

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA *NEUTROFIL-LYMPHOCYTE RATIO* (NLR),
PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) DAN
STATUS NUTRISI TERHADAP MORTALITAS
PADA PASIEN STROKE**

***RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR),
PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) AND NUTRITIONAL STATUS ON
MORTALITY IN STROKE PATIENTS***

La Ode Jumadil Jaya Sentosa



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2021

**HUBUNGAN ANTARA NEUTROFIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR),
PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) DAN STATUS NUTRISI
TERHADAP MORTALITAS
PADA PASIEN STROKE**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Pendidikan Dokter Spesialis

La Ode Jumadil Jaya Sentosa

Kepada

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

2021

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR
HUBUNGAN ANTARA NEUTROFIL-LYMPHOCYTE RATIO (NLR), PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO (PLR) DAN STATUS NUTRISI TERHADAP MORTALITAS PADA PASIEN STROKE

Disusun dan diajukan oleh:

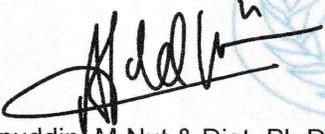
dr. La Ode Jumadil Jaya Sentosa
Nomor Pokok: C117216205

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 2 November 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II


dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D., Sp.GK

NIP. 195610201985032001


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

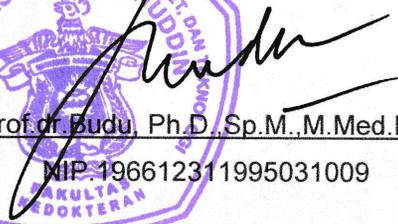
NIP. 195610201985032001

Ketua Program Studi,


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

NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas Kedokteran,


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed

NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : La Ode Jumadil Jaya Sentosa

Nomor Induk Mahasiswa : C117216205

Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang berjudul **“Hubungan Antara Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) Dan Status Nutrisi Terhadap Mortalitas Pada Pasien Stroke”** adalah BENAR merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambilan tulisan orang lain 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, 22 November 2021



(La Ode Jumadil Jaya Sentosa)

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran 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 jauh dari kata sempurna dan 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. Aminuddin, M. Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK 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. Nurpudji A. Taslim, M.Ph, 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. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen pembimbing akademik dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.

5. Orangtua tercinta, Bapak (Alm) H. Ir. La Ode Masykur, M.Sc dan ibu Hj. Wa Ode Makiarni atas dukungan, dan doanya yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan
6. Teman seangkatan Januari 2017, yang menjadi saudara di senang dan susah
7. Rekan-rekan PPDS Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

Akhirnya, semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, baik di dalam maupun luar negeri, terkhusus bagi Universitas Hasanuddin Makassar

Penulis,

La Ode Jumadil Jaya Sentosa

ABSTRACT

LA ODE. *Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) And Nutritional Status On Mortality In Stroke Patients (supervised by Aminuddin, Nurpudji A.Taslim,*

Inflammation in stroke is a complex process of the brain tissue damage (necrosis) affecting the nutritional status which can lead to a malnutrition, mortality and disability in the stroke patients. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) & Platelets-Lymphocyte Ratio (PLR) can be used as the markers in the acute stroke. The increase of NLR and PLR is associated with the inflammation which can affect the mortality in stroke patients. The research aim to assess the relationship between NLR, PLR, and nutritional status and the mortality in the stroke patients. The research used the cross-sectional study design on stroke inpatients in the Central General Hospital Wahidin who admitted during the period from January 2018 to December 2020, 20 – 65 years old and they were considered feasible to be involved in the research. General characteristics data were collected through medical records and biochemical data were collected through electronic data. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio was categorised into two, namely the normal NLR and high NLR. The Platelets-Lymphocyte Ratio was classified into two, namely the normal PLR and high PLR. The nutritional status was based on Subjective Global Assessment (SGA) scores. The Mid Upper Arm Circumference (MUAC) was categorised into the severe malnutrition, moderate malnutrition, mild malnutrition, normal, overweight, and obesity. The mortality is divided into deaths and survival. The data were analysed using SPSS version 25.0. The data of 365 patients analysed. The research result indicates that the average age are 51.67 years in the HS group and 54.05 years in the NHS group with 72.1% of survivals and 27.9 % of deaths. There is a significant difference between NLR and mortality ($p = 0.005$), LLA and mortality ($p=0.005$), but there is no significant difference between PLR and mortality ($p=0.081$), SGA dan mortality (0.687). The mortality of the stroke patients is associated with high NLR value and nutritional status.

Keyword: NLR, PLR, mortality, nutritional status, stroke

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang Masalah

Stroke ialah penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Stroke adalah penyakit pada otak berupa gangguan fungsi saraf lokal atau global, munculnya mendadak, progresif, dan cepat. (Siregar, 2018)

Data dari World Health Organisation (WHO) tahun 2019 menyatakan bahwa 5,5 juta orang meninggal karena stroke. Data dari World Stroke Organisation (WSO) tahun 2019 menyatakan bahwa 13,7 juta kasus stroke baru tiap tahun, dengan jumlah 80 juta orang menderita stroke dengan 116 juta orang kehilangan kesehatannya dengan mengalami disabilitas dan kematian akibat stroke setiap tahunnya. (Lindsay *et al.*, 2019)

Di Indonesia sendiri, dari hasil data Riset Kesehatan Dasar (Rikesdas) tahun 2018, prevalensi stroke di Indonesia sebesar 10,9 per 1.000 penduduk. Angka tersebut naik sebesar 3,9 dibandingkan Rikesdas tahun 2013. (Kemenkes, 2018)

Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo (RSUP RSWS) Kota Makassar, Sulawesi Selatan tahun 2017-2019 tercatat sebanyak 826 pasien terdiagnosis stroke iskemik dan 339 pasien dengan diagnosis stroke hemoragik. (Kemenkes, 2018)

Inflamasi pada stroke ialah suatu proses kompleks kerusakan jaringan otak (nekrosis) yang mempengaruhi sistem imun dan mempengaruhi status gizi yang dapat mengakibatkan mortalitas dan disabilitas pada pasien stroke. (Herlambang, 2020)

Inflamasi pada stroke iskemik dimulai dari terjadinya penurunan *Cerebral Blood Flow* (CBF) yang menyebabkan suplai oksigen ke otak akan berkurang. Nilai kritis CBF adalah 23 ml/100 gram per menit, dengan nilai normal 50 ml/100 gram per menit. Penurunan CBF di bawah nilai normal dapat menyebabkan infark. Suatu penelitian menyebutkan bahwa nilai CBF pada pasien dengan infark adalah 4,8-8,4ml/100 gram per menit. Dimana dibagi menjadi dua bagian: gangguan vaskular dan gangguan metabolisme. Iskemia terjadi disebabkan oleh oklusi vaskular. Oklusi vaskular yang menyebabkan iskemia ini dapat disebabkan oleh emboli, thrombus, plak, dan penyebab lainnya. Iskemia menyebabkan hipoksia dan akhirnya kematian jaringan otak. Oklusi vaskular yang terjadi menyebabkan terjadinya tanda dan gejala pada stroke iskemik yang muncul berdasarkan lokasi terjadinya iskemia. Sel-sel pada otak akan mati dalam hitungan menit dari awal terjadinya oklusi. Hal ini berujung pada onset stroke yang tiba-tiba. Gangguan metabolisme terjadi pada tingkat selular, berupa kerusakan pompa ion natrium-kalium yang meningkatkan kadar natrium dalam sel. Hal ini menyebabkan air tertarik masuk ke dalam sel dan berujung pada kematian sel akibat edema sitotoksik. Selain pompa natrium-kalium, pertukaran natrium dan kalsium juga terganggu. Gangguan ini menyebabkan influks kalsium yang melepaskan berbagai neurotransmitter dan pelepasan glutamat yang memperparahi skemia serta mengaktivasi enzim degradatif. Kerusakan sawar

darah otak juga terjadi, disebabkan oleh kerusakan pembuluh darah oleh proses di atas, yang menyebabkan masuknya air ke dalam rongga ekstraselular yang berujung pada edema. Hal ini terus berlanjut hingga tiga sampai lima hari dan sembuh beberapa minggu kemudian. Setelah beberapa jam, sitokin terbentuk dan terjadi inflamasi. (Army, 2013)

Akumulasi asam laktat pada jaringan otak bersifat neurotoksik dan berperan dalam perluasan kerusakan sel. Hal ini terjadi apabila kadar glukosa darah otak tinggi sehingga terjadi peningkatan glikolisis dalam keadaan iskemia. Stroke iskemik dapat berubah menjadi stroke hemoragik. Perdarahan yang terjadi tidak selalu menyebabkan defisit neurologis. Defisit neurologis terjadi apabila perdarahan yang terjadi luas. Hal ini dapat disebabkan oleh rusaknya sawar darah otak, sehingga sel darah merah terekstrasvasasi dari dinding kapiler yang lemah. (Army, 2013)

Pada stroke hemoragik terutama perdarahan intraserebral, perdarahan masuk ke dalam parenkim otak akibat pecahnya arteri penetrans yang merupakan cabang dari pembuluh darah superficial dan berjalan tegak lurus menuju parenkim otak yang di bagian distalnya berupa anyaman kapiler. Hal ini dapat disebabkan oleh diathesis perdarahan dan penggunaan antikoagulan seperti heparin, hipertensi kronis, serta aneurisma. (Herlambang, 2020)

Masuknya darah ke dalam parenkim otak menyebabkan terjadinya penekanan pada berbagai bagian otak seperti serebelum, batang otak, dan thalamus. Darah mendorong struktur otak dan merembes ke sekitarnya bahkan dapat masuk

ke dalam ventrikel atau ke rongga subaraknoid yang akan bercampur dengan cairan serebrospinal dan merangsang meningen. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial yang menimbulkan tanda dan gejala seperti nyeri kepala hebat, papil edema, dan muntah proyektil. (Army, 2013)

Pada inflamasi terjadi peningkatan leukosit dan yang pertama menuju ke tempat inflamasi adalah neutrophil. Neutrofil menginvasi jaringan iskemik terlebih dahulu, diikuti dengan monosit. Lima jam pasca reperfusi, neutrofil sudah didapatkan pada jaringan yang rusak. Pada model oklusi arteri serebri media yang permanen, kadar neutrofil mencapai puncak dalam 12 jam pasca awitan. Karena adanya peningkatan molekul adhesi setelah stroke, neutrofil mengalami perubahan (modifikasi pada sitoskeleton seluler) dan bermigrasi melalui endotel pembuluh darah (diapedesis). (Army, 2013)

Setelah proses ini, kemokin akan menarik neutrofil ke jaringan iskemik melalui perbedaan konsentrasi (kemotaksis). Setelah ada disana, neutrofil berperan dalam cedera sekunder pada jaringan yang masih viable dengan melepaskan sitokin pro inflamasi dan produk sitotoksik lainnya (protease, ROS dan MMP). Pelepasan enzim proteolitik ini merusak endotel membran sel dan lamina basal, meningkatkan permeabilitas sawar darah otak dan berperan pada edema pasca iskemik. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Aktivasi neutrofil dapat merubah vasoreaktivitas serebri. Lebih lanjut, melalui perlekatannya dengan dinding pembuluh darah, neutrofil dapat

menyebabkan obstruksi pada pembuluh darah mikro, dikenal dengan fenomena *no-reflow*. (Army, 2013)

Dengan menghambat infiltrasi neutrofil, jelas memperbaiki luaran, namun hanya bersifat sementara. Empat hingga enam jam pasca invasi neutrofil, monosit melekat pada dinding pembuluh darah dan bermigrasi ke jaringan iskemik, dengan puncak aktivitas 3-7 hari pasca awitan iskemik. Monosit ini akan menggantikan neutrofil. Saat teraktivasi, monosit akan bertransformasi menjadi makrofag dari darah. Makrofag membentuk anion superoksida, mensekresi sitokin proinflamasi, dan menghasilkan lingkungan protrombosis. Tetapi selain itu, makrofag juga berperan dalam fagositosis untuk membuang debris sel nekrotik dan neutrofil. (Anrather and Iadecola, 2016)

Molekul adesi seluler (CAMs) dihasilkan lebih banyak pada hari pertama pascastroke oleh berbagai sitokin dan bertanggung jawab untuk perlengketan dan migrasi leukosit. Leukosit menggelinding pada permukaan endotel lalu melekat pada sel endotel. Hubungan antara leukosit dan endotel vaskular dimediasi oleh tiga kelompok utama dari CAMs, yaitu: selektin, superfamily gen imunoglobulin, dan integrin. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Selektin, terutama selektin -E dan -P diproduksi lebih banyak dan memediasi pergerakan dan pengerahan leukosit pada stadium awal iskemia. Diantara kelompok imunoglobulin, yang paling banyak dipelajari pada iskemia serebral adalah intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) dan vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). Dalam beberapa jam pascastroke, ekspresi

ICAM-1 meningkat akibat stimulasi dari sitokin. Pasien dengan stroke iskemik akut memiliki soluble ICAM-1 (sICAM-1) lebih tinggi dibandingkan pasien dengan penyakit kardiovaskuler. Selain itu, kadar sICAM-1 secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan yang selamat. Tingginya kadar sICAM-1 pada saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan kematian dini pada pasien stroke usia pertengahan yang menunjukkan peran patogen proses inflamasi pada evolusi stroke iskemik. (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

Limfosit adalah sel utama pada respon imun innate dan adaptif. Limfosit B (sel B) bertanggung jawab pada respon imun humoral, ditandai dengan produksi antibodi yang menyerang dan menetralkan antigen spesifik. Limfosit T (sel T) terlibat dalam imunitas seluler, dimana antigen ditekan oleh mekanisme seluler sitotoksik. Sel T dapat mengekspresikan glikoprotein CD4 atau CD8 pada permukaannya, suatu ciri khas yang akan menentukan fungsinya. (Anrather and Iadecola, 2016)

Peran marker inflamasi penting dalam menilai perjalanan stroke diantaranya adalah *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *Platelet Lymphocyte Ratio* (PLR). NLR dan PLR berfungsi sebagai marker inflamasi pada respon inflamasi yang terjadi pada stroke. Kadar NLR dan PLR yang tinggi berkaitan dengan peningkatan kejadian malnutrisi dan mortalitas pada pasien stroke. (Kemenkes, 2019)

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 mortalitas pada pasien stroke ?
2. Apakah ada hubungan antara PLR dengan mortalitas pada pasien stroke ?
3. Apakah ada hubungan antara status nutrisi dengan mortalitas pada pasien stroke ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya hubungan antara NLR, PLR, status nutrisi terhadap mortalitas 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 mortalitas pada pasien stroke
5. Menghubungkan level PLR dengan mortalitas pada pasien stroke
6. Menghubungkan level status nutrisi dengan mortalitas pada pasien stroke

1.3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian yang akan dilakukan adalah:

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

1.4 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 NLR dan PLR terhadap status nutrisi dan mortalitas rate pada pasien stroke

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

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

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Stroke

Menurut World Health Organization (WHO) stroke adalah kumpulan gejala klinis yang berkembang dengan cepat berupa gangguan fungsi otak baik fokal atau global dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih, atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain penyebab vaskular. (Ummaroh, 2019)

2.2 Stroke Iskemik

Stroke iskemik adalah kumpulan gejala defisit neurologis akibat gangguan fungsi otak akut baik fokal maupun global yang mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena, yang dibuktikan dengan pemeriksaan imaging dan/atau patologi. (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2016)

Sistem Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) membagi stroke menjadi 5 subtype yaitu : large artery atherosclerosis (LAAS), small artery occlusion/lacunar infarct (LAC), cardioembolic infarct (CEI), stroke of another determined cause/origin (ODE), dan stroke of an undetermined cause/origin (UDE). (Janis *et al.*, 2013)

2.3 Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik adalah kumpulan gejala defisit neurologis akibat gangguan fungsi otak akut baik fokal maupun global yang mendadak, disebabkan oleh berkurangnya atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina atau medulla spinalis, yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena, yang dibuktikan dengan pemeriksaan imaging dan/atau patologi. (Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2016)

2.4 Faktor Resiko Stroke

Faktor risiko pada stroke terbagi menjadi 2 yakni faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi.

a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

1. Usia

Insidensi stroke sebanding dengan meningkatnya usia di atas umur 45 th, insidensinya meningkat 2 kali lipat. Hal ini berkaitan dengan adanya proses penuaan (degenerasi) yang terjadi secara alamiah dan pada umumnya pada orang lanjut usia pembuluh darahnya lebih kaku karena adanya plak (atherosclerosis). (Kelly, 2011)

2. Jenis Kelamin

Insidensi pada pria 19% lebih tinggi daripada wanita. Hal ini mungkin terkait bahwa laki-laki cenderung merokok. Dan, rokok ternyata dapat merusak lapisan dari pembuluh darah tubuh. (Boehme, Esenwa and Elkind, 2017)

3. Ras dan Etnis

Dari beberapa penelitian dikemukakan bahwa ras kulit putih memiliki peluang lebih besar untuk terkena stroke dibandingkan ras kulit hitam. Hal ini disebabkan oleh pengaruh lingkungan dan gaya hidup. Pada tahun 2004 di Amerika terdapat penderita stroke pada laki-laki yang berkulit putih sebesar 37,1% dan yang berkulit hitam sebesar 62,9% sedangkan pada wanita yang berkulit putih sebesar 41,3% dan yang berkulit hitam sebesar 58,7%. (A. Boehme, C. Esenwa, 2018)

4. Genetik

Hal ini terkait dengan riwayat stroke pada keluarga. Orang dengan riwayat stroke pada keluarga, memiliki resiko yang lebih besar untuk terkena stroke dibandingkan dengan orang tanpa riwayat stroke pada keluarganya. Gen berperan besar dalam beberapa faktor risiko stroke, misalnya hipertensi, jantung, diabetes dan kelainan pembuluh darah. Meta analisis yang dilakukan oleh Holmes menyatakan bahwa individu dengan polimorfisme genotipe Methylenetetrahydrofolate Reductase C677TT (MTHFR TT) memiliki kadar homosistein yang lebih tinggi dibandingkan dengan genotipe CC/CT pada polimorfisme C677 CC/CT genetik telah dikaitkan dengan risiko stroke, meskipun kontribusi individu dari polimorfisme tersebut dianggap sederhana (misal kelainan gen 9p21) .(Boehme, Esenwa and Elkind, 2017)

b. Faktor yang dapat dimodifikasi

a. Hipertensi

Hipertensi adalah faktor resiko yang paling penting untuk stroke, terutama stroke hemoragik. Tidak ada bukti bahwa wanita lebih tahan terhadap hipertensi daripada laki-laki. Insiden stroke sebagian besar diakibatkan oleh hipertensi, sehingga kejadian stroke dalam populasi dapat dihilangkan jika hipertensi diterapi secara efektif. Peningkatan tekanan darah yang ringan atau sedang (borderline) sering dikaitkan dengan kelainan kardiovaskuler, sedangkan pada peningkatan tekanan darah yang tinggi, stroke lebih sering terjadi. Hipertensi menyebabkan aterosklerosis darah serebral sehingga pembuluh darah mengalami penebalan dan degenerasi yang kemudian pecah dan menimbulkan perdarahan. Stroke yang terjadi paling banyak oleh karena hipertensi adalah hemoragik (Irdelia, Tri Joko and Bebasari, 2014)

b. Diabetes Mellitus

Diabetes meningkatkan kemungkinan aterosklerosis pada arteri koronaria, femoralis dan serebral, sehingga meningkatkan pula kemungkinan stroke sampai dua kali lipat bila dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes. Dari arterosklerosis dapat menyebabkan emboli yang kemudian menyumbat pembuluh darah sehingga mengakibatkan iskemia. Iskemia menyebabkan perfusi otak menurun dan akhirnya terjadi stroke. Pada DM, akan

mengalami penyakit vaskuler sehingga juga terjadi penurunan makrovaskulerisasi. Makrovaskulerisasi menyebabkan peningkatan suplai darah ke otak. Dengan adanya peningkatan suplai tersebut, maka TIK meningkat, sehingga terjadi edema otak dan menyebabkan iskemia. Pada DM juga terjadi penurunan penggunaan insulin dan peningkatan glukogenesis, sehingga terjadi hiperosmolar sehingga aliran darah lambat, maka perfusi otak menurun sehingga stroke bisa terjadi. (Irdelia, Tri Joko and Bebasari, 2014)

c. Obesitas

Pasien obesitas/ kegemukan memiliki tekanan darah, kadar glukosa darah dan serum lipid yang lebih tinggi, bila dibandingkan dengan pasien tidak gemuk. Hal ini meningkatkan resiko terjadinya stroke, terutama pada kelompok usia 35-64 tahun pada pria dan usia 65-94 tahun pada wanita. Namun, pada kelompok yang lain pun, obesitas mempengaruhi keadaan kesehatan, melalui peningkatan tekanan darah, gangguan toleransi glukosa dan lain-lain. Pola obesitas juga memegang peranan penting, dimana obesitas sentral dan penimbunan lemak pada daerah abdominal, sangat berkaitan dengan kelainan aterosklerosis. Meskipun riwayat stroke dalam keluarga penting pada peningkatan resiko stroke, namun pembuktian dengan studi epidemiologi masih kurang. (Irdelia, Tri Joko and Bebasari, 2014)

d. Dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan yang ditandai oleh kelainan baik peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kolesterol LDL yang tinggi (normal : < 100 mg/dl), kolesterol HDL (normal : 35-59 mg/dl) yang rendah, dan rasio kolesterol LDL dan HDL yang tinggi dihubungkan dengan peningkatan risiko terkena stroke. Hal ini akan diperkuat bila ada faktor risiko stroke yang lain (misalnya:hipertensi, merokok, obesitas). Berbagai penelitian epidemiologi secara konsisten menghubungkan peningkatan risiko stroke pada penyandang dislipidemia. Peningkatan 1 mmol/ L (38,7 mg/dL) kadar kolesterol darah total akan meningkatkan risiko stroke sebesar 25%.(Ghani, Mihardja and Delima, 2016)

e. Merokok

Merokok merupakan faktor resiko tinggi terjadinya serangan jantung dan kematian mendadak, baik akibat stroke sumbatan maupun perdarahan. Pada meta analisis dari 32 studi terpisah, termasuk studi-studi lainnya, perokok memegang peranan terjadi insiden stroke, untuk kedua jenis kelamin dan semua golongan usia dan berhubungan dengan peningkatan resiko 50% secara keseluruhan, bila dibandingkan dengan bukan perokok. Resiko terjadinya stroke, dan infark otak pada khususnya, meningkat seiring dengan peningkatan jumlah rokok yang dikonsumsi, baik pada laki-laki ataupun wanita. (Irdelia, Tri Joko and Bebasari, 2014)

2.5 Patofisiologi Stroke Iskemik

Infark serebri diawali dengan terjadinya penurunan Cerebral Blood Flow (CBF) yang menyebabkan suplai oksigen ke otak akan berkurang. Nilai kritis CBF adalah 23 ml/100 gram per menit, dengan nilai normal 50 ml/100 gram per menit. Penurunan CBF di bawah nilai normal dapat menyebabkan infark. Suatu penelitian menyebutkan bahwa nilai CBF pada pasien dengan infark adalah 4,8-8,4ml/100 gram per menit.

Patofisiologi stroke iskemik dibagi menjadi dua bagian: vaskular dan metabolisme. Iskemia terjadi disebabkan oleh oklusi vaskular. Oklusi vaskular yang menyebabkan iskemia ini dapat disebabkan oleh emboli, thrombus, plak, dan penyebab lainnya. Iskemia menyebabkan hipoksia dan akhirnya kematian jaringan otak. Oklusi vaskular yang terjadi menyebabkan terjadinya tanda dan gejala pada stroke iskemik yang muncul berdasarkan lokasi terjadinya iskemia. Sel-sel pada otak akan mati dalam hitungan menit dari awal terjadinya oklusi. Hal ini berujung pada onset stroke yang tiba-tiba. (Andrytha Gicella Tamburian, Budi Tarmady Ratag and Fakultas, 2020)

Gangguan metabolisme terjadi pada tingkat selular, berupa kerusakan pompa ion natrium-kalium yang meningkatkan kadar natrium dalam sel. Hal ini menyebabkan air tertarik masuk ke dalam sel dan berujung pada kematian sel akibat edema sitotoksik. Selain pompa natrium-kalium, pertukaran natrium dan kalsium juga terganggu. Gangguan ini menyebabkan

influks kalsium yang melepaskan berbagai neurotransmitter dan pelepasan glutamat yang memperparahi skemia serta mengaktivasi enzim degradatif. Kerusakan sawar darah otak juga terjadi, disebabkan oleh kerusakan pembuluh darah oleh proses di atas, yang menyebabkan masuknya air ke dalam rongga ekstraselular yang berujung pada edema. Hal ini terus berlanjut hingga tiga sampai lima hari dan sembuh beberapa minggu kemudian. Setelah beberapa jam, sitokin terbentuk dan terjadi inflamasi.

Akumulasi asam laktat pada jaringan otak bersifat neurotoksik dan berperan dalam perluasan kerusakan sel. Hal ini terjadi apabila kadar glukosa darah otak tinggi sehingga terjadi peningkatan glikolisis dalam keadaan iskemia. (Bern *et al.*, 2019)

Stroke iskemik dapat berubah menjadi stroke hemoragik. Perdarahan yang terjadi tidak selalu menyebabkan defisit neurologis. Defisit neurologis terjadi apabila perdarahan yang terjadi luas. Hal ini dapat disebabkan oleh rusaknya sawar darah otak, sehingga sel darah merah terekstrasvasasi dari dinding kapiler yang lemah. (Vyas *et al.*, 2021)

2.6 Patofisiologi Stroke Hemoragik

2.6.1 Perdarahan Intraserebral

Pada perdarahan intraserebral, perdarahan masuk ke dalam parenkim otak akibat pecahnya arteri penetrans yang merupakan cabang dari pembuluh darah superficial dan berjalan tegak lurus menuju parenkim otak yang di bagian distalnya berupa anyaman kapiler. Hal ini dapat disebabkan

oleh diathesis perdarahan dan penggunaan antikoagulan seperti heparin, hipertensi kronis, serta aneurisma. (Meilana, 2021)

Masuknya darah ke dalam parenkim otak menyebabkan terjadinya penekanan pada berbagai bagian otak seperti serebelum, batang otak, dan thalamus. Darah mendorong struktur otak dan merembes ke sekitarnya bahkan dapat masuk ke dalam ventrikel atau ke rongga subaraknoid yang akan bercampur dengan cairan serebrospinal dan merangsang meningen. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial yang menimbulkan tanda dan gejala seperti nyeri kepala hebat, papil edema, dan muntah proyektil. (Meilana, 2021)

2.6.2 Perdarahan Subaraknoid

Lokasi perdarahan umumnya terletak pada daerah ganglia basalis, pons, serebelum dan thalamus. Perdarahan pada ganglia basalis sering meluas hingga mengenai kapsula interna dan kadang-kadang ruptur ke dalam ventrikel lateral lalu menyebar melalui sistem ventrikuler ke dalam rongga subaraknoid. Adanya perluasan intraventrikuler sering berakibat fatal. (Meilana, 2021)

2.7 Respon Inflamasi Pada Stroke Iskemik

2.7.1 Respon Inflamasi Seluler

Terdapat tingkatan kerentanan sel terhadap terjadinya iskemia. Neuron adalah yang paling rentan, diikuti oleh astrosit, mikroglia, dan sel endotel. Tidak hanya lebih tidak rentan terhadap iskemia, namun sel-sel tersebut juga berpartisipasi dalam mencetuskan respon inflamasi, sehingga sebagian besar memiliki efek merusak, namun sebagian lagi memberikan efek yang menguntungkan (Ceulemans *et al.*, 2010)

2.7.1.1 Sel Glia

Mikroglia ialah sel-sel imunitas bawaan otak yang mewakili 5–20 % populasi glial, diaktifkan setelah stroke iskemik yang mengakibatkan perubahan morfologis dan fenotipik. Ciri khas utama mikroglia adalah sensitivitasnya terhadap perubahan. Mikroglia yang tidak aktif ditandai dengan soma sel kecil yang memiliki cabang-cabang panjang, keluar dari badan sel. Bila ada benda asing masuk, mikroglia berubah dari stadium pengawasan menjadi siaga untuk perbaikan dan proteksi, ditandai dengan bentuk amoeboid yang mirip dengan makrofag dan disebut makrofag “resident”. Dengan fagositosis, mikroglia akan membersihkan organisme asing. Namun, setelah iskemia, respon imun akan merubah sel ini menjadi destruktif dan dapat menimbulkan kerusakan sel. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Bagaimana mikroglia dapat teraktivasi pascastroke iskemik masih belum jelas. Mekanisme yang mungkin terjadi adalah pecahnya neuron yang nekrosis di pusat iskemik (ischemic core area) yang melepaskan isinya ke ruang ekstraseluler dan terjadi scavenging konten ini oleh mikroglia. ROS memainkan peran utama pada aktivasi dan proliferasi mikroglia. Penumbra

adalah area yang rentan terhadap aktivasi mikroglia, karena hal ini dapat menyebabkan kematian sel sekunder. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Makrofag resident dapat dideteksi dalam 2 jam pasca awitan iskemia, sedangkan makrofag dari darah tidak masuk ke dalam otak sebelum 10 jam. Pada 22-46 jam, baik makrofag resident maupun makrofag dari darah akan terdistribusi di seluruh lesi dan tetap terdeteksi hingga 1 minggu pasca awitan iskemia. Ekdahl dkk melaporkan peningkatan sel mikroglia yang teraktivasi hingga 16 minggu pada tikus, dua jam pasca oklusi arteri serebri media. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Mikroglia di area pusat iskemik dapat selamat dengan aliran darah yang rendah bila oklusi yang terjadi tidak lebih dari 90 menit. Namun, mikroglia/makrofag disekitar jaringan iskemik akan bermigrasi ke lesi iskemik dan berikatan dengan neuron (capping). Saat neuron ini akhirnya mati, capping ini menyebabkan pengenalan dini diikuti fagositosis dari neuron yang sekarat/mati tersebut secara cepat. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Pada kondisi teraktivasi, mikroglia akan menghasilkan mediator inflamasi dan sitotoksik seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, serta beberapa molekul sitotoksik lain seperti NO, ROS, dan prostanooid, yang berperan menimbulkan kerusakan dan kematian sel. Disisi lain, mikroglia adalah produsen utama TGF-1, menghasilkan molekul neutrofik seperti brain derived neurotrophic factor (BDNF), insuline-like growth factor (IGF-I), dan

beberapa growth factor lainnya, yang mendukung teori bahwa aktivasi mikroglia juga bersifat neuroprotektif. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Ada beberapa teori yang mendukung, yaitu : (1) mikroglia menghasilkan faktor neurotropik yang menstimulasi neurogenesis dan plastisitas (2) fagositosis neutrofil oleh mikroglia yang teraktivasi pada lesi mencegah pelepasan ekstra mediator toksik. Akhirnya, makrofag residen menyingkirkan debris nekrosis dan komponen lain yang merusak. Data ini menunjukkan bahwa aktivasi mikroglia dini akan menyebabkan kerusakan sedangkan aktivasi lambat dapat menguntungkan. Beberapa tipe dari mikroglia mungkin memiliki peran berbeda pada stroke iskemik, yang dapat meningkatkan atau menurunkan kemampuan sel neuron untuk bertahan hidup pasca iskemik. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Astrosit akan berproliferasi dan mengalami diferensiasi (astrogliosis) pascastroke, yang berkaitan dengan peningkatan produksi glial fibrillary acidic protein (GFAP). Pasca awitan iskemik, astrogliosis dapat berpotensi merusak akibat sekresi faktor-faktor inflamasi, seperti sitokin, kemokin dan NO. Respon astrosit masif dimulai pada area pusat iskemik dalam 4 jam pasca iskemik, dan dapat diamati hingga 28 hari pasca awitan stroke. Oklusi selama 10 menit dapat mengakibatkan astrogliosis hanya dalam 1 hari, dengan puncak aktivitas 4 hari pasca awitan. Astrosit mensuplai energi ke neuron, menghasilkan precursor neurotransmitter, membentuk pertahanan antioksidatif dan mensekresi faktor neuroprotektif dan neurogenik. Bentuk kaki dasarnya bersamaan dengan sel endotel, dan SDO

berperan menjaga homeostasis ionik. Aktivasi astrosit mengarah pada produksi mediator inflamasi dan molekul sitotoksik (ROS, Protease, NOS, dll). Mediator inflamasi tersebut mengekspresikan kadar tinggi dari kemokin, dan reseptornya. Jaringan parut glia akan menggantikan jaringan otak yang rusak yang bisa bersifat neurotoksik ataupun neuroprotektif. Di sisi lain, barrier ini akan menghalangi pertumbuhan aksonal dan reinervasi, hingga bisa memperlambat pemulihan. Tetapi, barrier ini juga akan memisahkan jaringan yang rusak dari yang masih baik. (Kaya *et al.*, 2019)

2.7.1.2 Sel Endotel Dan Sawar Darah Otak.

Sawar darah otak (SDO) terdiri dari struktur sel endotel dengan tightjunction, yang berbeda dengan endotel perifer, diikuti oleh lamina basal, yang merupakan perluasan dari matriks ekstraseluler dan akhirnya prosesus end-feet astrosit. Koneksi ini dimediasi oleh integrin. SDO dibutuhkan untuk menjaga lingkungan mikro ekstraseluler yang rapuh melalui 2 fungsi. Pertama, SDO melindungi neuron yang sensitif dari kontak dengan protease plasma teraktivasi yang berpotensi toksik, kedua, SDO memastikan suplai nutrisi dengan sistem transport spesifik. (Kaya *et al.*, 2019)

Setelah iskemia, terjadi perubahan kecil atau dinamis dari permeabilitas SDO, bersifat sementara atau permanen, tergantung dari beratnya cedera. Bila perubahan permeabilitas tersebut bersifat permanen, ditandai dengan pembengkakan endotel, terlepasnya astrosit dan pecahnya pembuluh darah pada area iskemik. Sedangkan gangguan SDO sementara

menunjukkan hiperpermeabilitas endotel terhadap molekul makro pada area sekitar infark. Gangguan SDO sementara menunjukkan pola bifasik, dengan peningkatan awal 2-3 jam pasca awitan, dan berikutnya terjadi 24-48 jam pasca reperfusi, mengarah pada terjadinya edema vasogenik dan peningkatan tekanan intrakranial. Lebih lanjut, akan menstimulasi produksi sitokin dan molekul adesi. Gangguan ini berlangsung cepat namun merubah susunan molekular antara astrosit dan matriks mikrovaskular ekstraseluler secara signifikan, yang akan merubah efek umpan balik pada neuron yang mereka suplai dan lindungi. (Kaya *et al.*, 2019)

2.7.1.3 Leukosit (*White Blood Cell* / WBC)

Sel darah putih merupakan salah satu bagian dari susunan sel darah manusia yang memiliki peranan utama dalam hal sistem imunitas atau dan penyakit yang ikut masuk ke dalam aliran darah manusia. Sel darah putih atau yang juga dapat disebut dengan leukosit. Leukosit dibagi menjadi lima jenis tipe berdasarkan bentuk morfologinya yaitu basofil, eosinofil, neutrofil, limfosit dan monosit. Masing-masing jenis sel darah putih ini memiliki ciri khas dan fungsi yang berbeda. (Khasanah, Harjoko, 2016)

Leukosit adalah sistem pertahanan tubuh terhadap benda-benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Sel-sel leukosit dibentuk dalam sumsum tulang dan jaringan limfe (limfosit). Leukosit dibagi atas 2 (dua) kelompok yaitu granulosit (neutrofil, eosinofil dan basofil) dan non granulosit (monosit dan limfosit). Leukosit hidup selama 4-5 hari, 50-70% dari leukosit adalah neutrofil. (Khasanah, Harjoko, 2016)

Leukosit adalah sel darah yang mengandung inti, disebut juga sel darah putih. Rata-rata jumlah leukosit dalam darah manusia normal adalah 5000-9000/mm³, bila jumlahnya lebih dari 10.000/mm³, keadaan ini disebut leukositosis, bila kurang dari 5000/mm³ disebut leukopenia. Leukosit terdiri dari dua golongan utama, yaitu agranular dan granular. Leukosit agranular mempunyai sitoplasma yang tampak homogen, dan intinya berbentuk bulat atau berbentuk ginjal. Leukosit granular mengandung granula spesifik (yang dalam keadaan hidup berupa tetesan setengah cair) dalam sitoplasmanya dan mempunyai inti yang memperlihatkan banyak variasi dalam bentuknya. (Khasanah, Harjoko, 2016)

Jumlah leukosit pada bayi baru lahir antara 9.000–30.000 per mikroliter (mcL) darah. Rentang jumlah leukosit normal ini akan berubah seiring dengan bertambahnya usia hingga hanya menjadi 5.000–10.000 mcL saat dewasa. (Adrian, 2020)

Pada orang dewasa, jumlah sel darah putih atau leukosit dikatakan tinggi apabila mencapai lebih dari 11.000 mcL. Sel darah putih atau leukosit terdiri dari lima jenis, yaitu neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil. Bila dihitung berdasarkan persentase, leukosit disebut normal jika terdiri dari 40–60% neutrofil, 20–40% limfosit, 2–8% monosit, 1–4% eosinofil, dan 0,5%–1% basofil. Namun, terkadang jumlah leukosit tersebut dapat meningkat. (Adrian, 2020)

2.7.1.4 Neutrofil

Neutrofil akan meningkat (neutrofilia) sebagai respon terhadap inflamasi atau infeksi. Neutrofil dapat memusnahkan parasit-parasit yang masuk ke dalam tubuh, dan dapat pula mencegah reaksi lokal terhadap alergi agar tidak menyebar ke seluruh tubuh. (Kaya *et al.*, 2019)

Neutrofil menginvasi jaringan iskemik terlebih dahulu, diikuti dengan monosit. Lima jam pasca reperfusi, neutrofil sudah didapatkan pada jaringan yang rusak. Pada model oklusi arteri serebri media yang permanen, kadar neutrofil mencapai puncak dalam 8-12 jam pasca awitan. Karena adanya peningkatan molekul adhesi setelah stroke, neutrofil mengalami perubahan (modifikasi pada sitoskeleton seluler) dan bermigrasi melalui endotel pembuluh darah (diapedesis). (Kaya *et al.*, 2019)

Setelah proses ini, kemokin akan menarik neutrofil ke jaringan iskemik melalui perbedaan konsentrasi (kemotaksis). Setelah ada disana,

neutrofil berperan dalam cedera sekunder pada jaringan yang masih viable dengan melepaskan sitokin pro inflamasi dan produk sitotoksik lainnya (protease, ROS dan MMP). Pelepasan enzim proteolitik ini merusak endotel membran sel dan lamina basal, meningkatkan permeabilitas sawar darah otak dan berperan pada edema pasca iskemik . (Ceulemans *et al.*, 2010)

Aktivasi neutrofil dapat merubah vasoreaktivitas serebri. Lebih lanjut, melalui perlekatannya dengan dinding pembuluh darah, neutrofil dapat menyebabkan obstruksi pada pembuluh darah mikro, dikenal dengan fenomena *no-reflow*. (Jayaraj *et al.*, 2019)

Dengan menghambat infiltrasi neutrofil, jelas memperbaiki luaran, namun hanya bersifat sementara. Empat hingga enam jam pasca invasi neutrofil, monosit melekat pada dinding pembuluh darah dan bermigrasi ke jaringan iskemik, dengan puncak aktivitas 3-7 hari pasca awitan iskemik. Monosit ini akan menggantikan neutrofil. Saat teraktivasi, monosit akan bertransformasi menjadi makrofag dari darah. Makrofag membentuk anion superoksida, mensekresi sitokin proinflamasi, dan menghasilkan lingkungan protrombosis. Tetapi selain itu, makrofag juga berperan dalam fagositosis untuk membuang debris sel nekrotik dan neutrofil. (Anrather and Iadecola, 2016)

2.7.2 Mediator Inflamasi

2.7.2.1 Sitokin

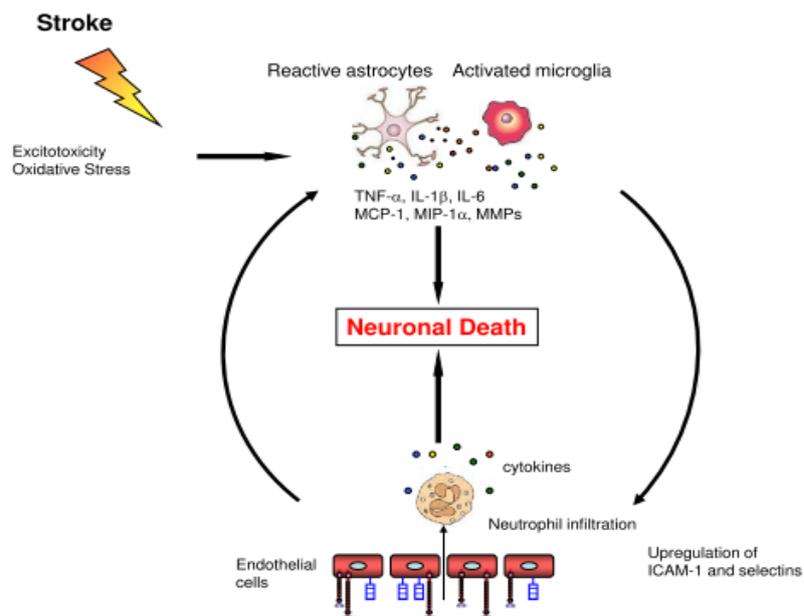
Sitokin adalah sekelompok glikoprotein kecil yang dihasilkan sebagai respon terhadap antigen dan dideskripsikan sebagai mediator untuk mengatur sistem imun innate dan adaptif. Sitokin adalah protein sistem imun yang merupakan modifier respon biologis. Sitokin mengkoordinasi interaksi sistem imun antibodi dan sel T serta meningkatkan reaktivitas imun. Sitokin meliputi monokin (disintesa oleh makrofag) dan limfokin (dihasilkan oleh sel T yang teraktivasi dan sel NK). Monokin meliputi IL-1, TNF, IFN- α dan β , dan colony stimulating factor. Limfokin meliputi IL-2 hingga 6, γ -interferon, granulocyte- macrophage colony-stimulating factor, dan limfotoksin. Sel endotel, fibroblas dan sel selektif lainnya juga dapat menghasilkan sitokin. (Jayaraj *et al.*, 2019)

Produksi sitokin meningkat pada otak pada berbagai penyakit, termasuk stroke. Pada otak, sitokin diekspresikan tidak hanya pada sel sistem imun, tetapi juga dihasilkan oleh sel yang terdapat pada otak seperti neuron dan glia. Sebagai tambahan, telah diketahui bahwa sitokin dari perifer juga berperan dalam inflamasi otak. Kemudian, fagosit mononuklear perifer, limfosit T, sel NK, dan leukosit polimorfonuklear menghasilkan dan mensekresi sitokin dan mungkin berperan dalam inflamasi pada sistem saraf pusat (SSP). (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

Sitokin yang paling banyak diteliti terkait perannya dalam proses inflamasi pada stroke iskemik akut adalah tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL), IL-1 β , IL-6, IL-20, IL-10 dan transforming growth factor (TGF)- β . Interleukin 1 β (IL-1 β) dan TNF- α lebih banyak berperan pada perburukan akibat cedera otak iskemik, sedangkan TGF- β dan IL-10 bersifat neuroprotektif. Peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan rendahnya antiinflamasi IL-10 terkait dengan besarnya luas infark dan luaran yang lebih buruk. Peningkatan ekspresi IL-1 β mRNA didapatkan dalam 15-30 menit pertama setelah oklusi arteri serebri media permanen dan peningkatan ekspresi protein IL-1 β muncul dalam beberapa jam kemudian dan tetap tinggi hingga 4 hari. Ada beberapa penelitian yang mengkorelasikan antara peningkatan level IL-1 β pasca iskemia dengan perburukan derajat beratnya infark. (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009) Amasaki dkk menunjukkan injeksi intraventrikular dari rekombinan IL-1 β setelah oklusi arteri serebri media meningkatkan terjadinya volume dan ukuran edema otak, dan influs neutrofil. Selain itu, tikus dengan defisiensi IL-1 β mengalami infark yang lebih kecil dibanding dengan tikus wild-type. Tingginya kadar IL-1 β dalam sirkulasi meningkatkan sirkulasi IL-6, sitokin lain yang diketahui meningkat produksinya dalam kondisi iskemia otak. Kadar IL-6 dalam serum berkaitan dengan volume infark otak dan merupakan prediktor kuat penurunan defisit neurologis dini. Di lain pihak, Clark dkk mengatakan bahwa ukuran infark dan fungsi neurologis tidak berbeda pada binatang dengan defisiensi IL-6 setelah iskemia SSP sementara. Hal ini menunjukkan bahwa IL-6 tidak

memiliki efek langsung pada cedera iskemik akut. (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

IL-20 terinduksi saat IL-1 β memodulasi jalur P38 mitogen-activated protein kinases (p38MAP K) dan NF- κ B. IL-20 akan menginduksi produksi IL-6. Inhibisi IL-20 dengan mAb spesifik secara signifikan menurunkan iskemik infark otak pada tikus yang mengalami oklusi arteri serebri media.



Gambar 1. Respon inflamasi pasca iskemik. eksitotoxicity dan stres oksidatif yang disebabkan oleh iskemik ini mengaktifkan mikroglia dan astrosit yang bereaksi dengan mensekresi sitokin, kemokin dan matriks metaloprotease (MMP). Mediator inflamasi ini mengarah pada up-regulasi sel molekul adesi, menyebabkan sel inflamasi dari darah, terutama neutrofil, menginfiltrasi area otak yang iskemik. Neutrofil sendiri akan mensekresi sitokin yang kemudian akan mengaktifasi sel glia. Proses ini berakibat kematian sel neuronal dan meningkatkan kerusakan pada otak yang iskemik. (15)

Beberapa pendekatan sedang diteliti untuk mengatur IL-1 pada stroke. IL-1 bekerja melalui reseptor membran (IL-1R), yang dapat diblok dengan antagonis reseptor (IL-1RA). Pada uji klinis random untuk stroke akut, IL-1RA yang dapat menyebrangi SDO aman digunakan dan sepertinya memberikan keuntungan, terutama untuk pasien dengan infark kortikal. (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

IL-10 adalah sitokin antiinflamasi yang beraksi dengan menghambat IL-1 dan TNF- α dan dengan menekan ekspresi dan aktivasi reseptor sitokin. Sebagai akibatnya, IL-10 dapat bersifat neuroproteksi pada stroke iskemik akut. (Jayaraj *et al.*, 2019)

Pemberian IL-10 secara sentral ataupun sistemik pada tikus yang dibuat mengalami oklusi arteri serebri media, secara signifikan menurunkan ukuran infark dalam 30 menit hingga 3 jam pasca oklusi arteri. Pada stroke iskemik akut, ditemukan peningkatan konsentrasi IL-10 pada cairan serebrospinal (CSS). Lebih lanjut, pasien dengan kadar IL-10 plasma yang rendah (<6 pg/mL) dalam 1 jam pertama pascastroke memiliki risiko 3 kali lebih besar untuk mengalami perburukan defisit neurologis dalam 48 jam pascastroke. IL-10 juga memediasi penurunan ukuran infark dengan sel Tregulator (Ceulemans *et al.*, 2010)

2.7.2.2 Kemokin

Kemokin, misalnya monosit chemoattractant protein 1 (MCP-1), adalah kelas dari sitokin yang memandu migrasi sel inflamasi dari darah, seperti neutrofil dan makrofag menuju sumber kemokin. Akibatnya, kemokin memerankan peran penting pada komunikasi seluler dan rekrutmen sel inflamasi (Deb dkk, 2010). Ekspresi kemokin seperti MCP-1, makrofag inflammatory protein-1 (MIP-1) dan fractaline pasca iskemia fokal dianggap memiliki efek buruk dengan meningkatkan infiltrasi leukosit. Berbagai variasi kemokin telah ditemukan pada model iskemia pada binatang dan inhibisi atau defisiensi dari kemokin ini terkait dengan penurunan cedera otak.(Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

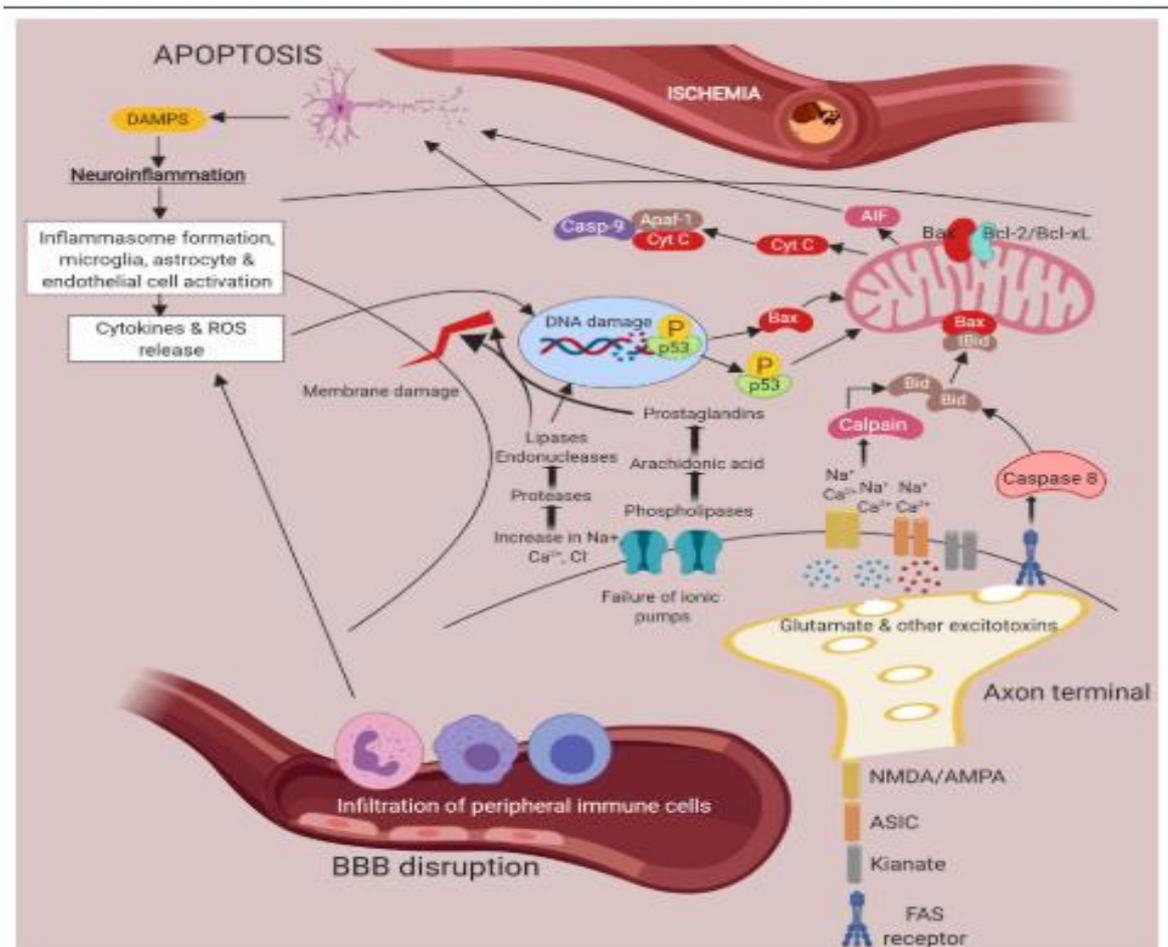
2.7.2.3 Molekul adesi seluler

Ada makin banyak bukti bahwa molekul adesi seluler (CAMs) mempunyai peran penting pada patofisiologi stroke iskemik akut. CAMs dihasilkan lebih banyak pada hari pertama pascastroke oleh berbagai sitokin dan bertanggung jawab untuk perlengketan dan migrasi leukosit. Leukosit menggelinding pada permukaan endotel lalu melekat pada sel endotel. Hubungan antara leukosit dan endotel vaskular dimediasi oleh tiga kelompok utama dari CAMs, yaitu: selektin, superfamily gen imunoglobulin, dan integrin. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Selektin, terutama selektin-E dan -P diproduksi lebih banyak dan memediasi pergerakan dan pengerahan leukosit pada stadium awal iskemia. Diantara kelompok imunoglobulin, yang paling banyak dipelajari pada iskemia serebral adalah intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) dan vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1). Dalam beberapa jam pascastroke, ekspresi ICAM-1 meningkat akibat stimulasi dari sitokin. Pasien dengan stroke iskemik akut memiliki soluble ICAM-1 (sICAM-1) lebih tinggi dibandingkan pasien dengan penyakit kardiovaskuler. Selain itu, kadar sICAM-1 secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan yang selamat. Tingginya kadar sICAM-1 pada saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan kematian dini pada pasien stroke usia pertengahan yang menunjukkan peran patogen proses inflamasi pada evolusi stroke iskemik. (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

Sejumlah penelitian menggunakan binatang menunjukkan bahwa setelah iskemia fokal sementara dan permanen, terjadi peningkatan CAMs, terutama ICAM-1, selektin-E dan -P, sebelum invasi neutrofil ke otak. (Ceulemans *et al.*, 2010)

Ada banyak bukti pada model penelitian binatang dengan oklusi arteri serebri media bahwa ekspresi CAMs terkait dengan ukuran infark otak, yang dapat serupa dengan terapi menggunakan anti-CAM antibodi. Inhibisi, aktivasi, dan infiltrasi leukosit pada jaringan serebri yang iskemik merupakan hal penting dalam penelitian neuroproteksi. Sejauh ini terapi anti-CAM belum berhasil pada pasien dengan stroke iskemik. Namun, penelitian translasional lanjut pada terapi target CAMs, untuk memberikan terapi antiinflamasi yang efisien, masih terus berjalan. (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)



Gambar 2. Mekanisme apoptosis sel pada stroke iskemik

2.7.2.4 Matriks Metalloproteinase (MMPs)

MMP adalah kelompok enzim proteolitik yang bertanggung jawab atas remodelling matriks ekstraselluler dan dapat mendegradasi semua unsur pokoknya. Ekspresi MMPs pada otak dewasa sangat rendah untuk dapat dideteksi, namun banyak MMP meningkat produksinya pada otak sebagai respon terhadap injuri. Neuron, astrosit, mikroglia dan sel endotel diketahui mengekspresikan MMPs setelah injuri. Stroke terkait dengan disrupsi bifasik dari SDO yang menyebabkan edema vasogenik dan perdarahan, penelitian eksperimental telah menunjukkan adanya kerusakan pada SDO akibat aktivasi dan ekspresi dari MMPs (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

MMP-2 dan MMP-9 terlibat dalam iskemia serebral. Peningkatan kadar MMP-9 ditemukan dalam jaringan otak dan serum pasien dengan stroke iskemik akut dan pada model binatang dengan stroke, yang dimulai dari 12 jam pasca oklusi arteri serebri media permanen (Jayaraj *et al.*, 2019)

MMP-9 biasanya tidak ada dan merupakan MMP mayor yang terkait dengan proses inflamasi neuron. Inhibisi dini dari MMP-9 (hari pertama) dapat menurunkan infark pada hari ke 14. Namun, keuntungan ini tidak didapatkan bila terapi ditunda hingga hari ketiga dan stroke akan mengalami eksaserbasi bila terapi ditunda hingga hari ketujuh. Penelitian ini semua menunjukkan bahwa inhibisi MMP dapat menguntungkan dalam luaran stroke namun efeknya tergantung dari waktu pemberian terapi terkait dengan stadium kerusakan otak. (Jayaraj *et al.*, 2019)

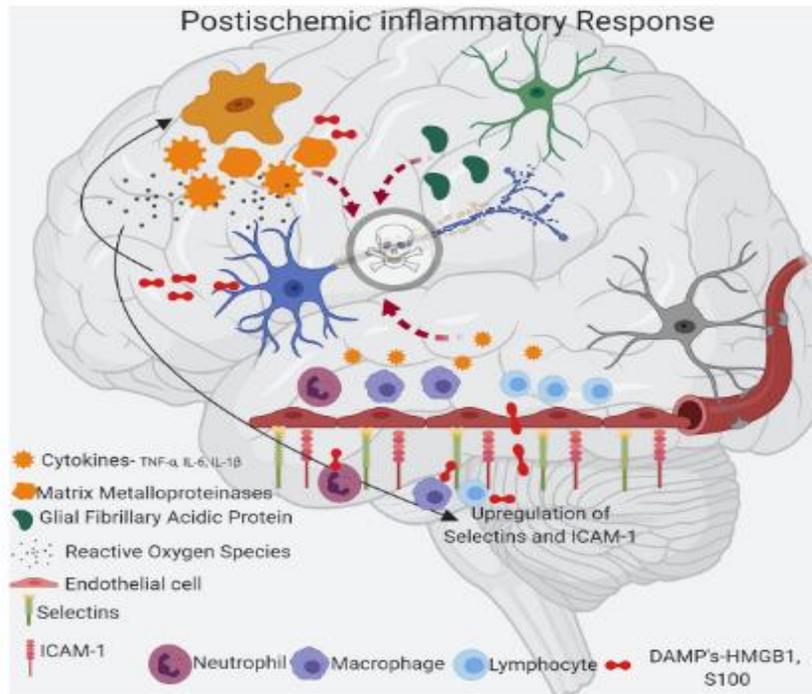
2.7.2.5 High Mobility Group Box Protein Family Matriks (HMGB)

Beberapa DAMP-s seperti asam nukleat, Protein Adenosin Tripospat (ATP), dan HMGB telah ditemukan berkontribusi pada respons peradangan dalam stroke. HMGB adalah protein pengikat DNA yang banyak sebagai pemicu neuroinflamasi. Struktur yang unik pada HMGB membantu mengikat protein DNA intraseluler untuk memediasi perbaikan DNA dan mengadakan transkripsi. HMGB mempromosi induksi iNOS, COX-2, IL-1 β , dan TNF- α dan juga meningkatkan excitotoxic yang sama dengan kematian sel pada stroke iskemik. (Jayaraj *et al.*, 2019)

2.7.2.6 Excitotoxicity

Stroke iskemik menyebabkan deplesi ATP dan fosfokreatin menghasilkan excitatory asam amino yang berkembang menjadi kerusakan saraf excitatory yang disebut excitotoxicity.

Akumulasi ion potassium dan asidosis menyebabkan gangguan elektrolit. Peningkatan K⁺ menghasilkan pelepasan glutamate yang menstimulasi saluran Na/Ca juga *N-methyl-D-aspartate* (NMDAR) sehingga menyebabkan edema sel. Glutamat ekstraseluler juga mengaktivasi α -*amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) dimana hal ini akan menghasilkan kematian sel. (Jayaraj *et al.*, 2019)



Gambar 3. Respon inflamasi post iskemik.. Iskemik awak berkembang menjadi peningkatan stress oksidatif dan excitotoxicity yang menyebabkan aktivasi mikroglia dan astrosit menghasilkan sekresi sitokines, MMP, and GFAP. Faktor proinflamasi ini menyebabkan pengeluaran molekul adhesi sel seperti ICAM-1 dan selectins pada sel endothelial menyebabkan pengeluaran sel inflamasi seperti makrofag, dan limfosit ke daerah iskemik, sementara danger-associated molecular patterns (DAMPs) dikeluarkan oleh sel neuron yang mati yang mengaktivasi mikroglia dan sistem imun perifer (neutrophil, makrofag, and limfosit) menghasilkan produksi faktor proinflamasi yang dapat berkembang menjadi kematian sel saraf dan kerusakan otak. (Jayaraj *et al.*, 2019)

2.7.3 Spektrum Subtipe Limfosit

Limfosit adalah sel utama pada respon imun innate dan adaptif. Limfosit B (sel B) bertanggung jawab pada respon imun humoral, ditandai dengan produksi antibodi yang menyerang dan menetralkan antigen spesifik. Limfosit T (sel T) terlibat dalam imunitas seluler, dimana antigen ditekan oleh mekanisme seluler sitotoksik. Sel T dapat mengekspresikan glikoprotein CD4 atau CD8 pada permukaannya, suatu ciri khas yang akan menentukan fungsinya. (Anrather and Iadecola, 2016)

2.7.3.1 Antigen Presenting Cell (APC)

Pusat dari imunitas adaptif adalah presentasi antigen, yang dilakukan oleh APC, terutama sel dendritik dan makrofag. APC berpatroli di lingkungannya dan bila ia mengenali antigen asing, misalnya sebuah protein, antigen itu akan didegradasi menjadi peptida, beberapa kemudian diwakili oleh molekul MHC kelas II dan ditampilkan pada permukaan APC. Kompleks antigen-MHC class II dikenali oleh T-cell receptor (TCR) dari CD4+sel T, dan interaksi ini bila disertai ko-stimulasi molekul dalam APC (B7-1, B7-2) dan sel T (CD28), akan menghasilkan aktivasi sel T. TCR meliputi baik rantai γ - δ ataupun α - β , protein serupa imunoglobulin. Setelah presentasi antigen, sel T CD4+ mengalami ekspansi klonal pada organ limfoid, proses ini dicetuskan oleh produksi autokrin dari IL-2. (Anrather and Iadecola, 2016)

2.7.3.2 Sel T helper

Dengan beberapa pengecualian, sel T CD4⁺ menjadi sel T helper (Th), disebut demikian sebab sel ini tidak memiliki fungsi sitotoksik, tetapi berperan sebagai “pembantu” dengan mengkoordinasi dan memodulasi respon imun. Sel Th meliputi sel efektor dan regulator. Tergantung dari sinyal molekuler yang terjadi di lingkungannya, subpopulasi sel Th yang berbeda-beda dapat terbentuk, masing-masing memiliki ciri produksi sitokin yang spesifik (Anrather and Iadecola, 2016)

Sel efektor Th tipe 1 (Th1) mensekresi IFN γ dan TNF dan pembentukannya dicetuskan oleh IL-12 melalui transkripsi faktor t-bet. Sel Th1 merangsang imunitas innate dan respon imun terinduksi sel T yang mengarah pada sitotoksitas. (Anrather and Iadecola, 2016)

Sel Th2 mensekresikan IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 dan merangsang imunitas humoral, imunitas mukosal dan respon langsung melawan patogen ekstrasel. IL-4 merangsang pembentukan sel Th2, yang diatur dengan faktor transkripsi GATA binding protein 3 (GATA-3). Sel Th17 mensekresikan IL-17 dan pembentukannya diatur oleh TGF β dan IL 6, serta melibatkan transkripsi faktor ROR γ t. Sel Th17 berpartisipasi pada autoimunitas, namun belum dapat dibuktikan berimplikasi pada kerusakan otak iskemik. (Anrather and Iadecola, 2016)

Sel T regulator (Treg/ CD4+CD25+) merupakan sel T supresor yang dapat muncul secara alami atau dapat terbentuk dari subtipe Th lain dengan adanya TGF- β . Pembentukan Treg membutuhkan transkripsi faktor FoxP3. Tidak seperti sel Th lain, Treg menginduksi imunosupresan dengan menghasilkan IL-10 dan TGF- β . Sehingga, Treg penting untuk mengatur keseimbangan sistem imun dengan mengimbangi efek destruktif dari inflamasi yang berlebihan dan mungkin memainkan peran protektif pada iskemia serebral.(Anrather and Iadecola, 2016)

2.7.3.3 Sel T Sitotoksik

Berbeda dengan sel T CD4+, sel T CD8+ adalah sitotoksik. Ekspresi TCR dari sel T CD8 mengikat antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I dan tampak pada masing-masing sel. Setelah terjadi ekspansi klonal, sel T CD8+ yang teraktivasi berpatroli pada lingkungan internal untuk mencari sel somatik yang mengeskpresikan antigen yang sudah mensensitisasi sel T tersebut. Sel T sitotoksik membunuh sel somatik dengan meningkatkan permeabilitas membran dengan perforin dan menginduksi apoptosis melalui aktivasi kaspase granzyme- induce atau jalur ligand Fas. (Jayaraj *et al.*, 2019)

Sel limfositik dengan fungsi sitotoksik juga termasuk sel Natural killer (NK) dan Natural killer T cell (NKT). Sel NK kekurangan TCR dan karenanya, tidak membutuhkan presentasi antigen untuk mengaktivasi dan menyebabkan sitotoksitas, yang dipicu oleh interferon atau sitokin. Sel NKT memiliki TCR yang sederhana, yang mengenali glikolipid sel, juga mengekspresikan glikoprotein CD serupa MHC class I. Efek sitotoksik sel NKT adalah dengan melepaskan $\text{IFN}\gamma$, IL-2 dan TNF dalam jumlah besar. (Anrather and Iadecola, 2016)

2.7.3.4 Sel $\text{T}\gamma\delta$

Sel ini adalah bagian dari limfosit efektor dimana TCR yang memiliki rantai $\gamma\delta$ dan terutama terdapat di membran mukosa. Seperti NKT, sel ini mengenali antigen nonpeptida dan beraksi pada sinyal bahaya yang dihasilkan oleh sel yang stres. Sel $\gamma\delta$ dapat berkembang menjadi beberapa fungsi berbeda tergantung pada konteks dimana ia berperan, bervariasi dari sitolisis, hingga presentasi antigen, imunoregulasi dan produksi faktor pertumbuhan. Pada iskemia serebral, sel $\gamma\delta$ berperan dalam sitotoksitas dan imunomodulasi protektif. (Anrather and Iadecola, 2016)

2.7.3.5 Peran Limfosit T regulator dalam Terapi Stroke Iskemik

Sekarang ini, limfosit T regulator (Treg) menunjukkan peran penting dalam proteksi sel pada tikus dengan stroke. Sel Treg thymus-derived $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}$ memainkan peran penting dalam mengendalikan respon imun pada kondisi fisiologis dan pada berbagai penyakit sistemik serta inflamasi SSP. Treg umumnya dihasilkan oleh sel dendritik atau antigen-

presenting cell yang mengekspresikan mediator immunosupresif indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), enzim pertama pada jalur kynurenin, yang memecah dan merubah triptofan menjadi kynurenin (Jayaraj *et al.*, 2019)

Interferon- γ dan TNF- α yang keduanya meningkat kadarnya pada cedera otak iskemik menginduksi IDO dalam respon terhadap aktivasi imun kronis, kemungkinan dalam mikroglia. Tikus dengan stroke tanpa sel Treg yang berfungsi dalam darahnya memiliki kerusakan otak lebih luas dan disabilitas lebih berat dibanding tikus dengan sel Treg yang berfungsi normal. (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

Sel Treg melindungi sel dengan menekan dampak buruk dari sistem imun dan dapat mencegah penyakit autoimun. IL-10 adalah sitokin yang dihasilkan oleh sel Treg dan sepertinya memiliki peran penting pada stroke. Tikus dengan sel Treg yang tidak berfungsi disuntik dengan IL-10 pada hari pertama pascastroke terbukti memiliki kerusakan otak lebih sedikit dibandingkan dengan tikus yang tidak mendapat suntikan IL-10. Sebaliknya, transfer genetik sel Treg yang dimodifikasi tidak mampu menghasilkan IL-10 tidak mampu memberikan efek proteksi. Sel Treg menghasilkan IL-10 yang diinduksi oleh IDO, menunjukkan bahwa IL-10 dapat berperan dengan modulasi produksi IDO. (Lakhan, Kirchgessner and Hofer, 2009)

Depleksi sel Treg meningkatkan kerusakan otak yang tertunda dan penurunan luaran fungsional. Tidak adanya sel Treg menambah aktivasi pasca iskemik dari sel inflamasi yang berasal dari otak atau yang mengalami

invasi ke otak termasuk mikroglia dan sel T, yang merupakan sumber utama IFN- γ dan TNF- α . Sel Treg mencegah infark sekunder dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan dan dengan memodulasi invasi dan atau aktivasi limfosit dan mikroglia pada otak yang iskemik. Liesz dkk menemukan bahwa sel Treg mengantagonis peningkatan produksi IFN- γ dan TNF- α yang merangsang kerusakan otak akibat inflamasi yang tertunda, dan bahwa sel Treg menyebabkan sekresi IL-10, yang merupakan mediator utama dengan efek neuroprotektif melalui supresi produksi sitokin proinflamasi. IL-10 dapat menurunkan ukuran infark pada tikus normal dan mencegah penambahan lesi setelah deplesi sel Treg. (Jayaraj *et al.*, 2019)

2.8 Respon Inflamasi Pada Stroke Hemoragik

2.8.1 Respon Inflamasi Pada Subdural Hemoragik (SAH)

Respon inflamasi sistemik terkait stroke dan disregulasi kekebalan memainkan peran penting dalam cedera otak, pemulihan, dan hasil stroke. Dua fenomena utama dalam disregulasi imun perifer terkait stroke adalah inflamasi sistemik dan immunosupresi pasca stroke. Ada bukti yang muncul yang menunjukkan bahwa limpa berkontraksi setelah stroke, mengaktifkan respons imun perifer dan hal ini selanjutnya dapat meningkatkan cedera otak. Dampak dari sindrom respon inflamasi sistemik klinis (SIRS) yaitu inflamasi dan imun, interaksi otak-limpa, dan mediator seluler dari respon imun perifer terhadap ICH dan SAH termasuk sel T regulasi (Tregs). (Saand *et al.*, 2019)

Mediator peradangan pada SAH yaitu MMP-9, TNF- α dan IL-6. Peningkatan MMP-9 dan TNF- α terkait dengan risiko hasil yang lebih buruk

dalam tiga bulan pasca serangan. IL-6 darah meningkat setelah serangan pasca SAH. Kadar serum IL-6 yang tinggi dikaitkan dengan tingkat keparahan/keburukan yang tinggi, usia yang lebih tua, dan adanya hematoma intraventrikular dan intraserebral, peningkatan kadar MMP-9, serta vasospasme serebral. Namun, hubungan antara IL-6 dan vasospasme dan hasil yang buruk tidak konsisten di semua studi, dengan beberapa penelitian melaporkan hubungan positif antara IL-6 tinggi dan hasil keluaran yang buruk. (Saand *et al.*, 2019)

Gelsolin tipe plasma (pGSN) diaktivasi oleh MMP-9 dan memiliki efek anti inflamasi. Pasien SAH memiliki kadar pGSN darah yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. pGSN plasma yang lebih rendah merupakan prediktor independen dengan hasil yang buruk dan kematian setelah enam bulan. (Saand *et al.*, 2019)

Mediator IL-10 tampaknya meningkat pasca SAH dan dikaitkan dengan cedera otak dan peningkatan risiko pneumonia pada SAH. Penanda inflamasi non-spesifik lain ditemukan meningkat di SAH adalah molekul adhesi antar sel yang larut-1 (sICAM1). (Jayaraj *et al.*, 2019)

Mediator molekuler dari fungsi endotel seperti Faktor von Willbrand (vWF), ADAMTS13 (disintegrin dan metaloproteinase dengan tipe trombospondin 1) dan juga dimethylarginine asimetris (ADMA) tampaknya penting dalam peradangan terkait SAH. ADAMTS13, sebuah metaloproteinase yang membelah vWF, secara signifikan lebih rendah pada SAH dibandingkan dengan kontrol. Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

dapat menyebabkan vasokonstriksi dengan mengurangi produksi oksida nitrat dan mempotensiasi disfungsi endotel dan peradangan. Studi terbaru menunjukkan bahwa ADMA plasma lebih tinggi dikaitkan dengan keparahan klinis SAH. (Jayaraj *et al.*, 2019)

2.8.2 Respon Inflamasi Pada Intracerebral Hemoragik (ICH)

Beberapa mediator yang terkait dengan komplikasi dan hasil SAH juga menunjukkan hubungan yang serupa dengan ICH. Mirip dengan SAH, peningkatan kadar MMP-9 darah di ICH tampak merusak dan terkait dengan ekspansi hematoma ICH. Sebuah studi prospektif pasien ICH hipertensi menemukan serum TNF- α dan IL-11. (Jayaraj *et al.*, 2019)

Mirip pada pasien SAH, peningkatan kadar plasma TLR-2, TLR-4, DNA inti, dan HMGB-1 menunjukkan hubungan tumor ICH yang lebih buruk. Secara khusus, TLR-2 dan TLR-4 darah yang tinggi berhubungan dengan volume lesi ICH sisa yang lebih besar. Pada tiga bulan dan dengan hasil klinis ICH yang lebih buruk, menunjukkan bahwa mediator inflamasi ini mungkin memiliki dampak potensial pada pemulihan dan perbaikan pasca ICH. Kadar DNA inti plasma yang lebih tinggi pada pasien ICH berkorelasi dengan ukuran keparahan klinis awal seperti GCS yang lebih buruk dan volume ICH yang lebih tinggi pada presentasi dan prediksi hasil ICH yang buruk. Kadar HMGB-1 plasma meningkat secara signifikan di ICH dan berkorelasi positif dengan tingkat sitokin proinflamasi termasuk IL-6 dan TNF- α . Kadar HMGB-1 plasma yang lebih tinggi dikaitkan dengan NIHSS

awal yang lebih buruk dan hasil yang lebih buruk di ICH. (Jayaraj *et al.*, 2019)

Hepcidin, reaktan fase akut dan pengatur zat besi kunci meningkat setelah ICH dan terkait dengan hasil tiga bulan yang buruk. Peningkatan serum ferritin, protein respon fase akut yang mengatur penyimpanan zat besi, juga terkait dengan hasil yang buruk pada pasien ICH. Ada beberapa data yang menunjukkan bahwa perubahan terkait ICH dalam serum hepcidin dan ferritin dapat memediasi anemia pasca-ICH dan dengan demikian berdampak pada penyakit secara keseluruhan. (Saand *et al.*, 2019)

2.9 Neutrofil-Lymphocyte Ratio (NLR)

NLR adalah pemeriksaan yang murah, mudah, dan dapat digunakan sebagai marker pada stroke akut. Neutrofil dan limfositemia yang terjadi sebagai respon inflamasi akut tersebut menjadi dasar pengukuran rasio neutrofil dengan limfosit. (Deşer *et al.*, 2019)

Neutrofil adalah sel leukosit yang paling banyak beredar di dalam tubuh. Sekitar 50%-70% sel leukosit yang beredar di dalam tubuh adalah neutrofil. Neutrofil adalah pertahanan tubuh pertama pada patogen dan biasanya neutrofil akan melakukan fagositosis untuk memusnahkan patogen tersebut. (Deşer *et al.*, 2019)

Neutrofil meningkat dalam beberapa jam pertama onset stroke dengan jumlah yang berkaitan dengan derajat keparahan stroke. Neutrofil yang terakumulasi dalam pembuluh darah otak dalam beberapa jam dapat menyumbat pembuluh darah serebrovaskular, menghambat perfusi

mikrovaskular, dan berkontribusi terhadap perluasan infark pada TIA. (Ummah, Belladonna and Akut, 2016)

2.10 PLR

PLR adalah pemeriksaan yang murah, mudah, dan dapat digunakan sebagai marker pada stroke akut. PLR diperkenalkan sebagai marker baru yang potensial untuk mengukur peningkatan inflamasi. Hasil ini berkaitan dengan mediator platelets. PLR juga berhubungan dengan proses atherosklerosis. (Deşer *et al.*, 2019)

PLR dapat menggambarkan status inflamasi pro-trombotik pada pasien stroke iskemik terutama pada pasien stroke iskemik akut. PLR adalah biomarker gabungan yang sebagai prediktor inflamasi pada penyakit serebrovaskuler yang menggabungkan nilai platelet dan limfosit pada stroke. (Deşer *et al.*, 2019)

PLR memiliki keuntungan, yaitu lebih stabil daripada parameter darah tunggal yang dapat bervariasi karena banyak faktor seperti over hidrasi, dehidrasi, dan pengobatan. (Xu *et al.*, 2019)

Studi terbaru menyatakan bahwa tingginya nilai PLR berkaitan dengan peningkatan luas area infark pada pasien stroke iskemik akut. Pengobatan dengan rtPA mempengaruhi konsentrasi limfosit dan platelets darah. (Xu *et al.*, 2019)

2.11 Mortalitas

Mortalitas atau mortality rate adalah jumlah kematian pada suatu populasi. (Army, 2013)

Menurut United Nation (UN) dan WHO mati adalah keadaan hilangnya semua tanda-tanda kehidupan secara permanen yang bisa terjadi setiap saat setelah kelahiran hidup. (Army, 2013)

Menurut UU nomor 36 tahun 2009 menyebutkan, seorang dinyatakan mati apabila fungsi sistem jantung dan sistem pernapasan terbukti telah berhenti secara permanen atau apabila kematian batang otak telah dibuktikan. (Kemenkes, 2009)

2.11.1 Mortalitas Pada Stroke

Kematian adalah berhentinya fungsi biologis yang mempertahankan kehidupan seseorang. Pada dasarnya kematian disebabkan oleh gagalnya fungsi salah satu dari tiga pilar kehidupan manusia yaitu gagalnya fungsi otak (*central nervous system*) yang ditandai dengan keadaan koma, gagalnya fungsi jantung (*circulatory system*) dengan gejala sinkop, dan gagalnya fungsi paru-paru (*respiratory system*) yang menyebabkan asfiksia. Kematian dapat terjadi perlahan-lahan mengikuti perjalanan penyakit, namun juga dapat terjadi secara mendadak. Pemeriksaan kematian mendadak sering dilakukan oleh dokter ahli forensik mengingat pada kasus kematian mendadak dapat timbul kecurigaan apakah ada unsur-unsur tindak pidana sehingga harus diperlakukan sebagai kematian yang tidak wajar (*unnatural*) sebelum dapat dibuktikan bahwa kematian tersebut bersifat wajar (*natural*) secara ilmiah.⁴ Kematian mendadak sering disamakan dengan kematian wajar yang tidak terduga (*sudden natural unexpected death*), yaitu suatu

kematian yang disebabkan oleh karena penyakit alamiah bukan akibat trauma atau keracunan. Dalam literatur disebutkan bahwa penyebab kematian sebagai akibat dari koma, asfiksia dan sinkop. Ketiga penyebab kematian ini tentunya dalam tataran patofisiologis atau bisa dikatakan mekanisme kematian bukan penyebab kematian. (Suryadi, 2019)

Semua jenis stroke pada dasarnya berbahaya, namun ada beberapa jenis di antaranya menyebabkan kecacatan berat dan atau berujung pada kematian. Stroke secara umum dibagi menjadi dua jenis yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik adalah stroke yang disebabkan karena tersumbatnya pembuluh darah yang menyebabkan aliran darah ke otak sebagian atau keseluruhan terhenti, sementara stroke hemoragik adalah stroke yang disebabkan oleh pecahnya pembuluh darah otak. Stroke batang otak Batang otak merupakan bagian otak yang sangat vital karena mengendalikan hampir semua fungsi penting, seperti pernapasan, tekanan darah, dan detak jantung, serta merupakan pusat kesadaran otak yang memungkinkan kita untuk tetap sadar akan dunia di sekitar kita. Semua impuls saraf dari otak untuk sampai ke seluruh tubuh harus melalui batang otak. Oleh karena itu, stroke yang terjadi di area batang otak baik itu stroke iskemik maupun hemoragik dapat menyebabkan kecacatan berat sampai ketidaksadaran permanen bahkan kematian mendadak. Hal ini tergantung dari seberapa luas stroke yang terjadi. (Meilana, 2021)

Stroke hemoragik disebabkan oleh perdarahan pada otak. Penyakit st hemoragik ada 2 jenis, yaitu hemoragik hemoragik dimana perdarahan

yang terjadi didalam jaringan otak dan subaraknoid dimana pendarahan yang terjadi pada ruang subaraknoid (ruang sempit antara permukaan otak dan lapisan jaringan yang menutupi otak). Ada banyak faktor resiko seseorang dapat mengalami stroke hemoragik, tetapi beberapa yang paling sering di antaranya hipertensi yang tidak terkontrol, kelainan pembuluh darah otak seperti malformasi arteriovenosa, aneurisma yang pecah. Stroke hemoragik dapat menyebabkan komplikasi seperti *hydrocephalus*, peningkatan tekanan intrakranial, dan kejang. Jika tidak ditangani secara agresif, kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan parah otak, herniasi otak, dan bahkan kematian. Stroke trombotik disebabkan oleh gumpalan darah yang besar, yang terbentuk di dalam pembuluh darah, atau bermigrasi ke salah satu pembuluh darah utama otak. Gumpalan darah besar ini sangat berbahaya karena dapat menghentikan aliran darah ke pembuluh darah terbesar dan paling penting di otak. (Meilana, 2021)

Malignant middle cerebral artery (MCA) syndrome adalah contoh dari stroke jenis ini. Pada stroke ini arteri cerebri media diblokir oleh gumpalan darah besar menyebabkan infark besar dari hampir seluruh sisi otak. Akibatnya akan terjadi pembengkakan luas di otak, selanjutnya menyebabkan peningkatan tekanan tinggi di dalam otak. Hal ini menyebabkan penurunan kesadaran, gangguan otak secara global, herniasi, dan akhirnya kematian. (Meilana, 2021)

2.12 Hubungan NLR Dengan Mortalitas Pada Stroke

Nilai NLR yang tinggi berbanding lurus dengan tingkat keparahan stroke. Sebuah studi yang dilakukan oleh Switonska dkk tahun 2019 di Polandia terhadap 58 pasien stroke iskemik akut, 28 subjek yang menjalani trombolisis intravena (IVT), 10 subjek yang menjalani trombolisis intravena dilanjutkan dengan thrombectomy dan 20 subjek yang tidak mendapatkan IVT menunjukkan nilai NLR yang tinggi berbanding lurus dengan peningkatan keparahan dari derajat stroke. (Świtońska *et al.*, 2019)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Octavianus dkk tahun 2014 yang melibatkan 110 orang diperoleh cut off point NLR sebesar 4,67. Analisis statistik menunjukkan kadar NLR tinggi sebagai prediktor signifikan ($p=0,003$) luaran buruk selama perawatan pada penderita stroke. (Oktavianus, 2014)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ummah dkk tahun 2016 mendapatkan cut-off poin NLR sebagai indikator perubahan hasil keluaran sebesar 5,35 (95% CI = 0,6-0,9). (Ummah, Belladonna and Retnaningsih, 2016)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Tokgoz dkk tahun 2019 mendapatkan cut-off poin sebagai prediktor mortalitas jangka pendek yang optimal sebesar 7,54 dengan spesifivitas sebesar 71.8 % dan sensitivitas sebesar 60,7 %. (Tokgöz *et al.*, 2019)

Pada penelitian Liu et al tahun 2019 didapatkan pada ICH nilai NLR yang tinggi berhubungan dengan tingginya derajat inflamasi dan

volume hematoma dan terjadinya *secondary injury* pada HS. (Liu *et al.*, no date)

2.13 Hubungan PLR Dengan Mortalitas Pada Stroke

Nilai PLR berkaitan dengan peningkatan luas area infark pada pasien stroke iskemik akut pada sebuah studi yang dilakukan oleh Xu dkk tahun 2019 di China terhadap 286 pasien stroke iskemik akut yang menjalani trombolisis intravena (IVT) yang menggunakan *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA) menunjukkan nilai PLR yang tinggi berbanding lurus dengan luasnya daerah infark dan buruknya tingkat penyembuhan yaitu sebesar 42%. (Xu *et al.*, 2019)

PLR juga berhubungan dengan proses aterosklerosis pada penelitian yang dilakukan oleh Deşer dkk tahun 2019 yang melibatkan 160 pasien yang menjalani *carotid endarterectomy* (CEA) menunjukkan nilai PLR yang tinggi memiliki hubungan yang positif dengan beratnya aterosklerosis dan kejadian stroke. (Deşer *et al.*, 2019)

Tidak ada konsensus untuk nilai ambang batas untuk penetapan nilai PLR dan stenosis arteri dan stroke, namun pada penelitian Varim dkk tahun 2016 didapatkan nilai ambang batas $PLR > 117.1$ dengan 89% sensitivitas and 68% spesifitas berkorelasi positif dengan terjadinya stenosis arteri karotis. Sebagai tambahan, pada studi Soylu dkk tahun 2016 nilai $PLR > 119.43$ berhubungan lurus dengan kejadian stroke. (Deşer *et al.*, 2019)

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa nilai PLR ≥ 200 meningkatkan risiko kematian 5 kali. Nilai PLR > 150 adalah suatu faktor risiko penyakit kardioaskuler. (Deşer *et al.*, 2019)

2.14 Malnutrisi Pada Stroke

2.14.1 Faktor Resiko Malnutrisi Pada Pasien Stroke

Disfagia adalah faktor resiko utama terjadinya malnutrisi pada pasien stroke. Pada stroke akut disfagia terjadi pada 30–50% pasien and dapat berkembang menjadi pneumonia aspiration. Pasien tanpa disphagia menjadi malnutrition saat menurunnya asupan terutama protein. Lebih jauh lagi gangguan kognitif, visual, bahasa, and bicara mengganggu komunikasi mengenai cita rasa dan selera makan menyebabkan berkembangnya malnutritisi.(Sabbouh and Torbey, 2019)

2.14.2 Assessment Status Nutrisi Pada Pasien Stroke

Assessment status nutritisi pada pasien stroke sering menjadi tantangan karena kekurangan definisi malnutrisi yang dapat diterima secara umum. Assessment nutrisi dimulai dengan riwayat asupan termasuk asupan makan, berat badandan faktor resiko yang telah dibahas. Index Massa Tubuh (IMT) adalah pemeriksaan yang sederhana sering kali tidak dapat dipakai pada pasien yang immobile. Peralatan khusus seperti weighing scales sering kali digunakan pada pasien yang immobile. Penggunaan antropometri kompleks seperti tebal lipatan kulit triceps (TFT) dan lingkaran lengan atas (LILA) dibutuhkan dan diperoleh dengan menggunakan meteran. Namun,

IMT, TFT dan LILA memiliki sensitifitas dan spesifitas yang rendah. (Kemenkes, 2019)

Pemeriksaan laboratorium seperti serum albumin, total lymphocyte count (TLC), protein, transferrin dapat dipakai sebagai penanda inflamasi.

Alat skrining malnutrisi umum seperti Subjective Global Assessment (SGA), Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) yang mencakup penilaian dari indeks massa tubuh (IMT), persentase penurunan berat badan dalam 3-6 bulan terakhir dan pengaruh dari penyakit terhadap asupan pada pasien stroke, telah digunakan pada pasien stroke. (Kemenkes, 2019)

2.14.2.1 Subjective Global Assessment

Salah satu cara untuk menilai status gizi adalah menggunakan format *subjective global assessment* (SGA). Teknik SGA lebih komprehensif dibandingkan dengan antropometri karena terdiri dari dua tahap dan menggunakan pendekatan klinis terstruktur, terdiri dari anamnesis dan pemeriksaan fisis yang mencerminkan perubahan metabolik dan fungsional. Anamnesis terdiri dari keterangan mengenai perubahan berat badan, perubahan asupan nutrisi, gejala saluran cerna, gangguan kemampuan fungsional, dan penyakit yang dialami pasien. Anamnesis pada SGA ini bertujuan untuk mencari etiologi malnutrisi apakah akibat penurunan asupan makanan, malabsorpsi, maldigesti atau peningkatan kebutuhan. Pemeriksaan fisis menilai kehilangan massa otot dan lemak serta adanya asites dan bermanfaat untuk mengidentifikasi perubahan komposisi tubuh akibat efek

malnutrisi atau pengaruh proses penyakit. Hasil terbagi menjadi 3 yaitu : SGA skor A (gizi baik) apabila skor A didapatkan pada > 50% kategori atau ada peningkatan signifikan, SGA skor B (malnutrisi ringan dan berisiko malnutrisi sedang) apabila skor B didapatkan pada > 50% kategori , dan SGA skor C (malnutrisi berat) apabila didapatkan skor C pada > 50%. Berbagai penelitian menyatakan bahwa teknik SGA memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih baik dibandingkan dengan antropometri. (Meilyana, Djais, 2010)

2.14.2.1 Lingkar Lengan Atas (LLA)

Lingkar Lengan Atas (LLA) adalah salah satu cara untuk menilai status gizi. Pengukuran LLA digunakan karena pengukurannya sangat mudah dan cepat. (Zhu *et al.*, 2020)

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Malnutrisi Dewasa (PNPK) tahun 2019 LLA dapat dibagi menjadi : (Kemenkes, 2019)

1. Malnutrisi Berat : < 19 cm
2. Malnutrisi Sedang : 19-21,9 cm
3. Malnutrisi Ringan : 22-23 cm

Menurut penelitian *Das et al*, 2018, LLA pada orang dengan status gizi berlebih adalah pria ≥ 25 cm; wanita ≥ 24 cm. Sedangkan menurut *Zhu et al*, 2020 LLA pada orang dengan obesitas yaitu : pria $\geq 30,9$ cm; wanita ≥ 30 cm.(Zhu *et al.*, 2020)

Tabel 3. Klasifikasi LLA

No.	Kategori	LLA (cm)
1.	Malnutrisi Berat	< 19
2.	Malnutrisi Sedang	19-21,9
3.	Malnutrisi Ringan	22-23
4.	Normal	pria : 23,1-24,9 wanita : 23,1-23,9
5.	Gizi Lebih	pria \geq 25 wanita \geq 24
6.	Obesitas	pria \geq 30,9 wanita \geq 30

Keterangan : LLA,Lingkar Lengan Atas

2.14.3 Skrining Disfagia

Semua pasien stroke harus diskriming disfagia oleh personal yang terlatih secepatnya setelah masuk ke rumah sakit. Skrining mengurangi terjadinya pneumonia dan kematian.

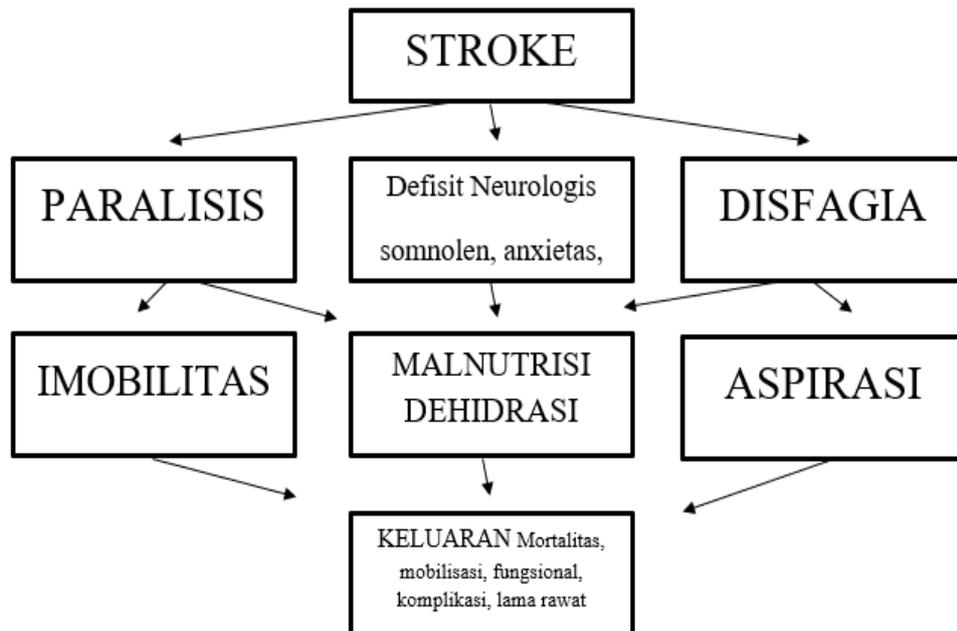
Beberapa metode skrining disfagia yaitu water swallowing test (WST), multiple consistency test (MCT), swallowing provocati test (SPT). Mekanisme WST dengan menelan air 50 ml, apabila terjadi aspirasi maka pasien tidak boleh makan per oral. Hasil dari SPT ialah menentukan derajat

disfagia pasien yaitu tanpa disfagia, ringan, sedang, dan berat. (Kemenkes, 2019)

2.14.4 Pertimbangan Nutrisi

Formula enteral dapat diberikan pada pasien stroke. Biasanya The selection 1–1.5 kkal/ml, polymeric, kaya protein, dan terkadang diberikan nutrisi elemental. Formula yang mengandung serat dengan tujuan pemulihan dan dihindari pemberian saat fase akut. Obat-obatan juga dipertimbangkan karena beberapa mempunyai pengaruh nutrisi (propofol 1.1 kkal/ml sebagai lemak, barbiturates menurunkan kebutuhan kalori yang dibutuhkan, narkotik menyebabkan konstipasi, dan sorbitol menyebabkan diare. (Kemenkes, 2019)

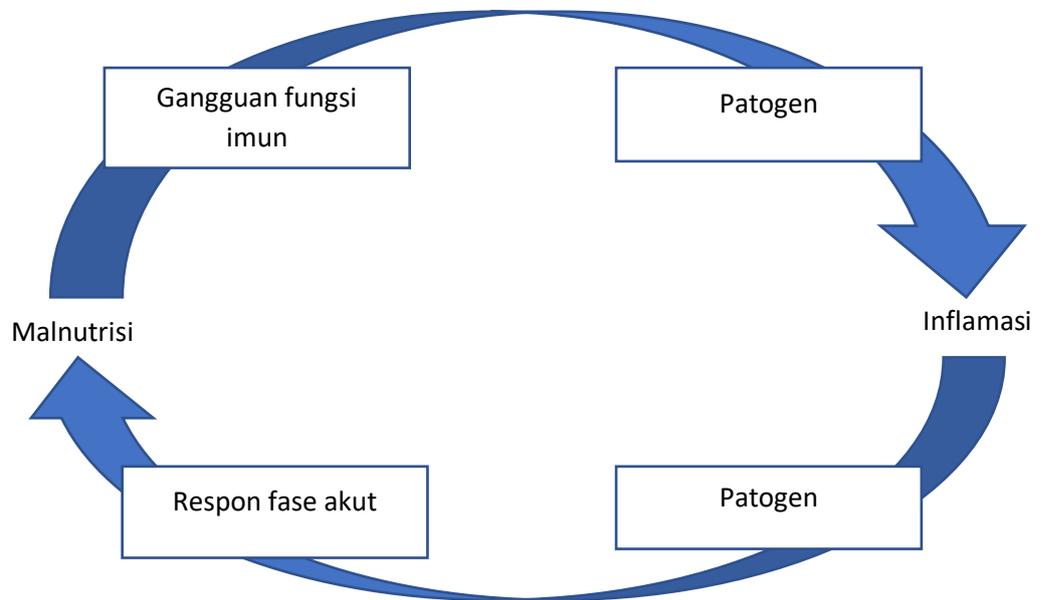
Diet disfagia dikembangkan oleh National Dysphagia Diet (NDD) oleh the American Dietetic Association. NDD dibagi menjadi tiga tingkat makanan padat dengan level 1 NDD seperti pudding, cairan dengan tingkat kekentalan seperti (spoon-thick), level 2 NDD semi-solid seperti bubur, cairannya (nectar-thick), and level 3 NDD seperti makanan biasa kecuali yang keras, lengket, cairannya (honey-thick).



Gambar 4. Patofisiologi Malnutrisi Pada Stroke

2.15 Hubungan Penanda Inflamasi (NLR dan PLR) Terhadap Status Gizi dan Imunitas Pada Stroke

Terdapat hubungan dua arah antara status gizi (nutrisi), respon inflamasi, dan sistem imun (imunitas) yaitu malnutrisi (kurang gizi) menurunkan sistem imun diakibatkan oleh adanya inflamasi, membuat individu lebih rentan terhadap infeksi, tetapi respon imun terhadap inflamasi sendiri dapat mengganggu status gizi dan komposisi tubuh. Oleh sebab itu terdapat interaksi 2 arah antara gizi, inflamasi, dan imunitas. (Kemenkes, 2019)



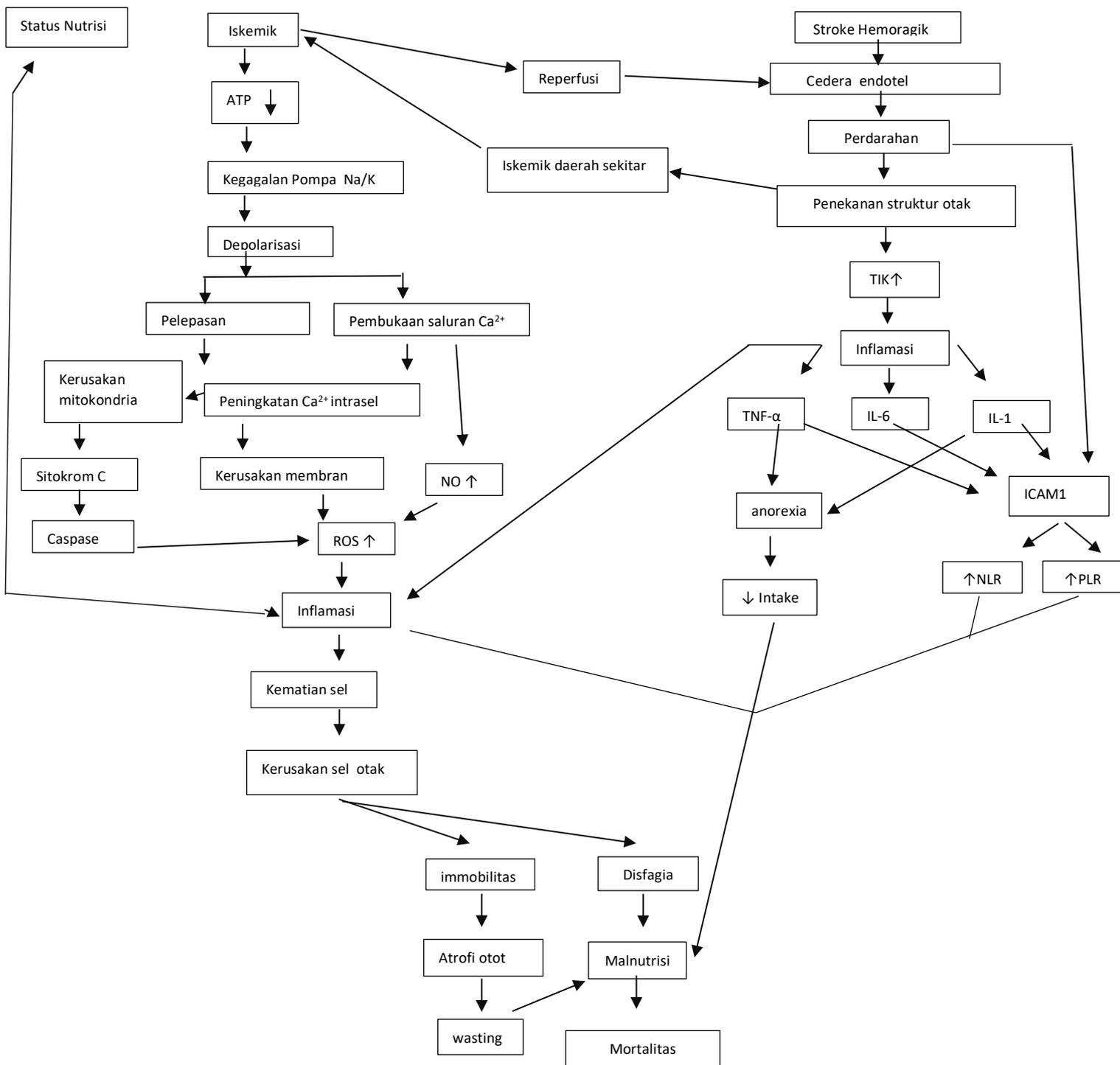
Gambar 5. Hubungan siklus antara malnutrisi dan infeksi

Malnutrisi sering terjadi pada penyakit yang dikarenakan oleh penurunan fungsi kognitif seperti stroke. Hal ini menyebabkan masa lama rawat inap memanjang, peningkatan morbiditas dan mortalitas, penurunan sistem imun, peningkatan biaya perawatan, dan penurunan kualitas hidup. (Kaya *et al.*, 2019)

NLR dan PLR sangat berkaitan dengan status gizi pada pasien stroke. Nilai NLR dan PLR yang tinggi berkaitan dengan kejadian malnutrisi yang berat pada pasien stroke sehingga NLR dan PLR dapat digunakan sebagai marker untuk mengevaluasi status gizi pada pasien stroke.

BAB III KERANGKA PENELITIAN

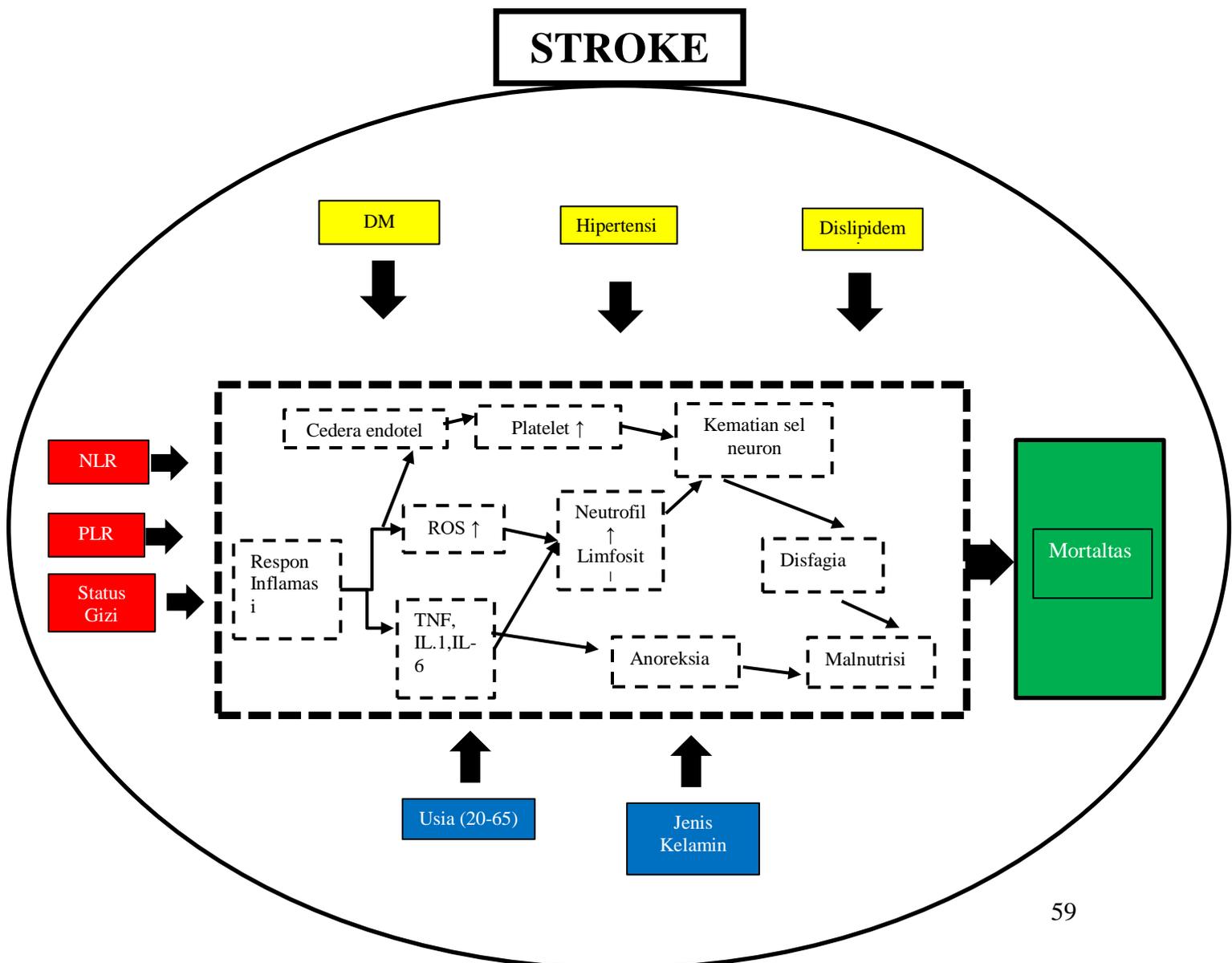
3.1 Kerangka Teori Penelitian



Gambar 6. Kerangka Teori Penelitian

3.2 Kerangka Konsep Penelitian

- : Variabel bebas
- : Variabel tergantung
- : Variabel kontrol
- : Variabel perancu
- : Variabel antara



3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian yang akan dilakukan adalah:

1. Ada hubungan antara NLR dengan mortalitas pada pasien stroke
2. Ada hubungan antara PLR dengan mortalitas pada pasien stroke
3. Ada hubungan antara status gizi dengan mortalitas