Prof. Dr. Budi, Ph.D, Sp.M., M.Med.Ed

NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Iman Prawira Saputra
Nomor Induk Mahasiswa : C117216208
Jenjang Pendidikan : Spesialis-1
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa Karya Akhir yang berjudul “**Hubungan *Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR)*, *Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)* dan status nutrisi dengan *Prognostic Nutrition Index* pada pasien Stroke**” adalah 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 Karya Akhir ini hasil karya orang lain atau dikutip tanpa menyebut sumbernya, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 November 2021



(Iman Prawira Saputra)

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai ketua komisi penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasehat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.PH, Sp.GK (K) sebagai Ketua PRODI Ilmu Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai dosen pembimbing akademik dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.

5. dr. Abdul Muis, Sp.S (K) sebagai dosen penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama penelitian.
6. Orangtua tercinta, Bapak (Alm) Iskandar Zulkarnain dan Ibu Hj. Nur Hasmani Saleh atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan
7. Teman seangkatan Januari 2017, Kita ber-12, jumlah angkatan terbanyak yang pernah diterima, atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan do'a yang kebersamai kita selama pendidikan, menjadikan keluarga kedua di Tanah Makassar.
8. Rekan peneliti dr. Fatmawati Nur Husain, dr. La Ode Jumadil atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian.
9. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

Iman Prawira Saputra

ABSTRAK

Latar belakang: Pasien stroke berisiko lebih tinggi mengalami malnutrisi akibat proses inflamasi yang meningkat sehingga memperburuk hasil klinis dan meningkatkan mortalitas, oleh karena itu pengenalan dini dan pemberian nutrisi yang adekuat sangat penting untuk mencegah malnutrisi dan kematian pasien. Tujuan: Mengetahui hubungan antara *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR), *platelet-lymphocyte ratio* (PLR) dan status nutrisi dengan *Prognostic Nutritional Index* (PNI).

Metode: Data antropometri dan klinis 143 pasien stroke berusia 20-65 tahun dikumpulkan dari rekam medis. Status gizi dinilai menggunakan metode Subjective Global Assessment (SGA) dan Lingkar lengan atas (LLA).

Hasil: Penelitian ini melibatkan 143 sampel yang terdiri atas 63 orang dengan HS dan 80 orang dengan NHS. Rerata usia pada HS 51.71 tahun sedangkan pada NHS 55.10 tahun. Pada PLR tinggi didapatkan adanya peningkatan proporsi nilai PNI malnutrisi sedang 75% dan malnutrisi berat 66,7%. SGA score C didapatkan peningkatan proporsi nilai PNI malnutrisi berat 33,3%. Sedangkan SGA score B didapatkan nilai PNI malnutrisi sedang 100% dan malnutrisi berat 66,7%. PLR berpengaruh signifikan terhadap status nutrisi berdasarkan PNI dengan nilai $p < 0,002$. SGA berpengaruh signifikan terhadap status nutrisi berdasarkan PNI dengan nilai $p < 0,009$.

Kesimpulan : PLR memiliki hubungan yang signifikan dengan status nutrisi berdasarkan PNI. SGA secara signifikan terkait dengan status nutrisi berdasarkan PNI. Semakin dini terapi nutrisi dilakukan, akan mengurangi resiko malnutrisi berat dan mortalitas pasien stroke.

Kata kunci: stroke, terapi nutrisi, neutrofil, trombosit, nutritional indeks

ABSTRACT

Introduction: Stroke patients are at higher risk of malnutrition due to increased inflammatory processes that worsen clinical outcomes and increase mortality. Therefore, early recognition and adequate nutrition are very important to prevent malnutrition and mortality. Objective: To find out the relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and nutritional status with Prognostic Nutritional Index (PNI) to stroke patients. Methods: Anthropometric and clinical data of 143 stroke patients aged 20-65 years were collected from medical records. Nutritional status was assessed using the Subjective Global Assessment (SGA) and Upper Arm Circumference (LLA) methods.

Results: This study involved 143 samples consist of 63 people with Hemorrhagic stroke (HS) and 80 people with Non hemorrhagic stroke (NHS). The mean age in HS is 51.71 years old while in NHS is 55.10 years old. In high PLR, it was found that there was an increase in the proportion of PNI values of moderate malnutrition to 75% and severe malnutrition to 66.7%. SGA score C showed an increase in the proportion of severe malnutrition PNI scores 33.3%. While the SGA score B obtained a PNI value of 100% moderate malnutrition and 66.7% severe malnutrition. PLR has a significant effect on nutritional status based on PNI with a p value of 0.002. SGA has a significant effect on nutritional status based on PNI with a p value of 0.009. Conclusion: PLR has a significant relationship with nutritional status based on PNI and length of hospitalization. SGA was significantly associated with nutritional status based on PNI. The earlier nutritional therapy is carried out, the lower is the risk of severe malnutrition and mortality in stroke patients.

Keywords: stroke, nutrition therapy, neutrofil, trombositis, nutritional index

Daftar Isi

Daftar Isi	i
Daftar Gambar	iii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Stroke	6
2.1.1 Definisi Stroke	6
2.1.2 Klasifikasi Stroke	6
2.1.3 Faktor Risiko	10
2.1.4 Patofisiologi	15
2.1.5 Respon Inflamasi pada Stroke	19
2.1.6 Respon Metabolik pada Stroke	25
2.1.7 Manifestasi klinis pada Stroke.....	30
2.1.8 Diagnosis Stroke	31
2.1.9 Tatalaksana pada Stroke	37
2.2 Prognostic Nutrition Index	40
2.3 NLR dan PLR pada Stroke	42
2.3.1 Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR).....	42
2.3.2 Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)	44
2.4 Hubungan marker inflamasi (NLR dan PLR) terhadap PNI pada pasien Stroke	47
2.5 Malnutrisi pada stroke	51
BAB III KERANGKA PENELITIAN	57
3.1 Kerangka Teori Penelitian.....	57
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	58
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	59
BAB V HASIL PENELITIAN.....	66

BAB VI PEMBAHASAN.....	73
BAB VII PENUTUP.....	87
DAFTAR PUSTAKA	89

Daftar Gambar

Gambar 1. Mekanisme <i>cerebral aneurysm</i> pada stroke hemoragik(Chalouhi, Hoh and Hasan, 2013).....	19
Gambar 2. Mekanisme Respon Inflamasi pada Stroke Iskemik ⁽²⁵⁾	21
Gambar 3. Mekanisme Respon Inflamasi pada Stroke Hemoragik(Righy <i>et al.</i> , 2015)	23
Gambar 4. Mekanisme pengaktifan sintesis protein fase akut ⁽³²⁾	29
Gambar 5. Mekanisme peningkatan NLR dan PLR pada pasien stroke ^(25,30)	46
Gambar 6. Patofisiologi Malnutrisi pada Stroke ⁽⁵⁸⁾	54

Daftar Tabel

Tabel 1. Distribusi karakteristik berdasarkan jenis stroke(Chalouhi, Hoh and Hasan, 2013)	68
Tabel 2. Nilai NLR, PLR, dan status nutrisi dengan jenis stroke	70
Tabel 3. Hubungan NLR, PLR dan status nutrisi dengan PNI pada stroke	71
Tabel 4. Hubungan NLR, PLR dan status nutrisi dengan PNI, HS dan NHS.....	72

Daftar Singkatan

HsCRP	<i>High sensitivity C-reaktive protein</i>
LMR	<i>Lymphocyte-monocyte ratio</i>
MPV	<i>Mean platelet volume</i>
NLR	<i>Neutrophil-Lymphocyte ratio</i>
PLR	<i>Platelet-lymphocyte ratio</i>
PNI	<i>Prognostic Nutritional Index</i>
TIA	<i>Transient ischemic attack</i>
SAH	<i>Sub Arachnoid Hemorrhage</i>
ICH	<i>Intracerebral Hemorrhage</i>
BDP	<i>Blood Derived Products</i>
Hb	<i>Haemoglobin</i>
ROS	<i>Spesies oksigen reaktif</i>
MMP	<i>Matriks metaloproteinase</i>
sintase oksida nitrat yang diinduksi (iNOS)	<i>Renin-angiotensin-aldosteron</i>
RISKESDAS	Riset kesehatan dasar
NO	<i>Nitrit Oxide</i>
WHO	<i>World health organization</i>
ADMA	<i>Dimetilarginin asimetris</i>
ROC	<i>Receiver Of Characteristic</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Stroke merupakan penyakit kegawatdaruratan neurologi yang bersifat akut dan salah satu penyebab kecacatan dan kematian tertinggi di beberapa negara di dunia. Pada tahun 2013, terdapat sekitar 25,7 juta kasus stroke, dengan hampir separuh kasus (10,3 juta kasus) merupakan stroke pertama. Sebanyak 6,5 juta pasien mengalami kematian dan 11,3 juta pasien mengalami kecacatan.

Di negara berkembang, secara umum angka kecatatan dan kematian stroke cukup tinggi yakni 81% dan 75,2%. Hasil data Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) tahun 2018 menemukan prevalensi stroke di Indonesia sebesar 10,9 per 1.000 penduduk. Angka tersebut naik sebesar 3,9 dibandingkan Rikesdas tahun 2013. Prevalensi stroke pun lebih tinggi di perkotaan sebesar 12,6 per 1000 penduduk, dibandingkan dengan penduduk yang tinggal di pedesaan hanya 8,8 per 1000 penduduk. (Kemenkes RI, 2018)

Epidemiologi

Insidens stroke di Asia sangat bervariasi, antara lain Malaysia (67/100.000 penduduk) dan Taiwan (330/100.000 penduduk). Berdasarkan riset kesehatan dasar (Rikesda) Kementerian Kesehatan tahun 2003, prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 8,3% pada tahun 2007 menjadi 12,1% pada tahun 2013. Terdapat perbedaan prevalensi di berbagai provinsi dengan posisi 3 besar secara berurutan, yakni Sulawesi Selatan (17,9%), Daerah Istimewa Yogyakarta (16,9%), dan Sulawesi Tengah (16,6%). (Kemenkes RI, 2018)

Prevalensi stroke meningkat seiring bertambahnya usia, dengan puncaknya pada usia lebih >75 tahun. Di Indonesia, prevalensi stroke tidak berbeda berdasarkan jenis kelamin. Namun di Jepang, insidens stroke pada jenis kelamin

laki-laki dua kali lipat dari perempuan yakni masing-masing 442/100.000 penduduk dan 212/100.000 penduduk .

Persentase stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan dengan stroke hemoragik. laporan *American Heart Association* (AHA) tahun 2016 mendapatkan stroke iskemik mencapai 87% serta Sisanya adalah perdarahan intraserebral dan subarachnoid. Hal ini sesuai dengan data *stroke registry* tahun 2012-2014 terhadap 5411 pasien stroke di Indonesia, mayoritas adalah stroke iskemik (67%). Demikian pula dari 384 pasien stroke yang menjalani rawat inap di RSUPN Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 2014, sebanyak 71,4% adalah stroke iskemik. Data di RSUP Wahidin Sudirohusodo makassar tahun 2107-2019 yang menjalani rawat inap di bangsal neurologi (lontara 3 dan brain center) tercatat sebanyak 826 pasien terdiagnosis Non Hemoragik Stroke dan 339 pasien dengan diagnosis Hemoragik Stroke.

Dalam patofisiologi stroke, inflamasi memainkan peran penting yang terbukti memiliki hubungan yang kuat dengan terjadinya stroke(Song *et al.*, 2019). Gabungan penanda inflamasi baru di bidang stroke yakni *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *platelet-lymphocyte ratio* (PLR), ketika dikombinasikan bersama, dapat membantu mengidentifikasi pasien berisiko tinggi dengan lebih baik. NLR ditemukan terkait dengan hasil perdarahan intraserebral dan iskemia serebral dan PLR dengan infark miokard dan iskemia perifer. Kombinasi NLR dan PLR menunjukkan kemampuan prediksi yang lebih baik pada penyakit lain, yakni NLR atau PLR yang lebih tinggi dapat menunjukkan prognosis yang lebih buruk(Tao *et al.*, 2017).

Nilai NLR didapat dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit, sedangkan nilai PLR dihitung dari jumlah trombosit dibagi dengan jumlah limfosit yang dapat diperoleh dari tes darah rutin(Tao *et al.*, 2017).

Malnutrisi telah diketahui sebagai masalah umum yang mempengaruhi pasien stroke dan dikaitkan dengan luaran yang buruk, termasuk peningkatan mortalitas dan morbiditas. Selain itu, malnutrisi menimbulkan beban yang signifikan pada sumber daya layanan kesehatan dan dikatakan bahwa malnutrisi akibat penyakit (disease related malnutrition) adalah penentu penting dari biaya rawat inap. Terlebih lagi, bahwa malnutrisi seringkali merupakan masalah yang kurang disadari dan ditangani(Gomes, Emery and Weekes, 2016).

Pasien stroke cenderung untuk mengalami malnutrisi dan dehidrasi akibat disfagia, gangguan kesadaran, defisit persepsi dan disfungsi kognitif. Terlebih lagi, status nutrisi dapat memburuk dalam minggu pertama setelah stroke.(Burgos *et al.*, 2018)

Prognostic Nutritional Index (PNI) adalah satu indikator yang menganalisis status gizi dan imunologis tubuh yang menggunakan kadar albumin dan limfosit. Keadaan hipoalbuminemia akan berkorelasi dengan penurunan hasil dari PNI. Terutama pada pasien stroke dibutuhkan parameter yang mudah dan akurat untuk mengukur gizi pasien karena keterbatasan pasien akibat stroke yang sering menjadi kendala sehingga PNI bisa menjadi parameter yang tepat untuk mengukur gizi pasien stroke. Pengukuran status gizi ini menentukan prognosis pasien untuk diberikan rehabilitasi yang tepat.(Tohme *et al.*, 2017)

Berdasar penelitian yang dilakukan oleh L. Valeriani et al tahun 2016. Memerlihatkan bahwa PNI merupakan metode yang mudah digunakan untuk memprediksi status nutrisi, penelitian ini juga memperlihatkan perbaikan outcome pada pasien stroke dengan pemberian nutrisi enteral.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut yaitu :

1. Apakah ada hubungan antara NLR dengan PNI pada pasien stroke
2. Apakah ada hubungan antara PLR dengan PNI pada pasien stroke
3. Apakah ada hubungan antara status nutrisi dengan PNI pada pasien stroke

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya hubungan antara NLR dan PLR dan status nutrisi dengan PNI pada pasien stroke.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan level NLR pada pasien stroke
2. Menentukan level PLR pada pasien stroke
3. Menentukan level status nutrisi pada pasien stroke

4. Menghubungkan level NLR dengan PNI pada pasien stroke
5. Menghubungkan level PLR dengan PNI pada pasien stroke
6. Menghubungkan level status nutrisi dengan PNI pada pasien stroke

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Ada hubungan antara NLR dengan PNI pada pasien stroke
2. Ada hubungan antara PLR dengan PNI pada pasien stroke
3. Ada hubungan antara status nutrisi dengan PNI pada pasien stroke

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat-manfaat sebagai berikut:

1. Perkembangan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan penanda inflamasi terhadap status nutrisi dan PNI pada pasien stroke iskemik dan stroke hemoragik.

2. Kepentingan praktisi dan masyarakat

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi kepada praktisi sebagai salah satu pertimbangan dalam mengelola dan menentukan prognostik pasien stroke iskemik dan stroke hemoragik.

- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang akurat dalam upaya penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

2.1.1 Definisi

World Health Organization (WHO) mendefinisikan stroke sebagai kematian mendadak pada sel otak yang disebabkan oleh kurangnya suplai oksigen karena adanya penyumbatan atau pecahnya pembuluh arteri ke otak yang berlangsung kurang dari 24 jam dan bisa menyebabkan, gejala fokal sesuai bagian otak yang terkena, demensia dan depresi. (Johnson *et al.*, 2016)

American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) mendefinisikan stroke sebagai kematian jaringan atau infark pada jaringan yang mencakup otak, retina, spinal dan juga infark karena *silent haemorrhages*. (Coupland *et al.*, 2017)

2.1.2 Klasifikasi

Berdasarkan etiologi terjadinya stroke yang mendasari, stroke dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis: stroke iskemik dan stroke hemoragik.

a. Stroke Iskemik

Stroke iskemik ditandai dengan hilangnya sirkulasi darah secara tiba-tiba ke area otak, spinal dan retina yang mengakibatkan hilangnya fungsi neurologis dengan gejala yang persisten lebih dari 24 jam. Hal

ini bisa disebabkan karena adanya oklusi yang diakibatkan adanya trombosis atau emboli pada pembuluh darah.(Parmar, 2018)
Berdasarkan *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*, stroke iskemik dibagi menjadi 5 yakni :

– *Large Artery Atherosclerosis (LAA)*

Large Artery Atherosclerosis (LAA) mengacu pada pembentukan plak aterosklerotik yang berasal dari lipid pada dinding bagian tunika intima pembuluh darah besar dan dapat memengaruhi arteri ekstrakranial dan intracranial. LAA merupakan etiologi tersering pada stroke iskemik. LAA bisa didiagnosis dari temuan klinis dan radiologis yang menunjukkan adanya > 50% oklusi atau stenosis pada arteri utama atau cabang pada otak.(Harris *et al.*, 2018)

– *Small Vessel Disease (SVD)*

Small Vessel Disease (SVD) secara klinis didefinisikan sebagai sindrom lacunar (tetapi tanpa disfungsi kortikal) yang disebabkan karena oklusi pada mikrovaskular otak. Pada pemeriksaan MRI ditemukan lesi kurang dari 1,5 cm. SVD sering dikaitkan dengan manifestasi klinis sebagai stroke lacunar karena oklusi yang minimal dan hanya menyebabkan disfungsi neurologi yang minimal juga bahkan ada beberapa pasien yang tidak mengalami disfungsi neurologis. (Harris *et al.*, 2018)

– *Cardio Embolic Disease (CE)*

Kardioemboli terjadi sebagai akibat adanya pembekuan darah yang telah terbentuk di dalam jantung lalu jika pada kondisi tertentu trombosis

akan terlepas masuk ke sirkulasi dan menuju pembuluh darah otak menyebabkan sumbatan. Kardioemboli biasa terjadi pada pasien dengan riwayat penyakit jantung seperti pada *acute coronary syndrome* atau kelainan katup. (Harris *et al.*, 2018)

– Penyebab lain

Pembentukan trombus pada stroke iskemik juga bisa disebabkan karena beberapa penyakit seperti diseksi arteri ekstrakranial, *non atherosclerotic vasculopathies*, keadaan hiperkoagulasi atau gangguan hematologis. Beberapa keadaan ini akan membuat terjadiya trombus dengan mekanisme hiperkoagulasi atau gangguan pada aliran darah. (Mutiarasari, 2019)

– Tidak diketahui penyebabnya

Pada kasus ini pasien stroke didapatkan manifestasi klinis disfungsi neurologis tetapi setelah dilakukan pemeriksaan menyeluruh untuk mendeteksi etiologi yang mendasari, tidak didapatkan kelainan pada pemeriksaan skrining jantung, stenosis arteri besar intrakranial atau ekstrakranial, dan kondisi koagulopati. Pada klasifikasi etiologi ini bisa dikategorikan pada pasien yang memiliki lebih dari satu etiologi yang mendasari. (Mutiarasari, 2019)

b. Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik adalah disfungsi neurologis fokal yang akut dan disebabkan oleh perdarahan primer substansi otak yang terjadi secara spontan tetapi bukan disebabkan oleh trauma kapitis, dan bisa

disebabkan oleh karena pecahnya pembuluh darah arteri, vena, dan kapiler.(Dierick *et al.*, 2017) Berdasarkan letak perdarahannya, stroke hemoragik terbagi menjadi 2 yakni :

– Perdarahan subarachnoid (PSA)

Perdarahan subarachnoid adalah perdarahan pada ruang subarachnoid yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah, aneurisma, ataupun *Arteriovenous Malformation* (AVM). Perdarahan pada ruang subaraknoid mengakibatkan terjadinya peningkatan TIK yang mendadak yang akan menimbulkan respon mual bahkan muntah dan meregangnya struktur peka nyeri sehingga pasien cenderung mengalami nyeri kepala hebat. Pasien biasa mempunyai gejala klinis nyeri kepala hebat dan muntah, tanda-tanda neurologis fokal, hilangnya kesadaran dan kekakuan leher.(Parmar, 2018)

– Perdarahan intraserebral (PSA)

Perdarahan intraserebri diartikan sebagai disfungsi neurologis dengan onset cepat yang disebabkan oleh perdarahan pada parenkim otak atau sistem ventrikel yang tidak disebabkan oleh trauma. PSI terjadi secara spontan yang biasa disebabkan oleh riwayat hipertensi lama. Perdarahan akan meningkatkan tekanan intracranial dan menyebabkan kerusakan pada sel-sel otak di sekitarnya. Pertambahan volume hematoma akan menyebabkan disfungsi neurologi yang lebih berat dan risiko kematian yang tinggi. (Parmar, 2018)

2.1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko pada stroke terbagi menjadi 2 yakni faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi, artinya faktor yang memang tidak bisa dihindari untuk mencegah stroke. Sedangkan faktor yang bisa dimodifikasi adalah faktor yang masih bisa dihindari dan diminimalisir untuk mencegah stroke. (Parmar, 2018)

a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

– Umur

Pada penelitian Hauer, didapatkan pasien stroke iskemik cenderung pada umur 55-75 tahun dan pada stroke hemoragik cenderung pada umur >75 tahun. Hal ini dijelaskan karena pada rentang umur terjadi penurunan elastisitas pembuluh darah sehingga pasien cenderung memiliki penyakit penyerta seperti hipertensi. (Hauer *et al.*, 2017)

– Jenis Kelamin

Stroke lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan wanita. Hal ini bisa dijelaskan karena pengaruh faktor risiko lain seperti laki-laki lebih sering minum beralkohol dan merokok dibandingkan wanita. Dan setelah terjadinya stroke ternyata laki-laki memiliki tingkat *quality of life* setelah stroke yang lebih tinggi dibandingkan wanita. (Hiraga, 2017)

- Ras

Ras kulit hitam cenderung memiliki risiko stroke yang lebih tinggi, hal ini dikaitkan dengan masalah dengan akses ke perawatan kesehatan pada daerah dengan mayoritas berpenduduk kulit hitam seperti di Afrika maupun didaerah lain. Hal ini juga dipengaruhi oleh perbedaan social budaya, bahasa, dan kelahiran.(Boehme, Esenwa and Elkind, 2017)

- Genetik

Variabilitas genetik menjadi faktor risiko stroke melalui beberapa mekanisme potensial. Pertama, kelainan gen tunggal yang spesifik seperti *cerebral autosomal dominant arteriopathy* dengan infark subkortikal dan leukoensefalopati). Kedua, kelainan gen yang menyebabkan gangguan multisistem seperti anemia *sickle cell*). Ketiga, varian polimorfisme genetic seperti varian gen 9p21. Keempat, penyebab genetik dari faktor risiko stroke, seperti atrial fibrilasi, diabetes mellitus, dan hipertensi.(Boehme, Esenwa and Elkind, 2017)

b. Faktor yang dapat dimodifikasi

- Hipertensi

Insiden stroke sebagian besar diakibatkan oleh hipertensi, sehingga kejadian stroke dalam populasi dapat dihilangkan jika hipertensi diterapi secara efektif. Pada penelitian Namale, sebanyak 73.5% pasien stroke hemoragik dan 62.8 % pasien stroke iskemik memiliki riwayat hipertensi.(Namale *et al.*, 2018) Hipertensi bisa membuat pembuluh

darah menjadi lebih kaku sehingga mudah terbentuk aterosklerosis. Jika terjadi rupture plak dan menuju ke pembuluh darah otak maka bisa menyebabkan stroke iskemik. Selain itu tekanan darah yang tinggi membuat pembuluh darah otak mudah membentuk aneurisma, jika aneurisma pecah maka terjadilah stroke hemoragik. Pengendalian tekanan darah dengan target <150/90 mmHg dapat mengurangi risiko stroke. Pada orang tua, bisa disesuaikan dengan menurunkan target tekanan darah terkontrol. (Wajngarten and Sampaio Silva, 2019)

– Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah faktor risiko independen untuk stroke dengan peningkatan risiko stroke 2 kali lipat untuk pasien diabetes, dan stroke menyumbang $\approx 20\%$ dari kematian pada penderita diabetes (Boehme, Esenwa and Elkind, 2017) Pasien diabetes terjadi kekakuan pembuluh darah, disfungsi endotel, dan peradangan sistemik sehingga mudah terbentuk aterosklerosis yang menjadi awal dari stroke iskemik. Selain itu juga pasien diabetes cenderung mengalami hipertensi, penyakit mikrovaskular, abnormalitas pada lipid dan disfungsi autonom yang bisa mengarah ke CHF dan stroke. (Chen, Ovbiagele and Feng, 2016)

– Merokok

Perokok mempunyai peluang untuk mengalami stroke 2 kali lipat. Pasien yang memiliki riwayat merokok berkontribusi hingga 15% dari semua kematian akibat stroke per tahun. Merokok meningkatkan risiko stroke dalam jangka pendek dengan mempercepat proses trombosis dan

mengurangi aliran darah otak melalui vasokonstriksi arteri. Selain itu zat yang terkandung pada rokok dapat mempercepat terjadinya disfungsi endotel, dimana disfungsi endotel ini merupakan mekanisme utama pada pembentukan aterosklerosis yang merupakan salah satu penyebab utama stroke iskemik. (Chen *et al.*, 2019)

– Alkohol

Hubungan konsumsi alkohol dengan risiko stroke bergantung pada jenis stroke. Mengonsumsi alkohol dosis ringan hingga sedang (≤ 2 minuman per hari pada pria dan ≤ 1 minum per hari pada wanita) meningkatkan risiko stroke iskemik. Konsumsi alkohol

memiliki hubungan linier yang lebih langsung dengan stroke hemoragik, mengonsumsi alkohol dalam jumlah kecil pun akan meningkatkan risiko stroke hemoragik. Konsumsi alkohol dosis berat terkait dengan kejadian hipertensi sehingga meningkatkan risiko terjadi stroke. (Boehme, Esenwa and Elkind, 2017)

– Atrial Fibrilasi dan Atrial Kardiomiopati

Insiden stroke terkait dengan atrial fibrilasi hampir tiga kali lipat dalam 3 dekade terakhir. Saat terjadi atrial fibrilasi, disritmia menyebabkan disfungsi kontraktile miokard dan terjadi darah pada atrium mengalami stasis. Stasis ini akan menyebabkan tromboemboli. Selain itu, disritmia menyebabkan remodeling struktural atrium, sehingga terjadi atrial kardiomiopati yang akan memperburuk pembentukan tromboemboli. Secara paralel, faktor-faktor risiko sistemik meningkatkan risiko stroke

melalui mekanisme lain di luar atrium, seperti aterosklerosis arteri-
besar, disfungsi sistolik ventrikel, dan oklusi pembuluh kecil serebral
in-situ. Setelah stroke terjadi, perubahan otonom dan peradangan pasca-
stroke dapat secara sementara meningkatkan risiko terjadi atrial
fibrilasi.(Kamel *et al.*, 2016)

– Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan yang ditandai peningkatan maupun
penurunan fraksi lipid dalam plasma. Nilai rujukan normal kolesterol
LDL adalah < 100 mg/dl) dan untuk nilai rujukan normal kolesterol
HDL: 35-59 mg/dl). Peningkatan kolestrol LDL sering dikaitkan
dengan peningkatan resiko terjadinya stroke, dan penurunan HDL juga
demikian. Pada literature, disebutkan bahwa tingkat LDL yang tinggi
meningkatkan kejadian stroke iskemik dan hemoragik. Kadar lipid
abnormal yang sangat berhubungan dengan stroke hemoragik adalah
kadar kolesterol total, sedangkan ketidaknormalan pada kadar LDL dan
kolesterol total dikaitkan dengan stroke iskemik. Kadar trigliserida
dijelaskan tidak memiliki hubungan dengan kedua jenis stroke.
Kolesterol HDL dianggap sebagai "kolesterol baik". Tetapi studi
terbaru berpendapat bahwa nilai kolesterol HDL lebih dari dari
58mg/dL berkaitan dengan resiko terjadinya stroke.(Grace *et al.*, 2016)

– Obesitas

Obesitas adalah faktor risiko untuk penyakit vaskular seperti stroke.
Kelebihan berat badan dan obesitas secara signifikan terkait dengan

semakin meningkatnya risiko stroke iskemik. Telah ditunjukkan bahwa setiap peningkatan unit BMI dikaitkan dengan peningkatan 6% dalam risiko terjadinya stroke. Pasien obesitas memiliki tekanan darah, kadar glukosa darah dan serum lipid yang lebih tinggi yang bisa menyebabkan stroke. Selain itu, pasien obesitas juga meningkatkan terjadinya pembentukan aterosklerosis (Oesch *et al.*, 2017)

2.1.4 Patofisiologi

a. Patofisiologi Stroke Iskemik

Mekanisme dasar stroke iskemik disebabkan oleh oklusi pembuluh darah otak karena adanya trombus (atau *blood clot*) dan emboli. Secara umum, penyebab terbentuknya trombus dikenal sebagai "triad Virchow" yakni : (1) kerusakan di sel endotel vaskular (trauma atau arteriosklerosis), (2) aliran darah abnormal (hilangnya *laminar flow* karena stasis darah di vena atau turbulensi di arteri) (3) hiperkoagulabilitas. (Lurie *et al.*, 2019).

Pada stroke iskemik mekanisme terjadinya thrombosis lebih sering diakibatkan karena adanya disfungsi endotel. Pasien stroke cenderung memiliki riwayat penyakit seperti diabetes mellitus, hipertensi, *acute coronary syndrome* dan lain sebagainya. Selain itu faktor resiko lain seperti merokok dan alkohol yang meningkatkan kecenderungan untuk terjadinya disfungsi endotel. Saat terjadi disfungsi endotel akan terjadi peningkatan permeabilitas endotel untuk lipoprotein, regulasi leukosit, dan tingkat adesi endotel pada beberapa

molekul. Respon selanjutnya LDL teroksidasi akan masuk dan terakumulasi di tunika intima lalu MCP-1 akan membantu monosit masuk. *Granulocyte-macrophag colony stimulating factor* mengubah monosit menjadi makrofag dan menginduksi pelepasan *tumor necrosis factor* (TNF)- α , IL-1, *proteolytic enzymes*, *matrix metalloproteinases* (MMP), PDGF dan *insulin-like growth factor* (ILGF). Sel otot polos dan makrofag akan mengaktifkan sel T untuk mempresentasikan antigen (LDL teroksidasi). Faktor lain seperti IL-2, TNF- α dan G-M *colony stimulating factor* akan mengaktifkan sel T untuk memproduksi interferon- γ , TNF- α , dan TNF- β akan menstimulasi makrofag dan meningkatkan regulasi adesi leukosit. Sitokin seperti IL-1 β dan TNF- α merekrut cascade seperti IL-6 dan IL-8. Regulasi adesi molekul juga diinisiasi oleh *shear stress*. *Shear stress* meningkatkan ekspresi *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1). ICAM-1 dan VCAM-1 terekspresi pada sel endotel dengan berikatan CD11a/CD 18 dan VLA-4. CD11a/CD18 dapat ditemukan di neutrophil, monosit, makrofag, dan limfosit. Sedangkan VLA-4 ditemukan di monosit dan limfosit. (Lee, 2017)

Trombosit akan beragregasi pada disfungsi endotel, makrofag, dan kolagen yang terpapar. Trombosit yang teraktivasi melepaskan sitokin dan *growth factor* yang mengubah asam arakidonat menjadi tromboksan A₂, dan meningkatkan agregasi trombosit lagi, dan

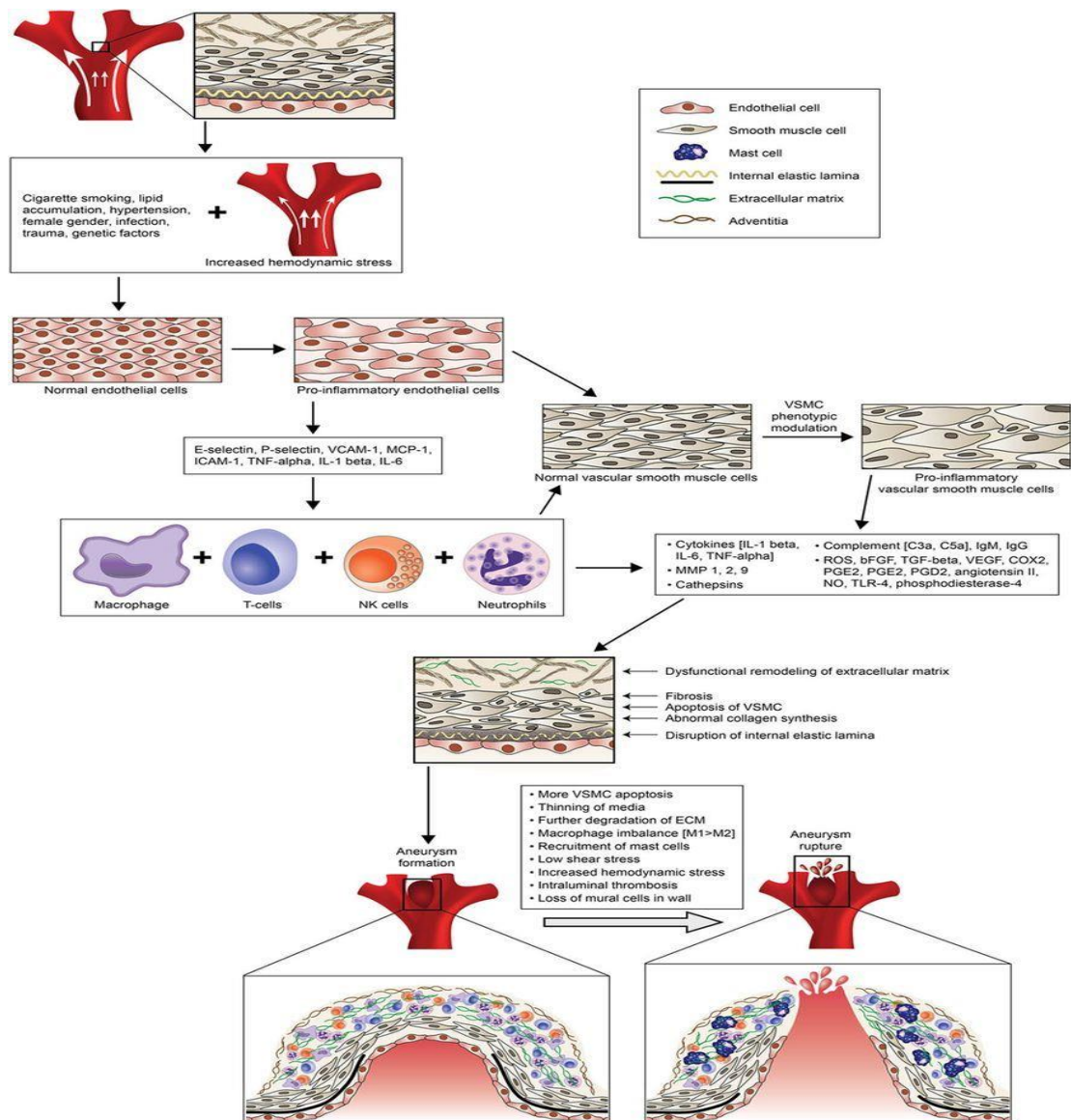
leukotrien, sehingga menambah proses inflamasi. Trombosit juga diaktifkan oleh *platelet-activating factor* (PAF), yang diproduksi oleh monosit, sel endotel, dan neutrofil. PAF menyebabkan agregasi dan degranulasi trombosit dan juga dapat meningkatkan aktivasi leukosit. Selanjutnya, PDGF, TGF- β , dan *fibroblast growth factors 2* meningkatkan proliferasi sel otot polos, aktivitas kemokin dan sitokin spesifik (IL-1, TNF- α , PDGF, TGF- β , dan osteopontin), dan apoptosis makrofag yang akan membentuk kompleks *fibrous cap*, *necrotic core*, dan debris. (Lee, 2017)

b. Patofisiologi Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik sering disebabkan karena ruptur aneurisma pada pembuluh darah otak. Pembentukan aneurisma diawali oleh disfungsi endotel. Lalu membuat peningkatan respon inflamasi seperti sitokin proinflamasi, makrofag, sel T, dan sel mast. Proses inflamasi ini diinisiasi oleh *matrix metalloproteinase* (MMPs) yang akan mendegradasi matrix ekstraseluler dan apoptosis dari sel otot polos. Makrofag yang masuk ke dalam jaringan akan menyebabkan sitokin proinflamasi dan melepaskan MMPs untuk mendegradasi maktrijs ekstraseluler dinding pembuluh darah dengan mekanisme meningkatkan regulasi proteinase. (Jung, 2018)

Sel otot polos (SMCs) banyak terdapat di tunika media yang menjadi sel untuk mensintesis matrix dinding pembuluh darah. Pada awal terbentuknya aneurisma, SMCs bermigrasi ke tunika untuk

merespon adanya kerusakan endotel. Modulasi fenotipik SMCs diinduksi oleh *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) yang akan menghambat kontraktilitas SMCs dan menginduksi sitokin proinflamasi / matriks-remodelling gen, yaitu MCP-1, MMPs , molekul adhesi sel vaskuler 1, dan interleukin 1 β (IL-1 β). Proses ini dimediasi oleh faktor transkripsi seperti Kruppel-4, sebuah regulator yang dikenal untuk diferensiasi SMCs. SMCs di bawah pengaruh mediator inflamasi, khususnya TNF- α , membentuk aneurisma dan membuat pecah dengan memodulasi pelepasan sitokin proinflamasi. Jika aneurisma rupture maka akan terjadi stroke hemoragik.(Chalouhi, Hoh and Hasan, 2013)



Gambar 1. Mekanisme pembentukan *cerebral aneurysm* pada stroke hemoragik(Chalouhi, Hoh and Hasan, 2013)

2.1.5 Respon Inflamasi pada Stroke

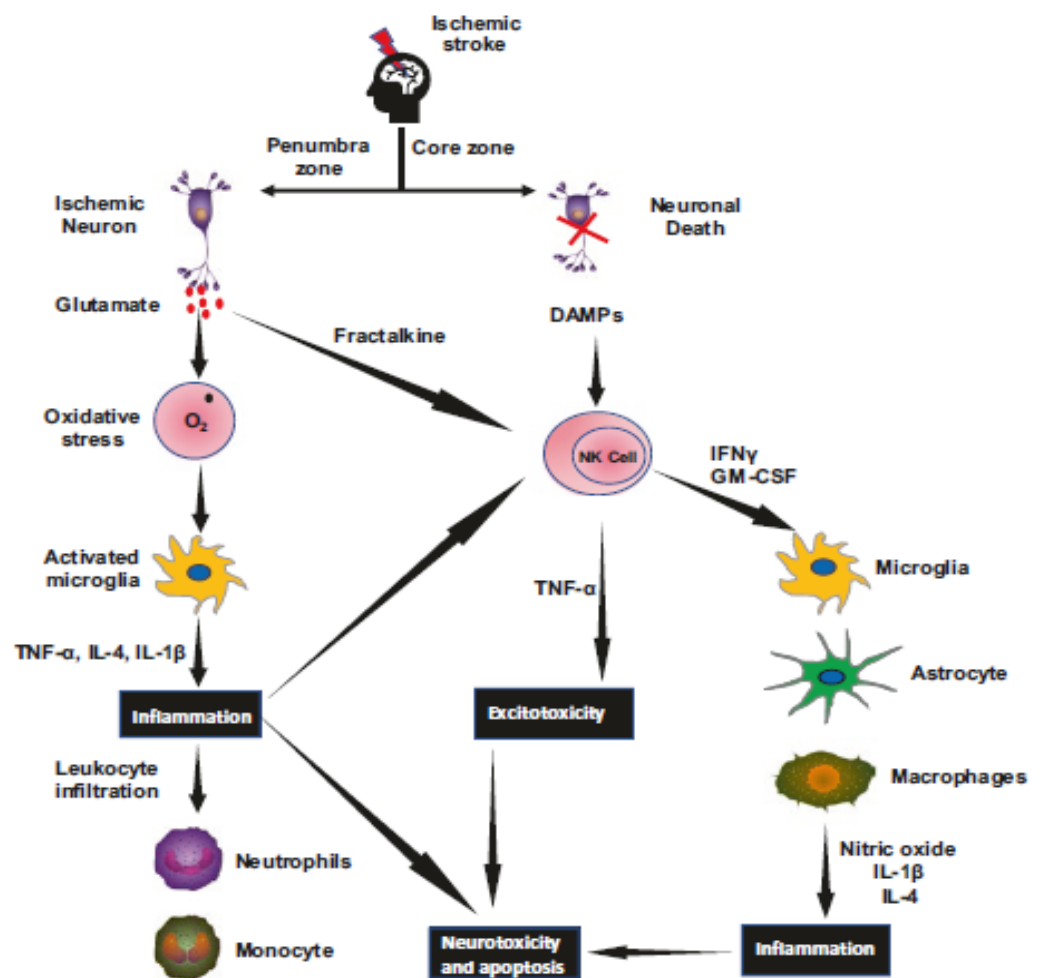
a. Respon inflamasi pada stroke iskemik

Setelah sel otak mengalami iskemia dengan beberapa mekanisme yang mendasari, Kekurangan oksigen dan glukosa menyebabkan penurunan produksi ATP sel otak sehingga depolarisasi membrane

terganggu. Glutamat di ruang ekstraseluler tidak dapat diambil oleh neuron dan sel glial. Saluran ion seperti reseptor AMPA juga mengangkut Na^+ dan Cl^- masuk ke dalam neuron dan menyebabkan edema. Aktivasi fosfolipase A2 dan cyclooxygenase menghasilkan radikal bebas yang dapat merusak makromolekul seluler yang menyebabkan autophagy, apoptosis dan nekrosis. Selama fase akut dan fase reparatif dari stroke, mediator proinflamasi seperti sitokin dan kemokin dilepaskan, produksi ROS yang berlebihan dan induksi matriks metaloproteinase akan memperburuk inflamasi jaringan. Sitokin meningkatkan ekspresi molekul adhesi sel. (Anrather and Iadecola, 2016; Shi, 2017)

Kondisi pada stroke iskemik dibagi menjadi dua kategori: iskemik dengan reperfusi mayor dan iskemik dengan reperfusi minimal. Sel yang mengalami iskemik akan mengalami stress oksidatif dan merangsang pelepasan glutamate. Pelepasan glutamate ini akan membuat aktivasi dari mikroglia dan astrosit. Mikroglia dan astrosit selanjutnya akan mengeluarkan sitokin proinflamasi dan kemokin seperti $\text{TNF}\alpha$, IL-6, dan IL-1 β . Sitokin ini akan meningkatkan peradangan dengan menginfiltrasi monosit, neutrofil, dan sel-T. Pada iskemik dengan reperfusi mayor, neuron mengalami kerusakan permanen dan menyebabkan pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMP). Pelepasan DAMP ini akan dikenali reseptor pada sel imun seperti sel NK. Sel neuron yang mengalami iskemik juga akan

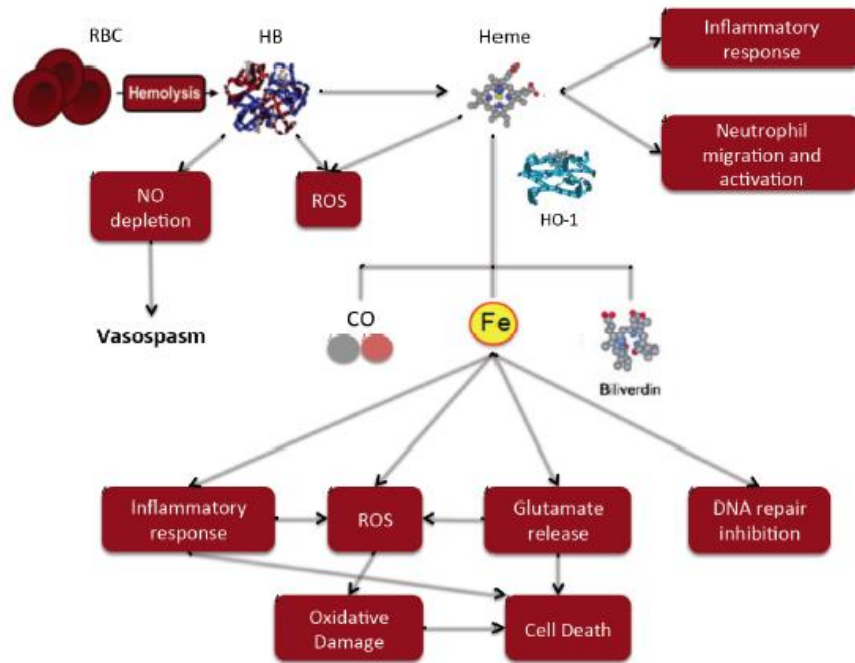
melepaskan fraktaline. Fraktaline akan merekrut sel NK ke zona iskemik pada tahap awal stroke. NK sel yang telah memasuki zona iskemik akan mengeksositososis $TNF\alpha$ untuk menyerang sel neuron yang mengalami iskemik sehingga akan terjadi neutotoksisitas dan apoptosis dari sel. Selain itu, sel NK juga mengeluarkan $IFN-\gamma$ dan $GM-CSF$, yang memicu makrofag, mikroglia, dan astrosit untuk mengeluarkan $IL-1\beta$ dan $IL-6$. Dan menyebabkan neurotoksisitas dan kematian sel-sel apoptosis, dan meningkatkan kerusakan otak. (Tripathi, 2019)



Gambar 2. Mekanisme Respon Inflamasi pada Stroke Iskemik (Tripathi, 2019)

b. Respon inflamasi pada stroke hemoragik

Seperti halnya pada stroke iskemik, stroke hemoragik juga mengalami respon inflamasi setelah terjadi stroke. Respon inflamasi yang dipicu oleh komponen hematoma yang akan menginfiltrasi sel inflamasi, aktivasi mikroglial, dan pelepasan sitokin proinflamasi, dan akan menyebabkan kematian sel dan cedera otak. Pada fase akut, penghambatan respon inflamasi setelah stroke hemoragik dapat mengurangi cedera otak. Cedera otak sekunder yang disebabkan oleh kaskade peristiwa berkontribusi terhadap neurologis. Komponen darah, termasuk sel darah merah, faktor koagulasi, komponen komplemen, dan imunoglobulin, mengaktifkan jalur sitotoksik, eksitotoksik, oksidatif, dan inflamasi. Trombin akan diproduksi di otak segera setelah terjadi stroke hemoragik sebagai komponen penting pada kaskade hemostatik. Trombin mempengaruhi sel endotel, astrosit, neuron, dan mikroglia. Trombin, hemoglobin, dan zat besi dari hematoma dianggap sebagai kontributor utama cedera otak kedua setelah stroke hemoragik. Semakin banyak mekanisme yang terlibat dalam kerusakan otak sekunder setelah stroke hemoragik, seperti edema, peningkatan radikal bebas, peradangan, dan toksisitas seluler yang menjadi produk sampingan dari hematoma.(Shi, 2017)



Gambar 3. Mekanisme Respon Inflamasi pada Stroke Hemoragik (Righy *et al.*, 2015)

Pada stroke hemoragik, darah pada intracerebral atau ruang subarachnoid akan menghasilkan *blood derived products* (BDP) seperti Hb, heme, dan *iron* yang akan menjadi mediator utama *brain injury* kedua. Eritosis akan lisis beberapa menit, dilanjutkan pembentukan hematoma dan pengeluaran BDP pada parenkim otak. Hb bebas akan berinteraksi dengan NO dan akan mengakibatkan *Hb iron oxidation* dan dekomposisi dari NO menjadi nitrat (NO_3). NO menjadi salah satu mediator hipertensi vascular pada pasien pasca stroke dan menyebabkan vasokonstriksi pada pasien SAH. Daerah yang mengalami preoksidasi yang mengandung oksidasi dari Hb menjadi metHb berkontribusi pada karboksilasi protein, oksidasi LDL, dan *injury* pada jaringan sekitar. Sel

neuron dan astrosit akan mengeksibisi pembentukan BDP. Di sisi lain sel neuron membantu penguraian Hb dan heme, sedangkan astrosit akan meningkatkan *uptake* BDP. Sedangkan HO-1 yang merupakan zat protektif pada astrosit akan menghibisi toksisitas Hb. Dan HO-2 pada neuron akan berkontribusi pada efek neurotoksik dari Hb. (Righy *et al.*, 2015)

Iron menjadi salah satu elemen seluler pada mekanisme biokimia di SSP seperti metabolisme neurotransmitter, sintesis myelin, dan reaksi transduksi energi seluler. Toksisitas *iron* pada SSP dimediasi oleh ketidakseimbangan redoks karena menghasilkan hidrosil radikal melalui reaksi Fenton. Setelah terjadinya stroke hemoragik, antioksidan pada otak akan mencegah terjadinya keseimbangan redoks yang akan menyebabkan katalisasi dari *iron* dan Hb yang meningkatkan ROS dan preoksidasi lipid. ROS dapat mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B dan aktivator protein-1 yang akan menyebabkan distrupsi BBB dan edema otak. *Iron* selanjutnya menyebabkan cedera oksidatif dengan menghambat fungsi perbaikan enzimatik jalur basa untuk kerusakan DNA dan dengan menunda perbaikan DNA dalam neuron. *Iron* juga akan meningkatkan respon inflamasi bersama mikroglia yang teraktivasi akan mengeluarkan MMP-9, TNF- α , IL-6, IL-12, dan IL-1 β . Aktivasi dari mikroglia menjadi zat toxic pada oligodendrosit. Peningkatan *iron* juga akan meningkatkan aktivasi NF- κ B. *Iron* juga akan menyebabkan pengeluaran glutamate berlebihan sehingga akan

menimbulkan toksisitas pada neuron dan oligodendrosit. Sehingga peningkatan respon inflamasi, pengeluaran glutamate, dan kerusakan oksidatif sel yang diperantarai oleh ROS akan menyebabkan kematian sel otak.(Rigby *et al.*, 2015; Shao, Tu and Shao, 2019)

Selain *iron*, heme sebagai salah satu BDP akan meningkatkan respon imun melalui stimulasi TLR4 secara langsung. TLR4 menjadi peran penting pada pathogenesis kondisi hemolitik dan hemoragik. Selain itu, heme akan menginduksi migrasi neutrophil, dekomposisi radikal menjadi *alkoxyl* dan *peroxyl* reaktif, serta akan mensekresi IL-8 dan TNF- α . Selain menginduksi adesi molekul pro inflamasi, heme juga berperan pada peningkatan permeabilitas vascular yang akan menyebabkan edema serebri.(Shao, Tu and Shao, 2019)

2.1.6 Respon Metabolik pada Stroke

Setelah terjadinya stroke baik stroke iskemik dan stroke hemoragik tubuh membuat kompensasi dengan meningkatkan berbagai respon inflamasi untuk menghentikan iskemik ataupun perdarahan yang terjadi. Pada kedua stroke ini, didapatkan peningkatan ROS dan infiltrasi sitokin proinflamasi yang sangat signifikan sebagai imbas aktivasi beberapa sel seperti mikroglia dan astrosit. Setelah terjadi peningkatan respon inflamasi, beberapa organ metabolik tubuh juga akan ikut mengkompensasi respon inflamasi tersebut. Konsekuensi klinis dari respon metabolik terhadap stres termasuk perubahan

berurutan dalam pengeluaran energi, hiperglikemia stres, lipolysis, hipoalbuminemia, dan penurunan eritropoesis sehingga akan menyebabkan perubahan komposisi tubuh (Lee, 2017; Shi, 2017)

Mekanisme respon inflamasi pada stroke yang secara garis besar bisa meningkatkan ROS akan menyebabkan terjadinya disfungsi pada mekanisme kerja pembentukan insulin. Seperti terjadinya disfungsi pada sel B pancreas, peningkatan apoptosis pada sel B pancreas, kecacatan aktivitas enzim, dan peningkatan aktivitas protein kinase. Selain itu peningkatan regulasi pada NF κ B dan TNF α akan mengganggu homeostasis glukosa dan menurunkan sensitivitas insulin karena rendahnya kadar Ca²⁺ dengan meningkatkan hormone paratiroid. Sehingga hal ini akan menyebabkan resistensi insulin dan terjadi hiperglikemia dan sel pun tidak bisa membuat ATP karena tidak ada glukosa yang masuk. Selain itu hal ini juga bisa menyebabkan terjadinya defisiensi mikronutrien sehingga, beberapa zat gizi yang penting untuk tubuh tidak bisa diserap dengan baik. (Christopher Edet, 2018)

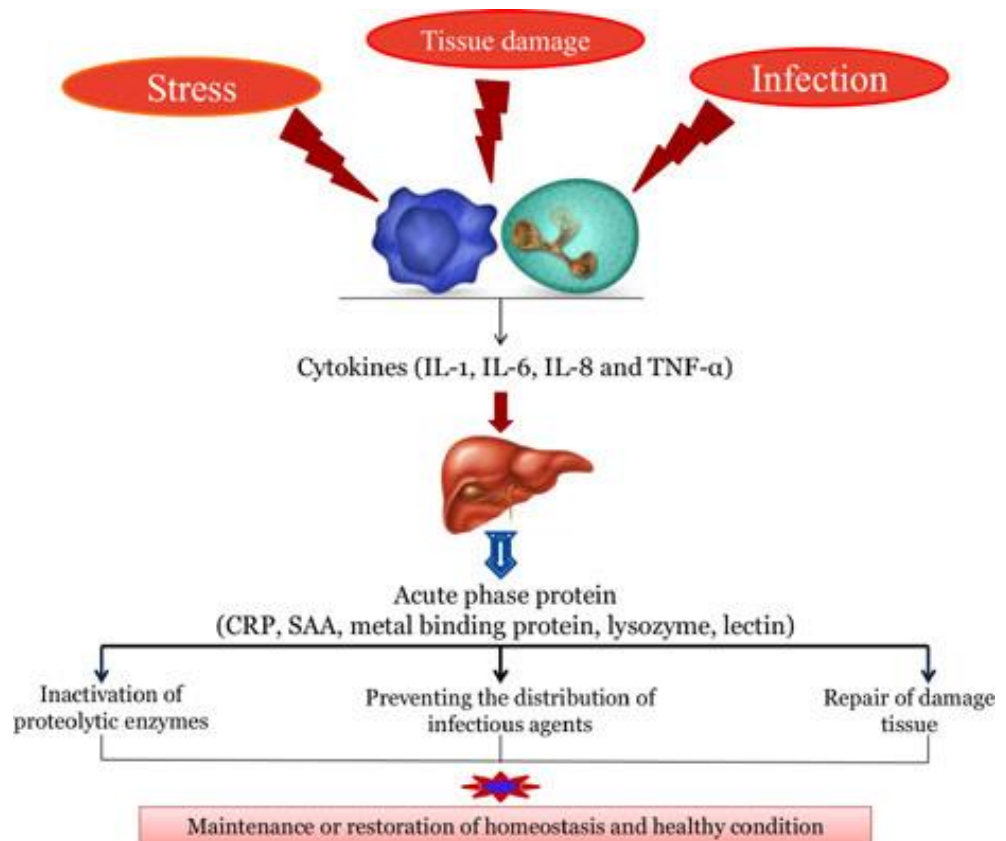
Peningkatan ROS pada stroke akan meningkatkan pengeluaran IL-6, C-X-C motif chemokine 1 dan 2 (CXCL 1 dan CXCL 2). Ketiga komponen ini menyebabkan hipermetabolisme pada adipose jaringan sehingga akan terjadi lipolysis. Selain itu aktivasi *Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis* akan mengirimkan sinyal simpatis yang akan menyebabkan hipermetabolisme adiposa. Stimulasi hormonal akan

meningkatkan sirkulasi *free fatty acid* (FFA). TNF α telah terbukti meningkatkan kadar FFA plasma dengan bekerja pada jaringan adiposa dan hati untuk merangsang lipolisis basal dan mengurangi pengambilan kembali FFA. Mediator proinflamasi dapat meningkatkan lipolisis basal dalam adiposit melalui NF- κ B dan jalur inflamasi lainnya, yang hasilnya adalah peningkatan laju lipolisis basal secara independen dari fosforilasi *Hormone Sensitive Lipase* (HSL). Lipolisis yang terjadi akan menyebabkan penurunan lemak pada jaringan subkutan.(Haley *et al.*, 2017)

Pada penelitian Cabrerizo mengenai kadar serum albumin, didapatkan bahwa peningkatan pelepasan sitotikn proinflamasi seperti TNF α , IL-6, dan IL-1 dapat menurunkan kadar serum albumin sehingga pasien cenderung mengalami malnutrisi.(Cabrerizo *et al.*, 2015) Penurunan kadar albumin pada pasien dengan peningkatan sitokin proinflamasi dikarenakan, saat terjadi peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-6, dan IL-1 akan menyebabkan peningkatan proses pembentukan protein fase akut di hepar. (Levitt and Levitt, 2016)

Acute protein phase (APP) adalah fase dimana sintesis protein pada hepar difokuskan pada pembentukan sintesis protein lain yang secara biokimia dan fungsional tidak menjadi focus utama untuk disintesis di hati (seperti albumin, transferrin, transthyretin, α 1 -HS glycoprotein dan protein lainnya). Sel-sel inflamasi lokal yaitu makrofag dan neutrofil mengeluarkan berbagai sitokin seperti IL-1, IL-

6, IL-8 (interleukin) dan TNF- α ke dalam aliran darah sebagai respons terhadap cedera dan kerusakan jaringan, yang merangsang hepatosit untuk menghasilkan protein dan melepaskannya ke dalam sirkulasi; protein ini disebut sebagai protein fase akut (mis., C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), *metal binding protein*, lisozim, lektin, dll.). Protein fase akut terlibat dalam berbagai aktivitas yang berhubungan dengan pertahanan misalnya, inaktivasi enzim proteolitik, mencegah distribusi agen infeksi (yaitu dengan menghancurkan mikroorganisme atau membuat sel mikroba yang cocok untuk respon sel dengan memodifikasi target permukaan) dan memulihkan jaringan yang rusak dan kondisi sehat. (Roy *et al.*, 2016)



Gambar 4. Mekanisme pengaktifan sintesis protein fase akut (Roy *et al.*, 2016)

Pembentukan protein fase akut ini akan berdampak pada sintesis protein lainnya. Beberapa protein akan terjadi peningkatan sintesis dan sebagai dampaknya, beberapa protein juga akan mengalami penurunan sintesis. Protein yang mengalami peningkatan sintesis seperti CRP, SAA, serum amyloid P yang menjadi protein fase akut yang utama. Selain itu beberapa jenis protein seperti komplemen (Complement components—C2, C3, C4, C5, C9, factor B, C1 inhibitor, C4 binding protein), protein koagulasi (Fibrinogen, von Willebrand factor), proteinase inhibitor (α 1-Antitrypsin, α 1-Antichymotrypsin, α 2-

Antiplasmin, heparin cofactor II, plasminogen-activator inhibitor I), *metal binding protein* (Haptoglobin, hemopexin, ceruloplasmin, enzyme: manganese superoxide dismutase), dan protein lainnya (α 1-Acid glycoprotein, lipoprotein (a), heme oxygenase, lipopolysaccharide-binding protein mannose-binding protein, leukocyte protein I) juga akan mengalami peningkatan sintesis saat terjadinya fase akut. Protein yang mengalami penurunan sintesis seperti albumin, prealbumin, apo AI, apo AII, HS glycoprotein, histidine-rich glycoprotein, transferrin, dan inter- α -trypsin inhibitor. (Ansar *et al.*, 2016)

Selain itu, ferritin yang mempunyai peran sebagai zat pengangkut Fe juga mengalami penurunan sintesis sehingga akan menyebabkan terjadinya penurunan proses eritropoesis. Eritropoesis akan menghasilkan eritrosit guna menyalurkan nutrisi ke sel-sel. Hal ini akan meningkatkan resiko malnutrisi pada pasien. Hal ini juga terjadi pada pasien anemia yang mempunyai kecenderungan untuk terjadi malnutrisi akibat terganggunya proses eritropoesis dengan berbagai macam mekanisme. Sehingga pada pasien stroke juga akan mudah mengalami terjadinya hipoalbuminemia dan anemia.(Santos *et al.*, 2017)

2.1.7 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pada pasien stroke adalah gambaran dari deficit neurologis yang sesuai dengan letak lesi. Sehingga pada pemeriksaan

untuk menegakkan diagnosis diperlukan pemeriksaan yang lengkap untuk melihat lokasi lesi. Serangan untuk tipe stroke apa pun akan menimbulkan defisit neurologis yang bersifat akut. Tanda dan gejala stroke:

- Hemidefisit motorik
- Hemidefisit sensorik
- Penurunan kesadaran
- Kelumpuhan nervus VII (fasialis) dan nervus XII (hipoglossus) yang bersifat sentral
- Afasia dan demensia
- Disfagia
- Hemianopsia
- Defisit batang otak (Mutiarasari, 2019)

2.1.8 Diagnosis

Diagnosis pada pasien stroke ditegakkan dengan beberapa tahap.

Khusus pada stroke akut yakni:

a. Mengevaluasi *Airway, Breathing, and Circulation* (ABC)

Pada pelayanan kesehatan, pasien stroke biasa mengalami penurunan kesadaran. Jika tenaga kesehatan ada di lokasi saat pasien tiba-tiba mengalami penurunan kesadaran akibat deficit neurologis, sebaiknya dilakukan evaluasi *airway, breathing and circulation* (ABC) pada pasien. Evaluasi ini diperlukan untuk memastikan bahwa tanda-tanda

vital pasien dalam batas normal agar bisa ditransfer ke pelayanan kesehatan terdekat.(Musuka *et al.*, 2015)

b. Anamnesis

Pada pemeriksaan awal setiap penyakit dibutuhkan anamnesis, begitu pula pada stroke. Pada pasien dengan penurunan kesadaran atau pada pasien dengan paresis facial sehingga kesulitan berbicara anamnesis bisa dilakukan dengan metode alloanamnesis pada orang terdekat pasien atau orang yang berada di tempat kejadian. Jika pasien sudah dalam keadaan sadar dan bisa melakukan komunikasi dengan baik, bisa dilakukan autoanamnesis. Pada anamnesis ini, pertanyaan yang diberikan bisa berkaitan dengan keluhan utama dan keluhan penyerta yang menjadi manifestasi klinis dari deficit neurologis akibat stroke. Selain itu perlu digali lebih lanjut mengenai riwayat penyakit pasien dan faktor risiko yang berkaitan dengan stroke seperti merokok dan minum minuman beralkohol. Sehingga pemberian terapi bisa disesuaikan dengan etiologi yang berkaitan.(Musuka *et al.*, 2015)

c. Pemeriksaan Fisis

Pada pemeriksaan fisis dilakukan berdasarkan pemeriksaan neurologis *head to toe*. Pemeriksaan dimulai dari pemeriksaan kesadaran menggunakan *Glascow Coma Scale* (GCS), pemeriksaan nervus cranialis, pemeriksaan motoric, pemeriksaan sensorik, dan pemeriksaan autonomi. Pemeriksaan kesadaran atau GCS harus dilakukan pertama kali karena hal ini berguna untuk menilai seberapa

besar efek deficit neurologis yang terjadi pada pasien. Hal ini guna mengevaluasi disabilitas pasien yang menjadi akibat dari deficit neurologis sehingga bisa ditentukan diagnosis topis dari stroke. Pada evaluasi tingkat disabilitas pasien bisa digunakan *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* dengan interpretasi:

- NIHSS 0-5 : *Transient Ischemic Attack* (NIHSS 0: tidak didapatkan deficit neurologis, NIHSS 1-5 : *minor stroke*)
- NIHSS 6-10 : Moderate
- NIHSS 11-20 : Moderate to severe
- NIHSS ≥ 20 : Severe (Musuka *et al.*, 2015)

Tetapi pada kondisi darurat, pemeriksa bisa menggunakan metode FAST dan ROSIER *scale* untuk mengevaluasi keadaan pasien. Evaluasi FAST bisa dilakukan dimana saja saat pasien mengalami kesadaran menurun secara tiba-tiba. Evaluasi FAST terdiri dari:

- *F-Facial Weakness* (mengevaluasi pada wajah pasien jika ada paresis nervus kranialis)
- *A-Arm Weakness* (mengevaluasi pada wajah pasien jika ada paresis atau plegia pada ekstremitas)
- *S-Speech Problem* (mengevaluasi pasien jika ada gangguan berbicara)
- *T-Time* (waktu untuk menelpon nomor emergensi terdekat)

Gejala	Poin
Kehilangan kesadaran atau sinkop	-1
Kejang	-1
Onset Akut	
Kelemahan wajah asimetris	+1
Kelemahan tungkai atas asimetris	+1
Kelemahan tungkai bawah asimetris	+1
Gangguan berbicara	+1
Gangguan penglihatan	+1

Tabel 1. *Recognition of stroke in emergency room (ROSIER) scale* (Parmar, 2018)

Evaluasi *Recognition of stroke in emergency room (ROSIER)* digunakan untuk mengevaluasi keadaan pasien setelah pasien dievaluasi menggunakan FAST. Evaluasi ini mempunyai kelebihan yakni pemeriksaan bisa dilakukan dengan waktu kurang dari 5 menit sehingga sangat mudah dilakukan dan bisa memberikan tatalaksana secara cepat.(Parmar, 2018)

d. Pemeriksaan Radiologi

Cara membedakan jenis patologi stroke dapat dilakukan pemeriksaan neuroimaging (CT Scan kepala atau MRI). Stroke dengan lesi yang luas, misalnya di daerah kortikal atau ganglia basalis, gambaran abnormal CT scan kepala baru akan muncul setelah 1-3 jam. Pemeriksaan CT Scan kepala dilakukan dalam 24 jam pertama sejak

admisi pasien ke rumah sakit. Diagnosis stroke akut dapat ditegakkan dengan lebih cepat dan akurat dengan menggunakan MRI terkini (resolusinya lebih tinggi, munculnya gambaran abnormal lebih cepat, dan dapat menilai lesi di batang otak). Jika penampakan tidak khas atau tidak menunjukkan stroke, maka seorang klinisi harus tetap menganggap itu adalah stroke dan dilanjutkan dengan penentuan apakah pasien adalah calon untuk mendapatkan terapi akut. Penggunaan neuroimaging sebagai alat diagnosis standar untuk stroke sangat tergantung dari ketersediaan alat tersebut dan ada tidaknya dokter ahli yang kompeten untuk menginterpretasikan hasil pemeriksaan.(Mutiarasari, 2019)

Pada pemeriksaan CT Scan bisa dibedakan antara stroke iskemik dan stroke hemoragik. Pada pasien dengan stroke iskemik bisa memberikan gambaran lesi hipodens. Pada pasien dengan stroke hemoragik didapatkan lesi hiperdens. Pemeriksaan MRI biasa jarang digunakan karena memerlukan waktu yang lebih lama daripada CT Scan. Tetapi MRI mempunyai kelebihan yakni lebih sensitif dalam mendeteksi iskemia dini dan memungkinkan diferensiasi antara iskemia lama dan baru. MRI lebih disukai untuk mendiagnosis TIA.(Parmar, 2018)

Untuk semua penyajian sindrom stroke akut, bisa disarankan untuk melakukan CT angiografi segera setelah CT Scan kepala tanpa kontras. Hal ini digunakan untuk identifikasi pembuluh intrakranial tersumbat

dan evaluasi karotid ekstrakranial, tulang belakang ekstrakranial, arkus aorta dan pembuluh besar proksimal diperlukan untuk manajemen kedua transien serangan iskemik atau stroke minor dan stroke iskemik mayor, jika tidak segera maka selama beberapa hari berikutnya. Dalam kasus stroke hemoragik, CT angiografi intrakranial akan mengidentifikasi aneurisma intrakranial sebagai penyebab perdarahan subaraknoid atau menunjukkan sumber perdarahan pada perdarahan intraserebral sebagai *spot sign*.(Musuka *et al.*, 2015)

e. Pemeriksaan Marker Inflamasi

Sesuai dengan patofisiologi dan respon inflamasi pasca stroke, pemeriksaan marker inflamasi bisa dilakukan. Ada beberapa penggunaan pada marker inflamasi pada stroke yakni untuk menegakkan diagnosis, memprediksi prognosis dan mengevaluasi pengobatan. Pada penegakkan diagnosis pemeriksaan marker inflamasi yang bisa dilakukan seperti CRP, D-dimer, BNP, MMP2, dan S100 β . Pada marker ini biasa lebih sering digunakan pada stroke iskemik. Lalu pada pemeriksaan marker inflamasi untuk memprediksi prognosis bisa dilakukan pemeriksaan CRP, IL-6, procalcitonin, ICAM-1, MMP-13, dan beberapa penelitian juga merekomendasikan NLR dan PLR. Untuk mengevaluasi pengobatan, bisa dilakukan pemeriksaan fibronectin, NURR1, MMP-9, *Soluble thrombomodulin*, dan *soluble endothelial protein C*.(Simats, García-Berrocso and Montaner, 2016; Sung *et al.*, 2019)

2.1.9 Tatalaksana

a. Strok Iskemik

Tujuan utama terapi pada stroke iskemik adalah memulihkan perfusi ke jaringan otak yang mengalami infark dan mencegah serangan stroke berulang. Terapi dapat menggunakan *Intravenous recombinant tissue plasminogen activator* (rt-PA) yang mempunyai bukti kuat efektivitas trombolisis, obat antiplatelet dan antikoagulan untuk mencegah referfusi pada pasien stroke iskemik. (Mutiarasari, 2019)

– *Intravenous recombinant tissue plasminogen activator* (rt-PA)

Obat ini juga disebut dengan rrt PA, t-PA, tPA, alteplase (nama generik), atau aktivase atau aktilise (nama dagang). Pedoman terbaru bahwa rt-PA harus diberikan jika pasien memenuhi kriteria untuk perawatan. Pemberian rt-PA intravena antara 3 dan 4,5 jam setelah onset serangan stroke telah terbukti efektif. Pemberian rt-PA ini harus diawasi dengan ketat. (Mutiarasari, 2019)

– Antiplatelet

Pengobatan pasien stroke iskemik dengan penggunaan antiplatelet harus diberikan kurang dari 48 jam sejak onset serangan. Hal ini mempunyai manfaat dapat menurunkan risiko kematian dan memperbaiki luaran pasien stroke dengan cara mengurangi volume kerusakan otak yang diakibatkan iskemik dan mengurangi terjadinya stroke iskemik ulangan sebesar 25%. Antiplatelet yang biasa digunakan diantaranya aspirin, clopidogrel. Kombinasi aspirin dan clopidogrel

dianggap untuk pemberian awal dalam waktu kurang dari 24 jam semenjak onset pertama dan kelanjutan selama 21 hari. Pemberian aspirin dengan dosis 81 – 325 mg dilakukan pada sebagian besar pasien. Bila pasien mengalami intoleransi terhadap aspirin dapat diganti dengan menggunakan clopidogrel dengan dosis 75 mg per hari atau dipiridamol 200 mg dua kali sehari. (Mutiarasari, 2019)

– Antikoagulan

Terapi antikoagulan sering menjadi pertimbangan dalam terapi akut stroke iskemik, tetapi uji klinis secara acak menunjukkan bahwa antikoagulan tidak harus secara rutin diberikan untuk stroke iskemik akut. Sehingga hal ini menjadi terapi opsional yang bisa diberikan kepada pasien stroke. (Mutiarasari, 2019)

b. Stroke Hemoragik

– Terapi dehidrasi

Terapi dehidrasi sering digunakan untuk mengurangi intracranial tekanan selama fase akut. Pemberian terapi dehidrasi lebih diutamakan untuk tujuan mengganti cairan akibat terjadi edema serebri yang sering terjadi pada pasien stroke hemoragik. Obat-obatan osmoterapi yang biasa adalah manitol, gliserin, fruktosa dan albumin, dehidran lain termasuk furosemide, glukokortikoid, acetazolamide dan sebagainya, dan mannitol adalah dehidran yang paling banyak digunakan. (Zheng *et al.*, 2016)

– Antiinflamasi

Peradangan memainkan peran penting pada edema otak dan dapat memicu edema sitotoksik. Jadi, penghambatan peradangan mungkin bermanfaat pada stroke hemoragik. Sesuai dengan patomekanisme, bahwa setelah terjadinya stroke hemoragik terjadi pemecahan eritrosit yang akan mengakibatkan infiltrasi dari sel-sel radang dan peningkatan ROS. Pada tahap awal stroke, inflamasi disebabkan oleh infiltrasi PMN dan aktivasi mikroglia. Penelitian terbaru penggunaan antiinflamasi seperti MMP inhibitor (GM6001), ROS scavengers atau TNF-alphaR neutralizing antibody dapat menurunkan neurotoksisitas karena PMN dan melindungi neuron dari cedera sekunder. Selain itu imunomodulator seperti Fingolimod (FTY720), sphingosine 1-phosphate receptors analog, dapat mencegah migrasi limfosit. (Zheng *et al.*, 2016)

– Thrombin Inhibitor

Thrombin inhibitor seperti Hirudin bisa mencegah terjadinya disrupsi BBB yang disebabkan oleh trombin, tetapi juga dapat mempengaruhi fungsi homeostatik pembekuan sehingga kurang dianjurkan untuk terapi. Srcinhibitor PP2 dapat menghalangi jalur trombin, menurun hipermetabolisme glukosa dan kematian sel di sekitar lokasi stroke, dan mengurangi edema otak yang terjadi setelah ICH tanpa mempengaruhi homesotatik pembekuan. (Zheng *et al.*, 2016)

2.2 Prognostic Nutritional Index (PNI)

Prognostic Nutritional Index (PNI) adalah sebuah indikator yang menganalisis status gizi dan imunologis tubuh. PNI dirancang pada penelitian Buzby tahun 1980 yang awal mulanya diimplementasikan untuk mengevaluasi komplikasi bedah dan mortalitas pada pasien dengan keganasan gastrointestinal. (Ye *et al.*, 2018) Namun saat ini PNI telah diterapkan untuk memprediksi prognosis beberapa penyakit keganasan seperti karsinoma nasofaring, karsinoma hipofaring, kanker paru-paru, kanker payudara, karsinoma urothelial metastatik, dan, terutama, kanker gastrointestinal. (Dai *et al.*, 2019)

Banyak faktor inflamasi dan nutrisi yang bisa menjadi indikator untuk menentukan prognostik pada beberapa keganasan, yakni *C-reactive protein/albumin ratio* (CAR), *Lymphocyte/Monocyte Ratio* (LMR), *Modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS), *Body Mass Index* (BMI), dan *Prognostic Nutritional Index* (PNI). Di antara semua indeks prognostik ini, PNI telah diakui sebagai parameter akurat yang mencerminkan prognostik pasien. (Zhang *et al.*, 2017) Perhitungan PNI ditentukan oleh kadar albumin serum dan jumlah limfosit dalam darah tepi dengan rumus sebagai berikut :

$$\text{PNI} = 10 \times \text{albumin (g/L)} + 0.005 \times \text{total limfosit (10}^9\text{/L)}$$

Rumus ini menunjukkan komponen perhitungan PNI berasal dari faktor inflamasi dan nutrisi untuk memprediksi kelangsungan hidup pasien. (Zhou *et al.*, 2019) PNI mengacu pada kadar albumin pasien. Albumin biasanya diuji dalam aplikasi klinis, menunjukkan status gizi. Pengurangan ekspresi albumin

telah dianggap sebagai indikasi malnutrisi dan sistem pertahanan kekebalan tubuh yang lemah. Sehingga PNI bisa menjadi parameter untuk mengukur gizi seseorang, seperti pada pasien stroke yang rentan mengalami malnutrisi. PNI juga menjadi metode yang mudah digunakan untuk memprediksi status nutrisi sehingga bisa memperlihatkan perbaikan outcome pada pasien stroke dengan pemberian nutrisi enteral.(Zhang *et al.*, 2017) Interpretasi hasil perhitungan PNI dibagi menjadi 5 yakni:

Normal	:	>50
Malnutrisi Ringan	:	<50
Malnutrisi Sedang-Berat	:	<45
Malnutrisi Berat	:	<40 (Tohme <i>et al.</i> , 2017)

Hasil lain di jelaskan oleh Scrutinio *et al.*, tahun 2020 dengan mengklasifikasikan hasil interpretasi perhitungan PNI terhadap status malnutrisi yang dibagi menjadi 3 yakni:

Normal	:	>38
Moderate	:	35-38
Severe	:	<35 ⁽⁴⁴⁾

Pada pasien stroke dibutuhkan parameter yang mudah dan akurat untuk mengukur gizi pasien karena keterbatasan pasien akibat stroke yang sering menjadi kendala sehingga PNI bisa menjadi parameter yang tepat untuk mengukur gizi pasien stroke. Pengukuran status gizi ini menentukan

prognosis pasien untuk diberikan rehabilitasi yang tepat.(Scrutinio *et al.*, 2020)

2.3 NLR DAN PLR PADA STROKE

2.3.1 *Neutrofil-Lymphocyte Ratio* (NLR)

Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR) adalah salah satu penanda inflamasi dan infeksi sistemik. NLR bisa menjadi prediktor infeksi bakteri yang menunjukkan nilai prediktif yang unggul dari pada *marker* inflamasi konvensional. (Nam *et al.*, 2018) NLR dapat diukur melalui tes darah rutin sederhana yang diambil dari darah tepi. NLR sering digunakan karena mempunyai kelebihan mudah diperoleh, dan hemat biaya sebagai penanda peradangan sistemik baik akut maupun kronik. NLR menjadi parameter sederhana untuk menilai status inflamasi pasien. NLR terbukti menjadi salah satu prediktor stratifikasi kematian pada pasien jantung, sebagai faktor prognostik yang kuat dalam beberapa jenis kanker, atau sebagai prediktor dan penanda inflamasi patologi (seperti apendisitis) dan komplikasi pasca operasi. (Lee *et al.*, 2018)

Pada studi cohort dengan 431 sampel yang bertujuan untuk mencari *cut off* nilai NLR, didapatkan bahwa nilai NLR normal pada orang dewasa, non-geriatri dan mempunyai kondisi yang sehat adalah antara 0,78 dan 3.53.(Forget *et al.*, 2017) Namun pada studi lain yang tidak mempertimbangkan kategori penyakit, usia, dan ras pasien nilai batas NLR untuk prognosis bervariasi dari 2,5 hingga 5. Dan studi dari negara-negara Barat menunjukkan nilai batas yang lebih tinggi daripada yang di Asia atau

Afrika. NLR juga mempunyai nilai *cut off* yang lebih tinggi pada wanita umur <50 tahun dibandingkan wanita umur>50 tahun. Hal ini berkaitan dengan adanya penurunan estrogen pada wanita. NLR ini juga telah dilaporkan untuk memprediksi prognosis pasien sakit kritis dalam perawatan intensif. Secara umum, nilai NLR yang lebih tinggi berkorelasi dengan mortalitas tinggi dan prognosis buruk pada pasien.(Lee *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2019)

Nilai NLR didapat dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit. Neutrofil dan limfosit merupakan garis pertahanan pertama terhadap zat asing dan menjadi penanda regulasi yang dapat ditemukan di daerah inflamasi kronis dan akut. Dilihat dari sudut patofisiologi, neutrofil merepresentasikan sistem imun nonspesifik yang menginisiasi respons tubuh terhadap inflamasi, sedangkan limfosit merepresentasikan komponen protektif terhadap inflamasi.(Liu *et al.*, 2019) Keadaan inflamasi yang berlangsung secara kronik menginduksi hipersekreksi sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- α , yang menyebabkan tingginya hitung neutrofil secara menetap. Sementara itu, katekolamin, kortisol, dan mediator proinflamasi yang meningkat pada inflamasi kronik akan berikatan dengan reseptor pada permukaan limfosit dan selanjutnya akan menginisiasi apoptosis limfosit sehingga menyebabkan limfopenia. NLR juga berkorelasi dengan proses inflamasi dan fibrosis yang terjadi akibat hipertensi pada arteri yang akan mengaktifkan jalur proinflamasi. NLR mencerminkan peradangan sistemik serta status gizi pasien secara umum.(Ratnasari, 2017)

Peningkatan NLR juga terjadi pada pasien stroke. Hal ini dijelaskan penurunan kadar limfosit terjadi karena pelepasan katekolamin yang menginduksi apoptosis limfosit. Selain itu mekanisme pelepasan glutamate yang berikatan pada mGlu5 di limfosit yang menyebabkan terjadinya inhibisi proliferasi sel. (Deckx *et al.*, 2013) Peningkatan neutrofil dimulai dengan mekanisme aktivasi mikroglia dan astrosit selanjutnya akan mengeluarkan sitokin proinflamasi dan kemokin seperti TNF α , IL-6, dan IL-1 β . Sitokin ini akan meningkatkan peradangan dengan menginfiltrasi monosit, neutrofil, dan sel-T. Infiltrasi ini akan meningkatkan kadar monosit, neutrofil, dan sel T di darah.(Tripathi, 2019)

2.3.2 Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)

Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) adalah salah satu marker untuk inflamasi. PLR banyak digunakan untuk memprediksi kejadian trombotik, penyakit inflamasi, dan keganasan. Peningkatan PLR dikaitkan dengan prognosis buruk pada penyakit kardiovaskular, dan penurunan kelangsungan hidup pada keganasan seperti pankreas, kanker kolorektal, dan kanker endometrium.(Toprak *et al.*, 2017) PLR mempunyai keunggulan yakni menjadi marker sederhana, murah, dan cepat untuk dilakukan pemeriksaan secara rutin. PLR dihitung menggunakan peralatan laboratorium otomatis yang digunakan untuk melakukan penghitungan darah lengkap. PLR juga mencerminkan peradangan, aterosklerosis, dan aktivasi trombosit.(Ye *et al.*, 2019) Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Demirag dan Bedir

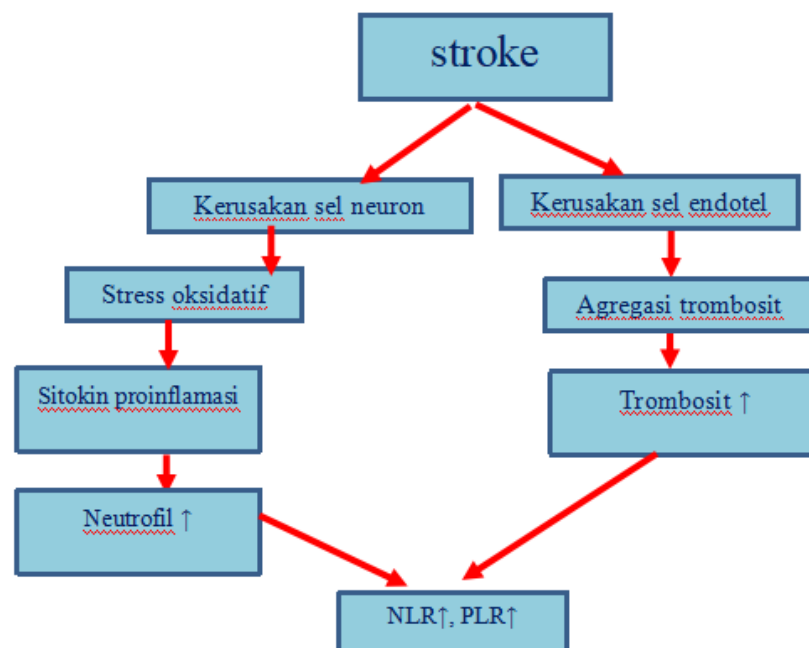
menunjukkan bahwa nilai PLR ≥ 200 dapat meningkatkan risiko kematian 5-6 kali, dan mengurangi waktu bertahan hidup pada pasien yang menjalani operasi pembuluh darah besar.

PLR pada wanita lebih tinggi daripada pria karena jumlah trombosit yang lebih tinggi pada wanita. Mekanisme perbedaan terkait jenis kelamin dalam jumlah trombosit diduga bahwa besi serum yang lebih rendah pada wanita menstruasi dan lanjut usia, yang merangsang produksi trombosit. Selain itu, perbedaan hormon seks seperti tingkat estrogen yang mendukung pembentukan trombosit. Terlepas dari jenis kelamin, jumlah trombosit bervariasi berdasarkan usia, lebih tinggi pada usia muda dibandingkan pada usia tua karena terkait dengan sel induk hematopoietik. Pada orang tua, pengurangan cadangan sel induk hematopoietik akan menyebabkan pengurangan pembentukan trombosit. (Wu *et al.*, 2019)

PLR dihitung dari jumlah trombosit dibagi dengan jumlah limfosit yang dapat diperoleh dari tes darah rutin. PLR memiliki keunggulan dibandingkan dengan hanya pemeriksaan platelet atau limfosit saja, karena PLR lebih stabil dibandingkan nilai absolut platelet atau limfosit saja yang dapat dipengaruhi oleh kondisi fisiologis dan patologis. Jumlah platelet yang tinggi merupakan petanda respon inflamasi destruktif yang sedang berlangsung dan status protrombotik sedangkan penurunan kadar limfosit mewakili status imun dari pasien. Aktivasi platelet pada inflamasi dan infeksi, dan juga selama kondisi thrombosis dan perdarahan merupakan risiko untuk mortalitas. Hubungan

yang positif antara nilai PLR yang tinggi dengan prognosis yang buruk juga telah dilaporkan pada pasien ICU. (Yin *et al.*, 2016)

Pada pasien stroke terjadi peningkatan PLR. Hal ini dijelaskan penurunan kadar limfosit terjadi karena pelepasan katekolamin yang menginduksi apoptosis limfosit. Selain itu mekanisme pelepasan glutamate yang seharusnya berikatan pada mGlu5 pada mikroglia, akan berikatan pada mGlu5 di limfosit yang menyebabkan terjadinya inhibisi proliferasi sel. (Deckx *et al.*, 2013) Peningkatan kadar trombosit dimulai dengan mekanisme pada daerah pembuluh darah yang mengalami injury akan meningkatkan terjadinya agregasi trombosit yang akan memicu pembentukan trombus melalui pembentukan fibrin, faktor koagulasi yang berperan pada tromboinflamasi. (De Meyer *et al.*, 2016)



Gambar 5. Mekanisme peningkatan NLR dan PLR pada pasien stroke (Liu *et al.*, 2019)

2.4 Hubungan marker inflamasi (NLR dan PLR) terhadap PNI pasien Stroke

Pada stroke iskemik, selama fase akut dan fase reparatif dari stroke, mediator proinflamasi seperti sitokin dan kemokin dilepaskan serta terjadi produksi ROS yang berlebihan. Jaringan otak yang mengalami iskemia akan mengaktivasi mikroglia dan astrosit. Mikroglia dan astrosit selanjutnya akan mengeluarkan sitokin proinflamasi dan kemokin seperti TNF α , IL-6, dan IL-1 β . Sitokin ini akan meningkatkan peradangan dengan menginfiltrasi monosit, neutrofil, dan sel-T. Respon inflamasi ini akan meningkatkan neurotoksisitas dan apoptosis sel. (Lee, 2017)

Pada stroke hemoragik, respon inflamasi juga terjadi. Hal ini diawali karena adanya pemecahan eritrosit menjadi BDP (*blood-derived product*) yang terdiri dari heme, Hb, dan *iron*. Eritrosit akan lisis beberapa menit, dilanjutkan pembentukan hematoma dan pengeluaran BDP (*blood-derived product*) pada parenkim otak. Hb bebas akan berinteraksi dengan nitrogen monoksida (NO) dan akan mengakibatkan *Hb iron oxidation* dan dekomposisi dari nitrogen monoksida (NO) menjadi nitrat (NO₃). NO menjadi salah satu mediator hipertensi vaskular pada pasien pasca stroke dan menyebabkan vasokonstriksi pada pasien SAH. *Iron* mempunyai beberapa mekanisme yang akan menyebabkan kematian pada sel. Pertama *iron* akan menyebabkan penghambatan *repair* DNA dengan menyebabkan kerusakan oksidatif sel. Lalu *iron* akan meningkatkan ROS sehingga akan mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B dan aktivator protein-1. *Iron* juga akan

meningkatkan respon inflamasi bersama mikroglia yang teraktivasi akan mengeluarkan MMP-9, TNF- α , IL-6, IL-12, dan IL-1 β . *Iron* juga akan menyebabkan pengeluaran glutamate berlebihan sehingga akan menimbulkan toksisitas pada neuron dan oligodendrosit. Keempat mekanisme ini akan meningkatkan respon inflamasi pada sel dan membuat kematian sel. Heme akan menyebabkan peningkatan respon inflamasi melalui TLR4 dan meningkatkan migrasi neutrofil, dekomposisi radikal menjadi *alkoxyl* dan *peroxyl* reaktif, serta akan mensekresi IL-8 dan TNF- α . (Righy *et al.*, 2015)

Pada daerah pembuluh darah yang mengalami injury, akibat stroke iskemik maupun hemoragik juga akan mengalami proses tromboinflamasi. Pada daerah pembuluh darah yang mengalami injury akan meningkatkan terjadinya agregasi trombosit yang akan memicu pembentukan trombus melalui pembentukan fibrin, faktor koagulasi yang berperan pada tromboinflamasi, FXIIa juga mempromosikan aktivasi sistem kontaklinin yang melepaskan bradikinin. Pengikatan bradikinin dengan reseptor endotelalnya memulai kaskade pensinyalan yang menginduksi kerusakan sel endotel yang mengarah ke edema vaskular dan ekspresi sitokin proinflamasi yang menginduksi aktivasi glial, inflamasi, dan akhirnya kematian sel neuron. Proses tromboinflamasi ini akan menyebabkan terjadinya *secondary thrombotic*. Pada pasien stroke, juga bisa didapatkan peningkatan trombosit dikarenakan mekanisme agregasi trombosit pada tromboinflamasi ini (De Meyer *et al.*, 2016)

Glutamat adalah neurotransmitter rangsang primer di SSP dan memiliki dampak langsung pada aktivitas neuron. Glutamat berikatan dengan reseptor glutamat iGluR atau mGluR. mGluR1 akan menginisiasi proliferasi sel T. Oleh karena itu, pensinyalan mGluR1 menangkalkan efek penghambatan proliferasi sel T yang dimediasi mGluR5. Tetapi pada stroke, glutamate seharusnya berikatan dengan mGluR5 pada mikroglia, namun mGluR5 pada limfosit juga akan menangkalkan glutamate yang akan menyebabkan penghentian proliferasi sel. Mekanisme lain juga dijelaskan karena adanya pelepasan katekolamin pada stroke menyebabkan induksi apoptosis sel limfosit. Berdasarkan dua mekanisme tersebut, pada pasien stroke biasa terjadi penurunan kadar limfosit atau limfopenia. (Deckx *et al.*, 2013)

Respon inflamasi yang terjadi setelah stroke iskemik dan hemoragik membuat penanda inflamasi meningkat, seperti pada NLR dan PLR. Nilai NLR didapat dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit sedangkan PLR dihitung dari jumlah trombosit dibagi dengan jumlah limfosit. NLR dan PLR dapat dilakukan dengan mudah karena perhitungannya menggunakan sampel dari darah tepi dan bisa dilakukan pada pemeriksaan darah rutin. Peningkatan NLR dan PLR juga dapat menjadi indikator dalam penilaian disabilitas akibat deficit neurologis seperti pada penelitian yang menyatakan bahwa peningkatan nilai NLR dan PLR berbanding terbalik dengan NIHSS yang menjadi salah satu penilaian derajat pada disabilitas akibat stroke. (Saand *et al.*, 2019; Sung *et al.*, 2019)

Penurunan kadar albumin pada pasien dengan peningkatan sitokin proinflamasi dikarenakan, saat terjadi peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-6, dan IL-1 akan menyebabkan peningkatan proses pembentukan protein fase akut di hepar.(Levitt and Levitt, 2016) Pembentukan protein fase akut ini akan berdampak pada sintesis protein lainnya. Protein yang mengalami peningkatan sintesis seperti CRP, SAA, serum amyloid P dan lain sebagainya. Protein yang mengalami penurunan sintesis seperti albumin, prealbumin, apo AI, apo AII, HS glycoprotein, histidine-rich glycoprotein, transferrin, dan inter- α -trypsin inhibitor. (Ansar *et al.*, 2016)

Penurunan kadar albumin akibat pengaktifan sintesis protein fase akut akan menyebabkan terjadinya hipoalbuminemia. Albumin adalah penanda status gizi yang baik pada orang yang secara klinis stabil. Kehilangan massa otot yang signifikan telah diamati pada orang tua dengan kadar albumin rendah. Hipoalbuminemia adalah faktor prognostik mortalitas pada geriatri, terutama pada pasien rawat inap.(Cabrerizo *et al.*, 2015) Selain itu, ferritin yang mempunyai peran sebagai zat pengangkut Fe juga mengalami penurunan sintesis sehingga akan menyebabkan terjadinya penurunan proses eritropoesis. Eritropoesis akan menghasilkan eritrosit guna menyalurkan nutrisi ke sel-sel. Hal ini akan meningkatkan resiko malnutrisi pada pasien. Hal ini juga terjadi pada pasien anemia yang mempunyai kecenderungan untuk terjadi malnutrisi akibat terganggunya proses eritropoesis dengan berbagai macam mekanisme.(Santos *et al.*, 2017)

Prognostic Nutritional Index (PNI) adalah satu indikator yang menganalisis status gizi dan imunologis tubuh yang menggunakan kadar albumin dan limfosit. Keadaan hipoalbuminemia akan berkorelasi dengan penurunan hasil dari PNI. Terutama pada pasien stroke dibutuhkan parameter yang mudah dan akurat untuk mengukur status gizi pasien karena keterbatasan pasien akibat stroke yang sering menjadi kendala sehingga PNI bisa menjadi parameter yang tepat untuk mengukur status gizi pasien stroke. Pengukuran status gizi ini menentukan prognosis pasien untuk diberikan rehabilitasi yang tepat. (Scrutinio *et al.*, 2020)

2.5 Malnutrisi pada stroke

Malnutrisi menggambarkan adanya kelainan gizi pada penderita stroke. Malnutrisi terjadi karena adanya ketidakseimbangan asupan energi dan protein dibandingkan dengan kebutuhan metabolik, dimana kebutuhan metabolik melebihi asupan nutrisi sehingga menyebabkan perubahan komposisi dan gangguan fungsi biologis. Pasien kritis seringkali mengalami stress akibat trauma, cedera, pembedahan, sepsis dan penyakitnya sehingga mengakibatkan peningkatan metabolisme dan katabolisme yang berujung pada malnutrisi. Kondisi malnutrisi dapat meningkatkan kematian dan komplikasi serta memperlama lama rawat, biaya dan waktu penyembuhan. (Liu *et al.*, 2019)

Prevalensi malnutrisi yang terjadi pasca stroke sangat bervariasi. Diperkirakan bahwa sekitar 1 dari 5 pasien dengan stroke mengalami

kekurangan asupan gizi. Berdasarkan penelitian pada pasien pasca stroke yang berada di rumah sakit, prevalensi malnutrisi yang terjadi sebesar 61%. Dalam tinjauan sistematis baru-baru ini Folley dkk melakukan penelitian terhadap status nutrisi pasien stroke dan dari penelitian ini didapatkan bahwa frekuensi malnutrisi berkisar antara 6,1 - 62%.(Scrutinio *et al.*, 2020)

Pasien stroke yang mengalami malnutrisi, lebih rentan terkena stres, dekubitus, infeksi saluran kemih dan infeksi pernapasan, sehingga lebih lama dirawat dan memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi.

2.5.1 Patofisiologi Malnutrisi pada Stroke

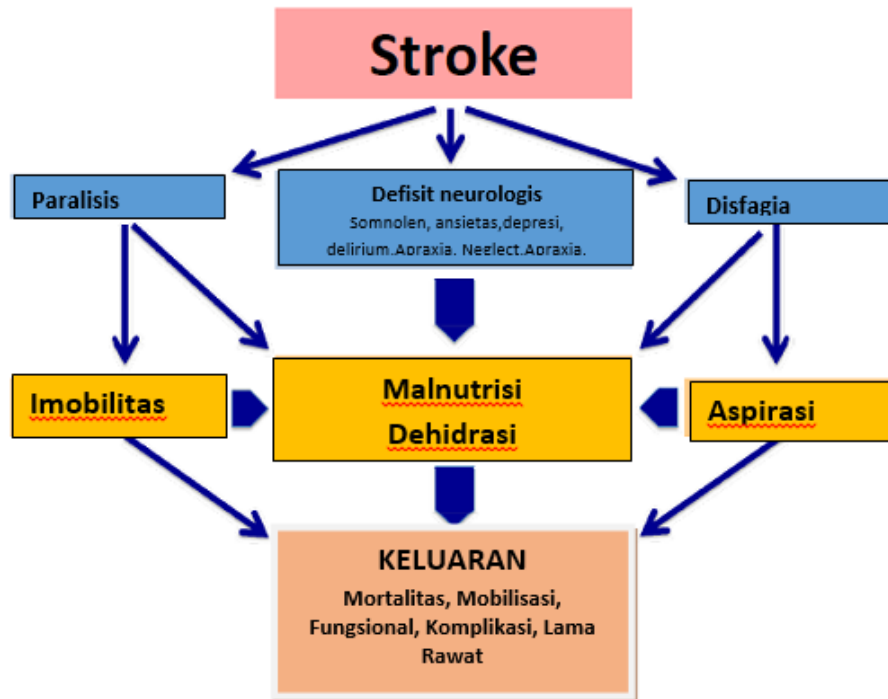
Keadaan disfagia adalah faktor risiko utama terjadinya malnutrisi pada pasien stroke. Pada stroke tahap akut, disfagia terjadi pada 30-50% pasien dan menyebabkan peningkatan 12 kali lipat terjadinya pneumonia aspirasi dan malnutrisi berikutnya. Pasien tanpa disfagia mungkin masih menderita malnutrisi ketika tidak diberi makan dengan baik, terutama protein. Selain itu, adanya gangguan kognitif, visual, bahasa, dan defisit bicara dapat menghambat komunikasi yang efektif tentang pilihan dan rasa kenyang yang menyebabkan malnutrisi.(Scrutinio *et al.*, 2020)

Malnutrisi sebelum dan setelah stroke akut bertanggung jawab memanjangnya masa rawat inap, luaran fungsional yang lebih buruk dan peningkatan angka kematian pada 3-6 bulan setelah stroke. Kebutuhan metabolik dan pengeluaran energi istirahat (REE) tergantung pada jenis stroke dengan perdarahan subaraknoid (SAH) yang membutuhkan asupan kalori paling besar jika dibandingkan dengan stroke iskemik dan perdarahan

intraserebral (ICH). Setelah stroke, peningkatan katekolamin plasma, glukagon, kortisol, interleukin-6, interleukin-1RA, dan protein fase akut menghasilkan perubahan kebutuhan metabolik.(Scrutinio *et al.*, 2020)

Selain disfagia, faktor-faktor yang berkontribusi terhadap asupan gizi yang buruk termasuk penurunan tingkat kesadaran dan tuntutan metabolik yang meningkat selama pemulihan juga meningkatkan risiko malnutrisi. Selain itu, usia yang lebih tua, keluarga miskin atau perawatan, tidak ada rehabilitasi tahap awal, adanya keganasan, dapat berkontribusi terhadap status gizi buruk dan dehidrasi. Oleh karena itu selain skrining gizi, skrining disfagia sebaiknya dilakukan pada pasien strok pada saat awal masuk rumah sakit (Sabbouh and Torbey, 2018)

Jenis pemberian makan tergantung pada status menelan pasien stroke, jika ada disfagia, nutrisi enteral (EN) melalui nasogastric tube (NGT) atau gastrostomi / jejunostomi endoskopi perkutan (PEG / J) merupakan intervensi yang lebih disukai daripada pemberian makanan melalui oral. Ketika defisit neurologis membaik, penilaian fungsi menelan, pengenalan diet disfagia, dan teknik menelan khusus digunakan untuk beralih dari makanan enteral ke diet oral.(Sabbouh and Torbey, 2018)



Gambar 6. Patofisiologi Malnutrisi pada Stroke. (PDGKI)

2.5.2 Status gizi

Skринing nutrisi yang akurat melibatkan variabel gizi tertentu pada saat diagnosis dan selama perawatan pasien. Yang paling direkomendasikan untuk skринing adalah SGA (Subjective Global Assesment). Berdasarkan evaluasi ini penderita diklasifikasikan menjadi tiga kelompok; Status nutrisi diklasifikasikan menjadi Grade A (Gizi Baik), Grade B (Moderate malnutrisi) dan Grade C (Severe malnutrisi). (Koom *et al.*, 2012)

Penilaian status nutrisi berdasarkan Subjective Global Assesment (SGA) merupakan tools yang menggabungkan data kualitatif dan semi kuantitatif yang valid dan dapat diandalkan dalam mengidentifikasi malnutrisi sebagai bagian dari nutrisi komprehensif pada pasien onkologi yang dirawat. (Koom *et al.*, 2012)

Di sisi lain, LLA merupakan indikator penting lainnya untuk skrining sederhana status gizi orang dewasa, khususnya di negara berkembang. LLA merupakan indikator yang tepat untuk penilaian kekurangan gizi akut pada orang dewasa. Indikator ini berguna baik untuk skrining kekurangan gizi akut pada orang dewasa dan untuk memperkirakan prevalensi kekurangan gizi pada tingkat populasi (Bhattacharya *et al.*, 2019).

Pengukuran membutuhkan lebih sedikit peralatan dan mudah dilakukan bahkan pada individu yang paling lemah sekalipun. Pengukuran ini tidak tergantung pada tinggi dan menunjukkan otot lengan dan lemak subkutan; keduanya menjadi penentu penting untuk bertahan hidup saat kelaparan. Selain itu, penggunaan LLA pada orang dewasa dapat dipengaruhi oleh redistribusi lemak subkutan ke area sentral tubuh selama penuaan. Oleh karena itu, titik potong LLA sesuai usia mungkin diperlukan. LLA juga sangat sensitif terhadap kesalahan intra- dan antar-pengamat (Bhattacharya *et al.*, 2019). Berikut ini nilai cut off LLA digambarkan dalam tabel 3.

Tabel 1. Nilai cut off LLA (PDGKI, 2019), (Das *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2020)

Kategori Malnutrisi	LLA (cm)	
	Laki-laki	Perempuan
Berdasarkan Zhu <i>et al</i>		
Obesitas	$\geq 30,9$ cm	≥ 30 cm
Berdasarkan Das <i>et al</i>		

Berat badan berlebih	≥ 25 cm	≥ 24 cm
Berdasarkan PDGKI		
Malnutrisi ringan	22 – 23 cm	
Malnutrisi sedang	19 – 21,9 cm	
Malnutrisi berat	<19 cm	

2.5.3 Hubungan status gizi dan PNI

Prognostic nutritional index merupakan satu indikator yang dihitung berdasarkan jumlah limfosit total dengan konsentrasi serum albumin. Indikator ini digunakan untuk menilai status gizi terutama pada pasien rawat inap dan juga untuk mengetahui risiko atau prediktor perjalanan klinis berdasarkan penilaian status gizi. (Tohme *et al.*, 2017)

Sesuai dengan definisi status gizi, maka status gizi dipengaruhi oleh asupan nutrisi yang mempengaruhi fungsi imunitas. Pada pasien stroke umumnya mengalami disfagia yang menyebabkan penurunan asupan nutrisi, juga terjadi proses inflamasi akibat perjalanan penyakitnya yang dapat menyebabkan anorexia sehingga asupan berkurang menyebabkan kadar albumin pasien menurun, keadaan ini berkaitan dengan angka PNI yang rendah mengakibatkan keluaran pasien yang buruk. (Tohme *et al.*, 2017)