

**TESIS**

**PENGARUH RASIO MONOSIT/HIGH-DENSITY  
LIPOPROTEIN TERHADAP LUARAN KLINIS STROKE  
ISKEMIK AKUT**

*Effect Of Monocyte /High-Density Lipoprotein On Clinical  
Outcome Of Acute Ischemic Stroke*



**KHARINA NOVIALIE**

**C155182005**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**PENGARUH RASIO MONOSIT/HIGH-DENSITY  
LIPOPROTEIN TERHADAP LUARAN KLINIS STROKE  
ISKEMIK AKUT**

**KARYA AKHIR**

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**KHARINA NOVIALIE**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

### PENGARUH RASIO MONOSIT/HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN TERHADAP LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT

Disusun dan diajukan oleh

**KHARINA NOVIALIE**

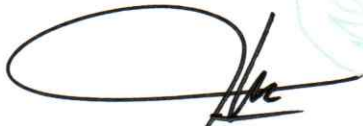
**C155182005**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal **6 DESEMBER 2022**  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

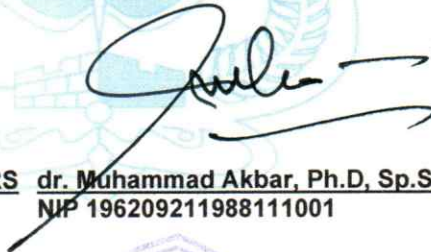
Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

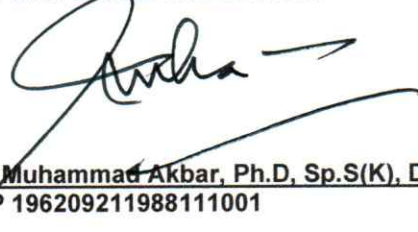


Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS  
NIP 196405021991032001



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

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin



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

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Kharina Novialie  
No. Mahasiswa : C155182005  
Program Studi : Neurologi  
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Pengaruh Rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* Terhadap Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 6 Desember 2022

Yang menyatakan



Kharina Novialie

## KATA PENGANTAR

Salam sejahtera penulis ucapkan kepada seluruh pembaca. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **PENGARUH RASIO MONOSIT/HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN TERHADAP LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Eko Soebagyo dan Ibu Melly, saudara saya Cassandra Etania Febrialie dan Regina Fortunata, dan terutama untuk suami saya dr. Nicholas Redly, atas doa, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dengan baik.

Penulis dengan tulus dan penuh rasa hormat menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023 sekaligus pembimbing akademik penulis, serta dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2019–2023, atas bantuan dan bimbingan

yang telah diberikan sejak awal pendidikan dokter spesialis hingga tesis ini selesai.

Tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Nirwana Fitriani Walenna, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Ashari Bahar, Sp.S (K), M.Kes, FINS, FINA sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberikan waktu dan bimbingan sejak proposal hingga seminar hasil penelitian.

Terima kasih yang sebesar-besarnya penulis haturkan kepada semua supervisor Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, MM, Sp.S(K); Dr. dr. Susi Aulina, Sp.S(K), dr. Louis Kwandow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, SpS(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, Sp.S(K); dr. M. Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIPM, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompas, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K), M.Kes; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N,

FIPM; dan dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K) yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, Sdr. Ade yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat grup neurospartan (dr. Faisal Fakhri, dr. Raully Rahmadhani, dr. Teuku Rahmat Irdiansyah, dr. Anita Amir, dr. Kasmawati, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Ita Purwanti, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. Helen, dr. Alvian Wandy, dr. A. Muhammad Irsyadat, dr. Christian Solihin, dr. A. Ahwal M. H. Rauf) yang telah berbagi suka dan duka, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dan dukungan selama masa pendidikan; para teman sejawat PPDS Neurologi lain yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini (dr. Helen, dr. Ita Purwanti, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Christian Solihin, dr. Gita Vita Soraya, Ph.D); kak Risqoh yang membantu mencarikan data sekunder penelitian, bapak Masriadi yang membantu dalam menganalisa data penelitian. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

Terima kasih kepada direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN Universitas Hasanuddin, RS Pelamonia, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Akademis, RSI Faisal, RSUD Haji, dan RSUD Kalabahi; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri.

Penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kesalahan yang terjadi selama penyusunan tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan sumbangan terhadap perkembangan neurologi di masa depan. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu menyertai setiap langkah pengabdian kita.

Makassar, 6 Desember 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Kharina Novialie', written in a cursive style.

Kharina Novialie



## ABSTRAK

**KHARINA NOVIALIE.** *Pengaruh Rasio Monosit/High-Density Lipoprotein Terhadap Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut* (dibimbing Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Nadra Maricar, Ashari Bahar, dan Nirwana Fitriani Walenna)

**Pendahuluan:** Stroke merupakan penyebab utama kedua kematian di dunia. Angka kejadian kecacatan pasca stroke semakin meningkat. Respon inflamasi memiliki peran penting dalam perkembangan dan prognosis penyakit. Salah satu marker baru, yaitu rasio monosit terhadap *high-density lipoprotein* (MHR) dianggap dapat menjadi prediktor baru prognosis penyakit stroke iskemik. Oleh sebab itu, peneliti ingin menilai pengaruh MHR terhadap luaran klinis stroke iskemik akut

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh rasio monosit/High-Density Lipoprotein (MHR) terhadap luaran klinis stroke iskemik akut.

**Metode:** Studi *retrospective longitudinal* ini dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar dengan mengambil data sekunder pada Januari 2020–Desember 2021. Luaran klinis stroke dinilai dengan skor Barthel Index. Statistik dilakukan dengan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 26 dan GraphPad Prism 9 XML Project. Protokol studi disetujui Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

**Hasil:** Sebanyak 70 subjek memenuhi kriteria. Dari karakteristik subjek ditemukan jenis kelamin perempuan (57,1%), usia 45-59 tahun (38,6%) dan hipertensi (80%) adalah sampel terbanyak pada penelitian ini. Nilai rata-rata MHR pada penelitian ini didapatkan  $0,1887 \pm 0,1103$ . Dari uji korelasi Pearson didapatkan korelasi terbalik yang lemah dan bermakna ( $p = 0,0244$ ,  $r = -0,2688$ ). Uji regresi linear dilakukan dengan hasil terdapat pengaruh MHR terhadap luaran klinis stroke iskemik akut dengan besar R square 0,07226 atau 7,226% dan nilai  $p = 0,0244$ .

**Diskusi:** Nilai rata-rata rasio monosit/*high-density lipoprotein* (MHR) pada penelitian ini adalah  $0,1887 \pm 0,1103$ . Didapatkan pengaruh antara MHR dengan luaran klinis stroke iskemik dengan arah negatif (semakin tinggi MHR, semakin rendah skor Barthel Index yang berarti luaran klinis semakin buruk)

**Kesimpulan:** MHR memiliki pengaruh terhadap luaran klinis stroke iskemik akut.

**Kata kunci:** stroke iskemik, MHR, luaran klinis, *Barthel Index*

## ABSTRACT

**KHARINA NOVIALIE.** *Effect of Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio on Clinical Outcomes of Acute Ischemic Stroke* (supervised by Andi Kurnia Bintang, Muhammad Akbar, Nadra Maricar, Ashari Bahar, and Nirwana Fitriani Walenna)

**Introduction:** Stroke is the second leading cause of death in the world. The incidence of post-stroke disability is increasing. The inflammatory response has an important role in the development and prognosis of the disease. One of the new markers, monocytes to high-density lipoprotein ratio (MHR) is considered to be a new predictor of the prognosis of ischemic stroke disease. Therefore, researchers want to assess the effect of MHR on the clinical outcome of acute ischemic stroke.

**Objective:** Knowing the effect of the monosit/High-Density Lipoprotein ratio (MHR) on the clinical outcome of acute ischemic stroke.

**Method:** This longitudinal retrospective study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar by taking secondary data in January 2020-December 2021. The clinical outcomes of stroke was assessed with a Barthel Index score. Statistics are done with *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) version 26 and GraphPad Prism 9 XML Project. The study protocol was approved by the Health Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Hasanuddin University.

**Results:** A total of 70 subjects met the criteria. From the characteristics of the subjects, it was found that female sex (57.1%), age 45-59 years (38.6%) and hypertension (80%) were the most samples in this study. The average value of MHR in this study was obtained  $0.1887 \pm 0.1103$ . From the Pearson correlation test, a weak and mesignificant negative correlation was obtained ( $p = 0.0244$ ,  $r = -0.2688$ ). Linear regression tests were carried out with the result that there was an influence of MHR on the clinical output of acute ischemic stroke with a magnitude R square of 0.07226 or 7.226% and p value = 0.0244.

**Discussion:** The average value of the monocyte/high-density lipoprotein (MHR) ratio in this study was  $0.1887 \pm 0.1103$ . The effect between MHR on clinical outcome of ischemic stroke in the negative direction (the higher MHR, the lower Barthel Index score which means the clinical outcome is poor).

**Conclusion:** MHR has an influence on the clinical outcome of acute ischemic stroke.

**Keywords:** ischemic stroke, MHR, clinical output, Barthel Index

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
<b>BAB I</b> PENDAHULUAN .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Hipotesis Penelitian.....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
<b>BAB II</b> TINJAUAN PUSTAKA .....	<b>7</b>
<b>2</b> STROKE ISKEMIK .....	<b>7</b>
2.1 Patofisiologi Stroke Iskemik .....	8
2.1.1 Eksitotoksisitas .....	9
2.1.2 Stres Oksidatif dan Nitratif .....	10
2.1.3 Inflamasi .....	11
2.1.4 Apoptosis.....	14
2.2 Monosit Dan High-Density Lipoprotein (HDL) Pada .....	15
Stroke Iskemik Akut.....	15
2.2.1 Monosit .....	15
2.2.2 High-Density Lipoprotein.....	19
2.3 Rasio Monosit Dan High-Density Lipoprotein Terhadap .....	21
Stroke Iskemik Akut.....	21
2.4 Faktor-Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Luaran .....	23
Klinis Stroke Iskemik Akut.....	23
2.4.1 Usia dan Jenis Kelamin.....	24
2.4.2 Ras atau Etnis .....	24
2.4.3 Hipertensi.....	24
2.4.4 Diabetes melitus .....	24
2.4.5 Gagal Jantung dan Fibrilasi Atrial (Atrial Fibrillation/AF).....	26
2.4.6 Dislipidemia .....	26
2.4.7 Luas Volume Lesi Iskemik .....	27
2.5 Barthel Index (BI).....	27
2.6 Kerangka Teori.....	30
2.7 Kerangka Konsep.....	31
<b>BAB III</b> METODOLOGI PENELITIAN .....	<b>33</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	33
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	33
3.3 Populasi Penelitian .....	33

	3.4 Sampel Penelitian.....	33
	3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	33
	3.6 Perkiraan Besar Sampel .....	34
	3.7 Cara Kerja.....	34
	3.8 Variabel Penelitian.....	35
	3.9 Definisi Operasional .....	35
	3.10 Alur Penelitian .....	37
	3.11 Analisis Data dan Uji Statistik .....	38
	3.12 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	38
BAB IV	HASIL PENELITIAN .....	39
	4.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	39
	4.2 Perbedaan Rasio Monosit/High-Density Lipoprotein Pada .....	
	Ketiga Kategori Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut .....	39
	4.3 Analisis Hubungan Rasio Monosit/High-Density Lipoprotein .....	
	Dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	41
	4.4 Analisis Pengaruh Rasio Monosit/High-Density Lipoprotein .....	
	Dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	42
BAB V	PEMBAHASAN .....	
	5.1 Karakteristik Sampel Penelitian .....	43
	5.2 Analisis Hubungan Rasio Monosit/High-Density Lipoprotein .....	
	Dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	44
	5.3 Analisis Pengaruh Rasio Monosit/High-Density Lipoprotein .....	
	Dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	45
BAB VI.	KESIMPULAN DAN SARAN .....	
	6.1 Kesimpulan .....	48
	6.2 Saran .....	48
	DAFTAR PUSTAKA .....	49
	LAMPIRAN 1 RAW DATA PENELITIAN .....	54
	LAMPIRAN 2 REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK.....	57

## DAFTAR TABEL

Tabel 1: <i>Barthel Index</i> .....	29
Tabel 2: Karakteristik sampel penelitian.....	40

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1: Skema Patofisiologi Stroke Iskemik .....	11
Gambar 2: Aktivasi Mikroglia dalam Inflamasi .....	13
Gambar 3: Proses Inflamasi pada Stroke Iskemik.....	14
Gambar 4: Jalur Apoptosis .....	15
Gambar 5: Regulasi subtipe monosit setelah stroke pada manusia.....	19
Gambar 6: Kerangka Teori .....	31
Gambar 7: Kerangka Konsep .....	32
Gambar 8: Alur Penelitian.....	37
Gambar 9: Perbedaan nilai MHR berdasarkan kategori luaran klinis .....	
stroke iskemik akut.....	41
Gambar 10: Analisis Hubungan MHR dengan Luaran Klinis Stroke .....	
Iskemik Akut.....	41
Gambar 11: Analisis Pengaruh MHR terhadap Luaran Klinis Stroke .....	
Iskemik Akut.....	42

## DAFTAR SINGKATAN

AAT	: <i>Alpha-1 anti-trypsin</i>
ACEs	: <i>Adverse cardiovascular events</i>
ADL	: <i>Activities of daily living</i>
AHA/ASA	: <i>American Heart Association/ American Stroke Association</i>
AMPA	: <i><math>\alpha</math>-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isonazolipropionid-acid</i>
Apaf-1	: <i>Apoptotic protease activating factor-1</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BBB	: <i>Blood brain barrier/sawar darah otak</i>
BDNF	: <i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
BI	: <i>Barthel index</i>
CBF	: <i>Cerebral blood flow</i>
CCL2	: <i>CC chemokine ligand 2</i>
CCR2	: <i>Reseptor kemokin (C-Cmotif) 2</i>
CINC	: <i>Cytokine-induced neutrophil chemoattractant</i>
CX3CR1	: <i>Reseptor kemokin (C-X3-C motif) 1</i>
CXCL1	: <i>CXC-chemokine ligand 1</i>
DALYs	: <i>Disability-adjusted life-years</i>
DAMPs	: <i>Danger-associated molecular patterns</i>
END	: <i>Early neurological deterioration</i>
Enos	: <i>Endotel nitric oxide synthase</i>
FasR	: <i>Reseptor Fas</i>
HF	: <i>Heart failure</i>
ICAM-1	: <i>Intracellular adhesion molecule-1</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like growth factor 1</i>
IL-1 $\beta$	: <i>Interleukin-1<math>\beta</math></i>
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
LFA-1	: <i>Lymphocyte function-associated antigen-1</i>
MCP-1	: <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MDM	: <i>Monocyte-derived macrophages</i>
MHR	: <i>Monosit/High-density lipoprotein ratio</i>
MiRNA	: <i>microRNA</i>
mRS	: <i>Modified Rankin Scale</i>
MTP	: <i>Mitochondrial transition pore</i>
NCX	: <i>Sodium-calcium exchanger</i>
NF $\kappa$ B1	: <i>Nuclear factor kappa B subunit 1</i>
NF- $\kappa$ $\beta$	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NLR	: <i>Nod-like receptors</i>
NMDA	: <i>N-metil-D-aspartat</i>
NMDAR	: <i>N-methyl-D-aspartate receptor</i>
Nnos	: <i>Neuronal nitric oxide synthase</i>
NO	: <i>Nitrit oksida</i>
Nrf2	: <i>Nuclear factor erythroid 2-related</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PON1	: <i>Paraoxonase-1</i>
RNS	: <i>Reactive nitrogen species</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
SBI	: <i>Simplified Barthel Index</i>
SELE	: <i>E-selectin</i>
SSP	: <i>Sistem saraf pusat</i>

TLRs : *Toll-like receptors*  
TRAIL : *TNF-related apoptosis inducing ligand*  
VCAM-1 : *Vascular cell adhesion protein-1*  
WHO : *World Health Organization*



# PENDAHULUAN

## 1.1 LATAR BELAKANG

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia (Powers et al. 2019). Secara global, 68% dari semua stroke adalah iskemik dan 32% adalah hemoragik (Lozano et al. 2012). *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2017* menunjukkan bahwa stroke adalah penyebab kematian dan kecacatan nomor tiga jika digabungkan (diukur dengan *disability-adjusted life-years [DALYs]*) dan penyebab utama kedua kematian di dunia pada tahun 2017 (Feigin et al. 2021). Pada tahun 2019, terdapat 12,2 juta kejadian stroke dan 101 juta kejadian stroke, 143 *DALYs* karena stroke, dan 6,55 juta kematian akibat stroke. Stroke merupakan penyebab kematian Level 3 nomor dua (11,6% dari total kematian) setelah penyakit jantung iskemik (16,2%). Stroke juga merupakan penyebab ketiga pada tingkat 3 kematian dan kecacatan yang digabungkan pada tahun 2019. Jumlah absolut kejadian stroke secara global meningkat 70% dari tahun 1990 hingga 2019, sedangkan prevalensi stroke meningkat sebesar 85%, kematian akibat stroke meningkat sebesar 43%, dan *DALYs* akibat stroke meningkat sebesar 32%. Pada orang dengan usia di bawah 70 tahun, prevalensi dan insiden stroke dengan usia spesifik meningkat secara substansial selama periode penelitian (peningkatan prevalensi 22% dan peningkatan kejadian 15%). 70% dari stroke dan 87% dari kematian terkait stroke dan *DALYs* terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (Lanas & Seron 2021). Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke mencapai 10,9 per 1000 penduduk, dengan prevalensi tertinggi adalah di provinsi Kalimantan Timur, sedangkan provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan ketujuh belas. Selain itu, data dari RISKESDAS

menunjukkan bahwa stroke merupakan penyebab utama disabilitas pada lansia yang berusia > 60 tahun sebesar 13,9% dengan ketergantungan total dan 9,4% disabilitas berat (Kementrian Kesehatan RI 2018).

Gejala sisa yang permanen akan menyebabkan masalah dengan aktivitas dan fungsi sehari-hari yang berdampak negatif pada kemampuan perawatan diri pasien, hubungan sosial, dan secara signifikan mengurangi kualitas hidup terkait kesehatan. Disabilitas pasca stroke jangka panjang yang meningkat, mungkin dipengaruhi oleh berbagai faktor (seperti tingkat pelayanan medis daerah, kesadaran rehabilitasi dan faktor lingkungan). Oleh karena itu, identifikasi dan pencegahan kecacatan jangka panjang pasca stroke dan faktor-faktor yang mempengaruhinya dianggap sangat penting (Appelros, Nydevik & Viitanen 2003a).

Stroke iskemik dapat dibagi menjadi tiga mekanisme yang berbeda, yaitu trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah di regio otak. Trombosis mengacu pada obstruksi aliran darah karena proses oklusi lokal dalam satu atau lebih pembuluh darah. Pada emboli, bahan yang terbentuk di tempat lain dalam sistem vaskular tersangkut di arteri dan menghalangi aliran darah. Pada hipoperfusi sistemik, berkurangnya aliran darah ke jaringan otak disebabkan oleh tekanan perfusi sistemik yang rendah (Caplan & Liebeskind 2016).

Berbagai macam faktor diketahui mempengaruhi hasil setelah stroke, sebagian besar adalah variabel klinis yang berhubungan dengan penyakit (tingkat keparahan stroke, etiologi, dan lain-lain), faktor risiko kardiovaskular (hipertensi, gagal jantung, dan lain-lain) dan variabel demografi lainnya (umur, jenis kelamin). Namun, ada penelitian yang menyajikan hasil yang kontradiktif, membuat hubungan antara variabel klinis dan hasil stroke tidak begitu jelas

(Torres-Aguila et al. 2019). Terlepas dari etiologi dan faktor-faktor terkait stroke iskemik, beberapa bukti menunjukkan bahwa proses inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan dan prognosis penyakit (Fassbender et al., 1994). Reaksi tercepat terhadap kejadian oklusi vaskular dimulai dengan respons terhadap kerusakan iskemik pada jaringan tempat oklusi berada. Sel mikroglia, yang menunjukkan respons tercepat terhadap iskemia, bertanggung jawab atas kerusakan jaringan otak. Sel-sel ini adalah makrofag yang menempati otak dan memainkan peran utama dalam respon inflamasi cepat. Oleh sebab itu, fungsi monosit/makrofag dan T-limfosit merupakan faktor penentu dalam patogenesis dan luaran klinis stroke yang berkontribusi pada semua tahap inflamasi. Fungsi tersebut meliputi peningkatan produksi sitokin inflamasi, infiltrasi, formasi lipid, dan penentuan klinis pada pasien dengan stroke iskemik akut (Aydemir, Yilmaz & Karcioğlu 2022). Puncak infiltrasi monosit/makrofag dalam area iskemik dicapai hanya 3-7 hari setelah stroke iskemik akut (AIS) (Liberale et al. 2017), namun hal ini masih dalam pembahasan lebih lanjut. Literatur lain menyebutkan bahwa puncak proliferasi mikroglia pasca iskemik 48-72 jam setelah iskemia serebral fokal dan dapat berlangsung selama beberapa minggu setelah timbulnya cedera iskemik (Aydemir et al. 2022).

Beberapa studi menunjukkan bahwa respons inflamasi setelah iskemia yang memperkuat struktur plak aterosklerotik dan meningkatkan kerusakan otak berlawanan dengan teori bahwa kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL-C) memberikan efek antiinflamasi, antioksidan, dan antitrombotik dengan membalikkan transportasi kolesterol dan mencegah disfungsi endotel (Aydemir et al. 2022). Selain itu, *high-density lipoprotein* (HDL) juga menghambat

oksidasi *low-density lipoprotein* (LDL) dan melindungi endotel terhadap efek destruktif dari LDL (Bolayir et al. 2018).

Laporan terbaru menunjukkan bahwa peningkatan jumlah rasio monosit terhadap rasio HDL (MHR), yang diperoleh dengan membagi jumlah monosit dengan nilai HDL, dapat menjadi prediktor baru prognosis pada penyakit kardiovaskular, stroke iskemik dan perdarahan intraserebri (Bolayir et al. 2018) (Aydemir et al. 2022). Proses dalam memprediksi klinis fungsional setelah stroke cukup sulit mengingat hubungan yang kompleks antara faktor-faktor yang terkait stroke (misalnya, derajat keparahan dan subtype dari stroke) dan komorbiditas. Beberapa alat ukur dapat digunakan untuk menilai luaran klinis pada stroke iskemik akut, seperti *Modified Rankin Scale* (mRS), *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), dan *Barthel index* (BI) (Goyal et al. 2021).

Beberapa penelitian terkait MHR telah dilakukan pada penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Studi dari Omar et al., 2021 menunjukkan bahwa MHR adalah prediktor independen untuk adanya penyakit arteri karotis (oklusi, stenosis, atau plak) pada pasien stroke iskemik. Studi dari (Korkmaz et al., 2017) juga menemukan nilai MHR sebesar 12,1 memiliki sensitivitas 65% dan spesifisitas 55% dalam memprediksi stenosis arteri koroner yang signifikan secara hemodinamik. Sebuah studi mengungkapkan bahwa peningkatan kadar MHR dikaitkan dengan *early neurological deterioration* (END) yang lebih tinggi pada pasien dengan infark pontin terisolasi. Dari studi H. Liu et al., 2020 didapatkan MHR lebih tinggi pada kelompok luaran klinis buruk dibandingkan kelompok luaran klinis baik. Pada penelitian (Bolayir et al. 2018), disimpulkan bahwa nilai MHR di atas 17,52 merupakan faktor risiko independen untuk mortalitas 30 hari pasien stroke iskemik akut. Sementara pada hasil penelitian

(Li et al. 2021) disimpulkan peningkatan MHR secara independen terkait dengan peningkatan risiko hasil fungsional 3 bulan yang buruk dari pasien dengan stroke iskemik aterosklerosis arteri besar dengan menggunakan mRS. Namun, penelitian terkait MHR dengan luaran klinis yang diukur dengan BI belum ada dimana penggunaan BI mudah untuk diaplikasikan tanpa perlu pembelajaran khusus. Oleh sebab itu, peneliti ingin menilai pengaruh rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* terhadap luaran klinis stroke iskemik akut yang diukur menggunakan Barthel Index. Tujuan dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan prediktor baru untuk luaran klinis stroke iskemik akut terutama pada daerah-daerah yang belum memiliki sarana dan prasarana yang memadai dalam merawat pasien stroke akut.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Apakah rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* (MHR) memiliki pengaruh terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut?

## **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

H0: Rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* (MHR) memiliki pengaruh terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut

H1: Rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* (MHR) tidak memiliki pengaruh terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut

## **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* (MHR) terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- 1.4.2.1 Menghitung rasio Monosit/High-Density Lipoprotein (MHR) pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.2 Menentukan luaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan menilai *Barthel Index*
- 1.4.2.3 Menilai adanya hubungan antara rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* (MHR) terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut.
- 1.4.2.4 Menentukan adanya pengaruh rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* (MHR) terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

#### **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

- 1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh rasio Monosit/*High-Density Lipoprotein* (MHR) dengan luaran klinis stroke iskemik akut.
- 1.5.2 Penelitian dapat digunakan sebagai informasi awal untuk menjelaskan luaran klinis stroke iskemik akut kepada pasien dan keluarga pada daerah-daerah terpencil yang belum memiliki fasilitas penunjang dan pengobatan yang lengkap.
- 1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait monosit dan *High-Density Lipoprotein* pada stroke iskemik akut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2. STROKE ISKEMIK**

Stroke menurut *World Health Organization* (WHO) didefinisikan sebagai tanda-tanda klinis yang terjadi secara cepat atau berupa defisit fokal (atau global) pada fungsi otak, dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain penyebab vaskular. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Stroke 2019 mendefinisikan stroke sebagai manifestasi klinis akut akibat disfungsi saraf pada otak, medula spinalis, dan retina baik sebagian atau keseluruhan yang menetap selama 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Berdasarkan *American Heart Association/ American Stroke Association* (AHA/ASA), stroke didefinisikan sebagai sindroma defisit neurologik yang bersifat akut akibat dari otak, medula spinalis, dan retina yang dapat dijelaskan dengan etiologi vaskular.

Definisi stroke terbaru tersebut mencakup seluruh komponen berikut: 1) Infark sistem saraf pusat (SSP), yakni kematian sel otak, medula spinalis, atau retina berdasarkan: a) Bukti patologis, pencitraan, atau bukti objektif lain jejas iskemia fokal pada serebral, medula spinalis, atau retina sesuai distribusi vaskular terkait, atau b) Bukti klinis jejas iskemia fokal pada serebral, medula spinalis, atau retina yang menetap minimal 24 jam atau menyebabkan kematian dengan etiologi lain tereksklusi; 2) Stroke iskemik, yakni episode disfungsi neurologis akibat infark serebral, spinal, atau retina (sesuai definisi poin 1a) (Harris et al. 2022).

Pada tahun 2019, terdapat 12,2 juta kejadian stroke dan 101 juta kejadian stroke, 143 *DAL*Ys karena stroke, dan 6,55 juta kematian akibat stroke. Stroke merupakan penyebab kematian Level 3 nomor dua (11,6% dari total kematian) setelah penyakit jantung iskemik (16,2%) (Feigin et al. 2021). Pada tahun 2019, stroke adalah penyebab utama kedua dari *DAL*Ys di seluruh dunia baik pada kelompok usia 50-74 tahun dan 75 tahun ke atas (Lanas & Seron 2021). Total beban global stroke meningkat sehingga dapat mempengaruhi kesehatan masyarakat global, dan selanjutnya memiliki efek substansial pada pembangunan sosial dan ekonomi.

## 2.1 Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik dapat disebabkan oleh tiga mekanisme, yaitu trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah di otak. Trombosis adalah obstruksi aliran darah yang disebabkan oklusi pembuluh darah oleh trombus dan plak aterosklerosis (Gambar 1). Plak aterosklerotik terbentuk dari kelebihan jaringan fibrosa dan otot di subintima serta penumpukan lemak. Plak kemudian akan memancing platelet untuk menempel dan membentuk gumpalan yang terdiri dari deposit fibrin, trombin, dan klot, sehingga terbentuklah trombus. Trombosis arteri (trombus putih) terbentuk ketika ruptur plak aterosklerosis yang menyebabkan terpajannya sel subendotel dan materi prokoagulan dalam plak dengan darah, lalu memicu aktivasi dan agregasi platelet. Di lain pihak, trombus vena (trombus merah) berkaitan dengan hiperkoagulabilitas plasma.

Emboli adalah material yang berasal dari sumber lain dan menyumbat pembuluh darah. Sumbatan ini dapat bersifat transien (sementara) atau intermiten. Emboli merupakan campuran trombosit dan plak terfragmentasi yang berasal dari pembuluh darah yang lebih proksimal. Arteri besar, seperti aorta, karotis, vertebralis, dan vena sistemik merupakan sumber emboli yang sering. Emboli juga sering berasal dari jantung termasuk pada gangguan katup jantung atau tumor pada ruang jantung. Defek jantung pada septum arterial atau foramen ovale paten dapat membentuk emboli ke pembuluh darah otak melalui pirau arteri-vena (emboli paradoksikal).

Iskemia otak juga dapat terjadi akibat kegagalan pompa jantung yang disebabkan oleh infark miokard atau aritmia dan hipotensi sistemik sebagai kegagalan sistem (hipoperfusi). Berkurangnya perfusi secara global mengganggu aliran otak secara difus dan bilateral. Perfusi rendah pada otak terutama terjadi di daerah perbatasan (*watershed area*) yang terletak pada daerah perifer teritori pembuluh darah besar. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trombosis, emboli, atau hipoperfusi dapat bersifat sementara atau permanen. Infark adalah istilah medis untuk kerusakan yang tidak dapat diperbaiki. Di sekeliling area sel otak yang mengalami infark yang hanya mengalami gangguan metabolisme dan gangguan perfusi yang bersifat sementara disebut daerah penumbra.

Daerah ini masih bisa diselamatkan jika dilakukan perbaikan aliran darah kembali (reperfusi) segera, sehingga mencegah kerusakan sel yang



lebih luas, yang berarti mencegah kecacatan dan kematian. Namun jika penumbra tidak dapat diselamatkan, maka akan menjadi daerah infark. Infark bukan saja disebabkan oleh sumbatan, tetapi juga akibat proses inflamasi, gangguan sawar darah otak atau *blood brain barrier* (BBB), zat neurotoksik akibat hipoksia, menurunnya aliran darah mikrosirkulasi kolateral, dan tata laksana untuk reperfusi. Pada daerah di sekitar penumbra, terdapat berbagai tingkatan kecepatan aliran darah serebral atau cerebral blood flow (CBF).

Pada daerah yang mengalami iskemia, terjadi penurunan kadar *adenosine triphosphate* (ATP), sehingga terjadi kegagalan pompa kalium dan natrium, serta peningkatan kadar laktat intraseluler. Kegagalan pompa kalium dan natrium menyebabkan depolarisasi dan peningkatan pelepasan neurotransmitter glutamat. Depolarisasi meningkatkan kadar kalsium intraseluler, sedangkan glutamat yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptornya, yakni *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dan  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isonazolipropionid-acid* (AMPA), yang selanjutnya akan menyebabkan masuknya kalsium intraseluler. Hal tersebut semakin meningkatkan kadar kalsium intraseluler, sehingga memicu terbentuknya radikal bebas, nitrit oksida (NO), inflamasi, dan kerusakan DNA melalui jalur enzimatik seperti *Ca<sup>2+</sup>-ATPase*, *calcium-dependent phospholipase*, *protease*, *endonuklease*, dan *kaspase* yang keseluruhannya berkontribusi terhadap kematian sel (Harris et al. 2022). Gambar 1 memperlihatkan skema patofisiologi stroke iskemik.

### **2.1.1 Eksitotoksisitas**

Pada tingkat seluler, iskemia menyebabkan terjadinya kegagalan fosforilasi oksidatif dan sintesis ATP. Hal ini akan memberikan efek pada pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, sehingga terjadi depolarisasi membran plasma, melepaskan kalium ke ruang ekstraseluler, dan masuknya natrium ke dalam sel. Selain itu juga terjadi kegagalan pompa  $\text{Ca}^{2+}$  yang menyebabkan peningkatan dramatis konsentrasi kalsium intraseluler. Hal ini akan mengaktifkan protein penanda kematian sel, seperti *calcium dependent protease*, *lipase*, dan *DNAse* yang akan menyebabkan terjadinya kematian sel.

Jaringan otak mengandung kadar glutamat yang tinggi dan banyak neuron di otak yang diaktifkan oleh reseptor glutamat. Glutamat memiliki peran yang penting dalam neurodegenerasi saat terjadinya stroke iskemik karena

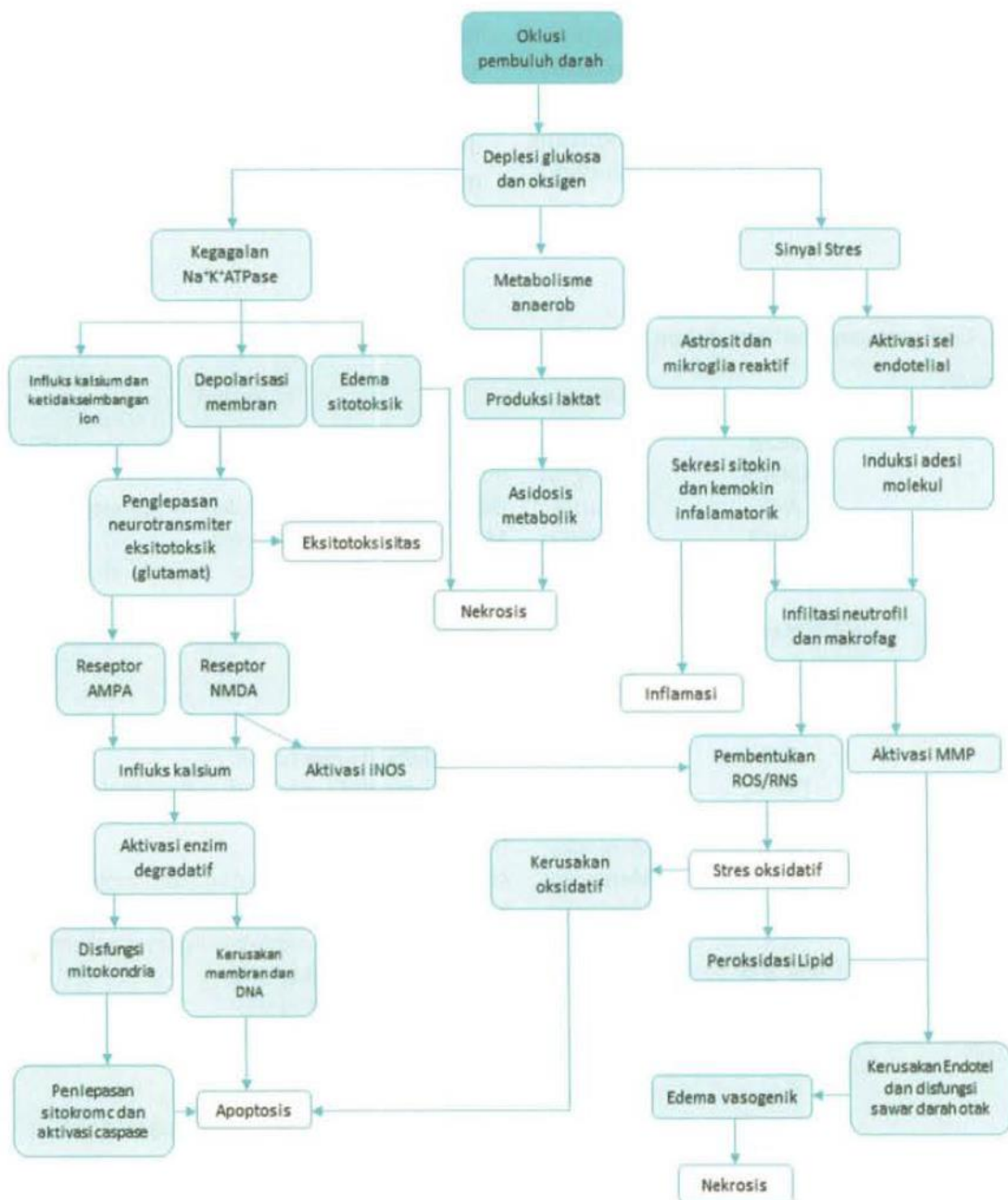
glutamat berperan sebagai neurotransmiter eksitatorik neurotoksik melalui patogenesis eksitotoksisitas. Aktivasi reseptor glutamat tipe *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan *α-amino-3hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) menyebabkan terjadinya depolarisasi membran, sehingga memfasilitasi terjadi influks kalsium ke dalam sel neuron, sehingga terjadi eksitotoksisitas. *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR) merupakan reseptor ionotropik glutamat yang paling permeabel terhadap kalsium.

Pada keadaan iskemia serebral tersebut juga memengaruhi ekspresi gen *sodium-calcium exchanger* (NCX) yang merupakan regulator homeostasis kalsium dan natrium intraseluler di otak. NCX merupakan protein membran antiporter yang mengeluarkan kalsium dari sel. Setelah terjadinya iskemia, aktivasi NCX dapat memperbaiki efek dari kerusakan otak. Disfungsi NCX dimediasi oleh NMDAR, yang akan menyebabkan overload kalsium, yang diawali oleh stimulus eksitotoksisitas. Selama eksitotoksisitas, peningkatan konsentrasi kalsium di mitokondria akan menghasilkan: a) reactive oxygen species (ROS); b) depolarisasi mitokondria melalui terbukanya pori transisi permeabilitas; c) induksi proses deregulasi kalsium; d) induksi kematian neuron (Rama & García 2016; Harris et al. 2022).

### **2.1.2 Stres Oksidatif dan Nitratif**

Pada semua bentuk kerusakan akibat stroke, maka produksi radikal bebas akan meningkat, dan baik ROS maupun *reactive nitrogen species* (RNS) terbukti menjadi mediator yang penting dalam terjadinya kerusakan jaringan pada stroke iskemik akut. Terjadinya iskemia otak maka akan diproduksi ROS di dalam mitokondria, yang memberikan sinyal dilepaskannya sitokrom c. Sitokrom c kemudian berikatan dengan *apoptotic protease activating factor-1* (Apaf-1) dan diikuti dengan caspase-9 untuk membentuk kompleks yang mengaktifasi caspase-3 dan caspase lainnya, yaitu 2,6,8,10. Caspase-3 yang teraktivasi diketahui akan memakan banyak enzim yang dapat memperbaiki inti DNA, menyebabkan kerusakan inti DNA tanpa adanya mekanisme perbaikan, dan berujung pada apoptosis. Aktivasi NMDAR dan pembentukan superoxide anion ( $O_2^-$ ) dan NO oleh *neuronal nitric oxide synthase* (nNOS) akan secara langsung memberikan sinyal pelepasan sitokrom c dan formasi *peroxynitrite* ( $ONOO^-$ ), dan produksi  $OH^-$  akan secara

langsung merusak protein, lemak, dan DNA, yang akan menyebabkan kematian sel (Khoshnam et al. 2017; Harris et al. 2022).



Gambar 1. Skema Patofisiologi Stroke Iskemik

### 2.1.3 Inflamasi

Inflamasi merupakan proses yang penting dalam penyakit stroke iskemik. Saat terjadi iskemia, beberapa agen menginisiasi proses inflamasi yang berperan dalam remodelling jaringan setelah kerusakan otak. Proses ini

melibatkan beberapa tipe sel yang berbeda, seperti sitokin inflamasi dan reseptor seperti *toll-like receptors* (TLRs).

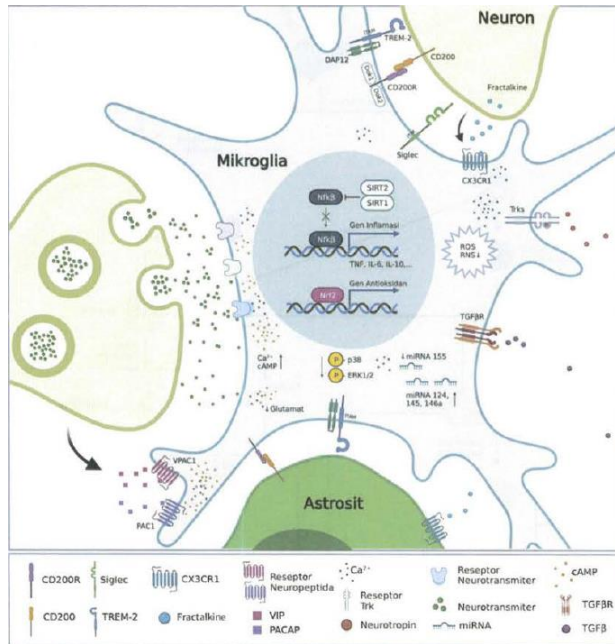
Mikroglia merupakan makrofag di otak yang mudah teraktivasi saat terjadi gangguan pada otak. Efek neuroprotektif dari mikroglia dihasilkan dengan cara menghasilkan faktor, seperti *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Dengan mensupresi mikroglia, kerusakan post-iskemik dapat dikurangi.

Produksi IL-1 diketahui meningkat setelah terjadi iskemia otak permanen maupun transien pada mikroglia, astrosit, dan neuron. Peningkatan influks kalsium terjadi karena efek dari IL-1, sehingga menyebabkan kematian sel neuron. IL-1 diketahui menaikkan efek inflamasi dengan menarik neutrofil dan terjadi adhesi dengannya. IL-1 juga dapat meningkatkan infiltrasi leukosit dengan meningkatkan ekspresi molekul adhesi, seperti *E-selectin*, ICAM-1, ICAM-2, dan VCAM-1 pada sel endotel yang menyebabkan kerusakan sawar darah otak.

Gambar 2 menjelaskan bahwa mikroglia akan mengekspresikan berbagai reseptor yang mendeteksi *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *danger-associated molecular patterns* (DAMPs) yang dilepaskan saat terjadi kerusakan jaringan. Di antara reseptor-reseptor ini, TLR dan *nod-like receptors* (NLR) mengaktivasi jalur sinyal MAPK, transkripsi yang bergantung *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- $\kappa$ B), dan *caspase-1* yang menginduksi mediator inflamasi (Harris et al. 2022).

Namun faktor-faktor lingkungan mikro yang lain akan mengaktifkan reseptor yang memicu jalur sinyal yang menangkal respons inflamasi dan neurotoksik dari mikroglia. Aktivasi mikroglia dapat diubah secara efektif dengan meregulasi transkripsi gen oleh faktor transkripsi NF- $\kappa$ B dan *nuclear factor erythroid 2-related* (Nrf2), atau jika sudah di transkripsi akan diatur oleh microRNA (miRNA).

Penurunan suplai darah saat stroke iskemik, akan memicu eksitotoksisitas dan stres oksidatif pada neuron daerah penumbra. Kedua kaskade ini akan mengaktifkan mikroglia untuk melepas sitokin pro-inflamasi (TNF- $\alpha$ , *interleukin-1 $\beta$*  [IL-1 $\beta$ ], IL-6). Sitokin ini akan meningkatkan potensiasi inflamasi dengan merekrut dan menginfiltrasi neutrofil, monosit, dan sel T ke dalam lesi otak (Harris et al. 2022).



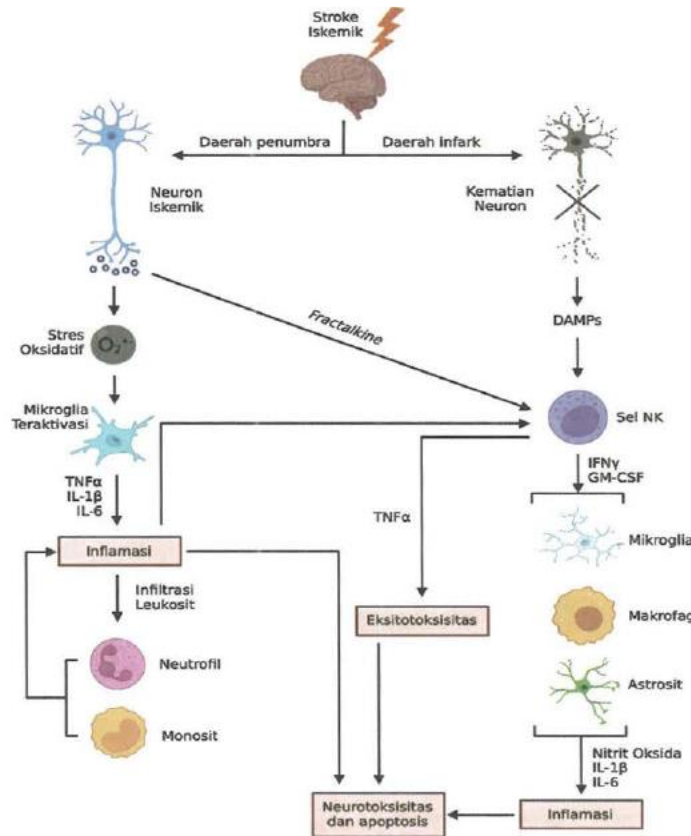
Gambar 2. Aktivasi Mikroglia dalam Inflamasi

Pada daerah infark, neuron mengalami kerusakan saraf yang ireversibel. DAMPs yang dilepaskan oleh sel nekrotik, dideteksi oleh reseptor seperti TLRs dan diekspresikan oleh sel imun seperti sel NK. Sel NK akan memengaruhi neuron iskemik dengan melepaskan sitokin (utamanya TNF) yang menyebabkan terjadinya hiperaktivitas dan eksitotoksisitas neuron. Sel NK juga menginduksi inflamasi dengan melepaskan IFN- $\gamma$  dan GM-CSF yang mengaktifkan mikroglia, makrofag, dan astrosit untuk mensekresi NO, IL-1 $\beta$ , dan IL-6 (Gambar 3).

Saat terjadi oklusi karena trombus di proksimal, maka di bagian distal akan terjadi proses iskemia yang disertai dengan kaskade inflamasi. *P-selectin* akan dilepaskan dari tempat penyimpanannya, yang bersama dengan *E-selectin* akan berikatan dengan *sialyl-Lewis X*. Keduanya akan merangsang *rolling adhesion* dari neutrofil. Iskemia sendiri akan menginduksi ekspresi IL-1 pada sel endotel, yang kemudian menginduksi ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) pada permukaan sel endotel.

Beberapa integrin pada permukaan neutrofil, seperti *Mac-1* dan *lymphocyte function-associated antigen-1* (LFA-1), berikatan kuat dengan ICAM-1, ICAM-2, dan *vascular cell adhesion protein-1* (VCAM-1). Astrosit, makrofag, dan mikroglia dari jaringan otak yang iskemik melepaskan *cytokine-induced neutrophil chemoattractant* (CINC) dan *monocyte chemoattractant*

*protein-1* (MCP-1). Kemokin ini akan membuat neutrofil berdiapedesis dan bermigrasi ke parenkim otak, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan (Harris et al. 2022).



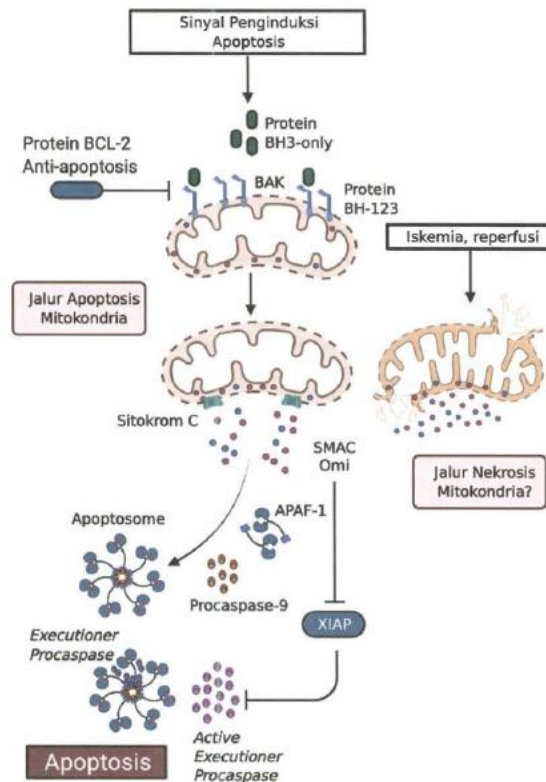
Gambar 3. Proses Inflamasi pada Stroke Iskemik

#### 2.1.4 Apoptosis

Stimulus intrinsik apoptosis diaktivasi oleh jalur sinyal mitokondria, sedangkan jalur ekstrinsik apoptosis merangsang reseptor tanda kematian pada permukaan sel seperti TNF- $\alpha$ , Fas (CD95/APO1), dan reseptor *TNF-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL). Sebagai respons dari terjadinya iskemia, pelepasan sitokrom c dari membran mitokondria berperan penting dalam inisiasi apoptosis (Gambar 4). Pelepasan sitokrom c ini dapat menyebabkan terjadinya formasi *mitochondrial transition pore* (MTP), yaitu protein dari famili *Bcl-2* dapat mendukung (*Bax*, *Bak*, *Bad*, *Bim*, *Bid*) atau mencegah (*Bcl-2*, *Bel-XL*, *Bcl-w*) terjadinya formasi MTP (Harris et al. 2022).

Adapun jalur ekstrinsik apoptosis diinisiasi oleh interaksi ligan-reseptor, yang dapat menginduksi aktivasi caspase terlepas dari adanya sitokrom c. Ligan dari famili TNF (yaitu FASL, TNF, LT- $\alpha$ , LT- $\beta$ , CD40L, LIGHT, RANKL,

dan TRAIL) akan berikatan dengan reseptor TNF, reseptor Fas (FasR), dan reseptor TRAIL yang akan mengaktifkan reseptor kematian. Ikatan ini menyebabkan teraktifasinya *caspase-8* dan *caspase-10*, yang pada akhirnya akan mengaktifasi efektor *caspase-3*. Aktivasi *caspase-3* akan menyebabkan permeabilisasi membran, kondensasi kromatin, fragmentasi DNA, dan kematian sel (Harris et al. 2022).



Gambar 4. Jalur Apoptosis

## 2.2 MONOSIT DAN *HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN* (HDL) PADA STROKE ISKEMIK AKUT

### 2.2.1 Monosit

Peradangan memainkan peran sentral dalam patobiologi stroke iskemik. Setelah stroke iskemik, mikroglia, yang merupakan makrofag yang menempati otak, diaktifkan dan sel imun yang bersirkulasi, seperti monosit, neutrofil, dan limfosit direkrut ke lokasi yang mengalami cedera. Monosit adalah sel yang berdiferensiasi tidak lengkap, yang telah terbukti memiliki kapasitas fagositosis yang tinggi dan untuk memperoleh respons spesifik tergantung pada sifat rangsangan dalam lingkungannya. Monosit dilengkapi dengan beberapa mekanisme

canggih yang mencakup *scavenger receptor*, reseptor *low-density lipoprotein*, *toll-like receptor*, reseptor kemokin/sitokin, reseptor Fc $\gamma$ , dan molekul adhesi.

Monosit dicirikan oleh ekspresi beberapa kelompok diferensiasi, seperti CD 115, CD 11c, CD 14 dan CD 16 pada manusia atau CD 115, CD 11b dan Ly6C pada hewan pengerat. Secara paralel, monosit manusia dan hewan pengerat mengekspresikan tingkat reseptor kemokin yang berbeda, di antaranya adalah reseptor kemokin (*C-X3-C motif*) 1 (CX3CR1) dan reseptor kemokin (*C-Cmotif*) 2 (CCR2). Pada manusia, monosit dikelompokkan kembali dalam tiga subtipe utama berdasarkan tingkat ekspresi CD14 dan CD16, yaitu subtipe klasik (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>-</sup>), subtipe intermediate (CD14<sup>++</sup> CD16<sup>+</sup>) dan subtipe non-klasik (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>++</sup>). Pada hewan pengerat, monosit dikelompokkan kembali menjadi dua subtipe utama berdasarkan reseptor kemokin dan tingkat ekspresi Ly6C, yaitu subset pro-inflamasi (CX3CR1<sup>low</sup>CCR2<sup>+</sup>Ly6C<sup>high</sup>) yang memiliki waktu paruh pendek dan secara aktif direkrut ke jaringan yang mengalami inflamasi, berkontribusi pada respons inflamasi, dan subtipe anti-inflamasi (CX3CR1<sup>high</sup>CCR2<sup>-</sup>Ly6C<sup>low</sup>) yang memiliki waktu paruh panjang dan terus berpatroli di lumen pembuluh darah, berkontribusi pada pemeliharaan homeostasis vaskular (Elafi & LeBlanc 2016).

Setelah mobilisasi, monosit pro-inflamasi mampu menginfiltrasi otak yang meradang, di mana mereka berdiferensiasi menjadi makrofag yang secara morfologis tidak dapat dibedakan dari sel mikroglia residen. Kelangsungan hidup monosit anti-inflamasi di sumsum tulang belakang telah terbukti bergantung pada aktivitas *orphan nuclear receptor* NR4A1. NR4A1 telah terbukti secara paralel terlibat dalam diferensiasi monosit pro-inflamasi menjadi monosit anti-inflamasi dalam sirkulasi darah.

Sel mikroglia dengan cepat diaktifkan dalam beberapa menit pada fase akut stroke iskemik. Setelah diaktifkan, mikroglia dapat dipolarisasi untuk mengadopsi fenotipe berbeda, yaitu fenotipe M1 yang diaktifkan secara klasik yang terlibat dalam tindakan pro-inflamasi, dan fenotipe M2 yang diaktifkan secara alternatif yang terlibat dalam tindakan anti-inflamasi dan penyembuhan jaringan.



Aktivasi mikroglial memuncak 2-3 hari setelah onset iskemik dan bertahan selama beberapa minggu. Berbeda dengan respon cepat sel mikroglial, *monocyte-derived macrophages* (MDM) banyak direkrut ke otak yang cedera 3-7 hari setelah stroke iskemik, yang bertepatan dengan fase kronis stroke iskemik. Sel mikroglial telah dilaporkan sangat rentan terhadap cedera iskemik berat, yang terbukti mengganggu perkembangan siklus sel, dan untuk menginduksi fenotipe pro-inflamasi M1. Namun, MDM telah dilaporkan kurang rentan terhadap cedera iskemik berat dan pada dasarnya terlibat dalam pembersihan sel-sel debris dalam jaringan yang rusak 7 hari setelah onset stroke iskemik. Pengamatan ini sangat penting, karena meskipun MDM secara morfologis tidak dapat dibedakan dari sel mikroglia residen dan fungsinya tumpang tindih dengan fungsi sel mikroglial, sel-sel ini memiliki kapasitas fagositosis yang lebih tinggi. Bukti yang muncul menunjukkan beberapa perbedaan fungsional antara subtipe monosit pada stroke iskemik. Misalnya, monosit pro-inflamasi CCR2<sup>+</sup> telah terbukti menginfiltrasi lebih awal ke otak yang iskemik, di mana mereka berdiferensiasi menjadi patroli monosit anti-inflamasi (EIAli & LeBlanc 2016).

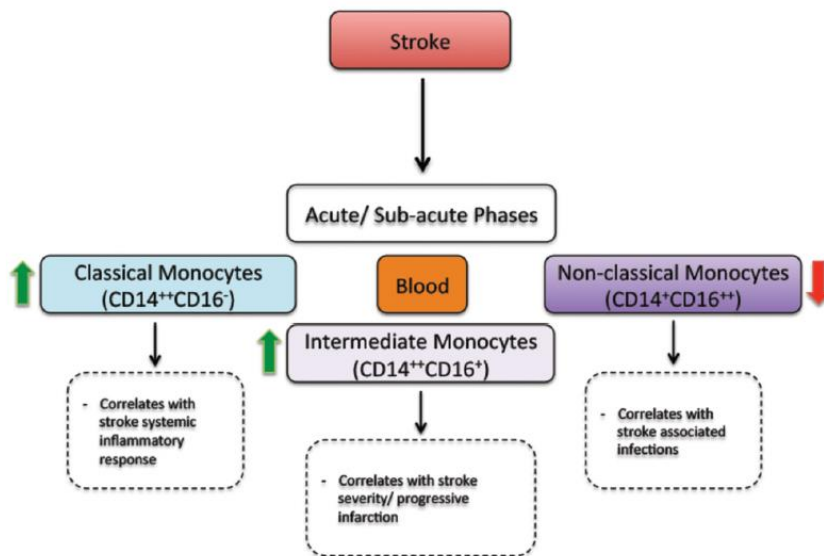
Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa CCR2<sup>+</sup> pro-inflamasi monosit (Ly6C<sup>high</sup>) menginfiltrasi ke otak yang iskemik memainkan peran yang bermanfaat dalam membatasi cedera iskemik karena diferensiasi selanjutnya menjadi MDM fenotipe anti-inflamasi M2 dan kapasitasnya untuk mempromosikan polarisasi MDM /microglia yang berdekatan menuju fenotipe anti-inflamasi M2. (EIAli & LeBlanc 2016) menemukan bahwa kepadatan mikrovaskuler otak meningkat hanya di perbatasan area nekrotik di dalam wilayah iskemik, yang terkait erat dengan peningkatan jumlah MDM.

Kedua subtipe monosit telah secara signifikan menginfiltrasi ke otak yang iskemik pada awal hari ke-1 setelah stroke iskemik, memuncak pada hari ke-3 dan kemudian menurun pada hari ke-7. Rekrutmen dan infiltrasi monosit pro-inflamasi (Ly6C<sup>high</sup>) menurun seiring waktu, sedangkan perekrutan dan infiltrasi monosit anti-inflamasi (Ly6C<sup>low</sup>) meningkat secara signifikan. Hasil ini dengan jelas memperlihatkan adanya pergeseran dinamis dalam perekrutan dan infiltrasi subtipe

monosit ke dalam otak iskemik, atau mungkin diferensiasi monosit pro-inflamasi (Ly6C<sup>high</sup>) menjadi monosit anti-inflamasi (Ly6C<sup>low</sup>).

Selain memicu respons imun spesifik otak, stroke iskemik secara dinamis memodulasi respons imun perifer, yang secara langsung memengaruhi patobiologi dan perkembangan penyakit. Pada manusia, stroke iskemik memicu monositosis berkelanjutan berupa peningkatan jumlah total monosit dalam sirkulasi darah pasien stroke iskemik. Jumlah subtipe monosit klasik (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), yang setara dengan subtipe monosit pro-inflamasi hewan pengerat (Ly6C<sup>high</sup>), meningkat secara signifikan dalam sirkulasi darah, sedangkan jumlah subtipe monosit non-klasik (CD14<sup>+</sup>D16<sup>++</sup>), yang setara dengan subtipe monosit anti-inflamasi hewan pengerat (Ly6C<sup>low</sup>), menurun secara signifikan.

Regulasi diferensial subtipe monosit dalam sirkulasi darah pasien stroke iskemik, yaitu peningkatan jumlah subtipe monosit *intermediate*, dan penurunan jumlah subtipe monosit non klasik pada fase akut dan subakut stroke, berkorelasi kuat dengan perkembangan dan keparahan infark otak. Stroke iskemik berpotensi meningkatkan jumlah monosit pro-inflamasi (Ly6C<sup>high</sup>) dalam sirkulasi darah pada fase akut stroke iskemik (3 jam setelah onset stroke iskemik) dan menurun jumlahnya di bawah tingkat pra-iskemik pada fase sub-akut dan kronis stroke iskemik (dari hari ke-1 sampai hari ke-7 hari setelah onset stroke iskemik). Di sisi lain, stroke iskemik menginduksi pengurangan berkelanjutan dari monosit anti-inflamasi (Ly6C<sup>low</sup>) selama fase akut, sub-akut dan kronis dari stroke iskemik.



Gambar 5. Regulasi subtipe monosit setelah stroke pada manusia

### 2.2.2 High-Density Lipoprotein

*High-density lipoproteins* (HDL) merupakan kelompok heterogen dari kompleks protein-lemak. Sejumlah studi epidemiologi menunjukkan bahwa HDL adalah prediktor negatif independen yang kuat dari kejadian vaskular. HDL sangat heterogen dalam ukuran, bentuk dan komposisi. Subfraksi HDL berbeda dalam kemampuannya untuk menjalankan fungsi antiaterogeniknya (penghilangan kolesterol, antiinflamasi, antioksidan, dan perlindungan sel endotel). Partikel HDL yang kecil dan padat tampaknya menunjukkan kapasitas *efflux* kolesterol yang lebih tinggi, efek antioksidan dan sifat anti-inflamasi daripada partikel HDL besar (Murphy et al. 2008). Beberapa protein yang diidentifikasi terkait dengan fungsi HDL adalah *paraoxonase-1* (PON1) dan *alpha-1 anti-trypsin* (AAT), yang masing-masing menunjukkan sifat antioksidan dan anti-inflamasi. PON1 adalah enzim yang disintesis di hati dan kemudian disekresikan dalam darah, di mana PON1 terutama mengikat HDL. Ini berperan dalam banyak sifat antiaterogenik HDL dengan mengurangi oksidasi *low-density lipoprotein* (LDL), proses kritis aterogenesis. AAT adalah protein plasma reaktif fase akut yang termasuk dalam keluarga inhibitor protease serin. Ini adalah penghambat fisiologis utama neutrofil elastase, enzim yang diproduksi oleh neutrofil yang teraktivasi pada lesi aterosklerotik, mendegradasi komponen matriks ekstraseluler dan

merangsang produksi sitokin pro-inflamasi yang berkontribusi pada ketidakstabilan plak.

HDL dapat berpartisipasi dalam patologi stroke pada tingkat yang berbeda. Stroke akut ditandai dengan endotelium teraktivasi yang mendukung perekrutan leukosit. HDL dapat memberikan efek anti-inflamasi pada endotelium tetapi juga pada leukosit (Tran-Dinh et al. 2013). Dalam sel endotel, HDL menghambat ekspresi molekul adhesi vaskular yang diinduksi sitokin, seperti *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM1) dan *E-selectin* (SELE), sehingga mengurangi adhesi dan transmigrasi leukosit.

Pada leukosit, HDL membatasi adhesi dan transmigrasi leukosit ke sel endotel, terutama melalui modulasi ekspresi CD11b (Murphy et al. 2008). Pada studi model tikus dengan stroke tromboemboli, didapatkan bahwa injeksi HDL plasma setelah stroke dikaitkan dengan penurunan kerusakan sawar darah-otak (BBB) dan penurunan rekrutmen neutrofil di daerah infark. Dalam model ini, HDL yang diwarnai terutama dikaitkan dengan sel endotel, menunjukkan bahwa efek perlindungan utamanya adalah pada BBB.

Setelah stroke iskemik, jaringan otak yang cedera melepaskan *reactive oxygen species* dan sitokin pro-inflamasi ke dalam kompartemen ekstraseluler. Mediator ini mengaktifkan sel-sel endotel otak yang berpartisipasi dalam gangguan BBB yang dapat menyebabkan edema otak, kematian neuron dan, dalam beberapa kasus, transformasi hemoragik.

Kadar HDL juga dipengaruhi oleh genetika dan gaya hidup manusia. Modifikasi gaya hidup, termasuk berhenti merokok, olahraga, dan penurunan berat badan, adalah cara efektif untuk meningkatkan HDL. Pada satu penelitian bahwa HDL turun 20% 6 jam setelah merokok dan efek ini bertahan selama 24 jam (Moffatt 2004). Olahraga yang intens juga dapat meningkatkan kadar HDL (Huttunen et al. 1979), terutama pada pasien dengan sindrom metabolik atau diabetes tipe 2. Konsumsi alkohol juga dapat sedikit meningkatkan kadar HDL-C (Rimm et al. 1999), meskipun efek ini kurang dari yang dicapai dengan berhenti merokok. Intervensi farmakologis juga dapat berperan dalam meningkatkan kadar HDL. Obat yang paling banyak digunakan untuk

meningkatkan kadar HDL adalah asam nikotinat atau niasin. Niasin dianggap mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dengan menurunkan konsentrasi kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL (Farrer 2018). Selain itu, pola makan yang sehat mungkin termasuk mengurangi asupan asam lemak jenuh dan trans serta meningkatkan asupan ikan, buah, dan sayuran memiliki efek positif pada peningkatan profil lipid serum dengan penurunan kolesterol total, trigliserida, dan LDL disertai peningkatan HDL (Rondanelli et al., 2016).

### **2.3 RASIO MONOSIT DAN HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN TERHADAP STROKE ISKEMIK AKUT**

Interaksi antara peradangan dan kekebalan melibatkan berbagai tahap aterosklerosis, yang memodulasi inisiasi lesi, perkembangan, dan berpotensi menyebabkan komplikasi trombotik yang merusak. Proses stroke iskemik melibatkan interaksi kompleks di seluler, termasuk sel endotel, matriks ekstraseluler, sawar darah-otak (BBB), neuron, dan sistem kekebalan. Peradangan melibatkan berbagai tahap patofisiologi, yang juga memperkuat dan memperbanyak kerusakan saraf setelah cedera iskemik. Kemokin dan sitokin pro-inflamasi seperti *nuclear factor kappa B subunit 1* (NF- $\kappa$ B), TNF- $\alpha$ , dan IL-6 telah ditemukan sebagai pendorong penting respons inflamasi pada stroke tipe aterosklerosis arteri besar.

Aktivasi monosit memiliki peran penting dalam inisiasi aterosklerosis. Karena disfungsi endotel dan peningkatan ekspresi molekul adhesi sel, monosit berkumpul, dan memasuki ruang subendotel, di mana sel-sel ini berdiferensiasi menjadi fagosit mononuklear, menelan sejumlah besar lipoprotein normal dan termodifikasi, yang mengubahnya menjadi kolesterol *foam cells*. Sebagai salah satu jenis makrofag, *foam cells* merupakan kontributor utama respon inflamasi pada proses aterosklerosis. *Foam cells* mengeluarkan sitokin pro inflamasi termasuk TNF, IL-1, dan IL-6, dan kemokin seperti *CXC-chemokine ligand 1* (CXCL1), *CC chemokine ligand 2* (CCL2), dan CCL5, serta faktor retensi makrofag termasuk *semaphorin 3E* dan *netrin 1*, dan mereka selanjutnya melepaskan faktor jaringan dan kandungan lipidnya melalui kematian terakhir, yaitu nekrosis atau apoptosis, yang menyebabkan pembentukan inti nekrotik protrombotik. Dan inti nekrotik ini adalah komponen penting dari plak yang

tidak stabil dan berkontribusi terhadap rupturnya dan trombosis berikut yang mendasari kejadian koroner akut dan stroke iskemik. Jumlah monosit di sirkulasi juga dianggap sebagai prediktor pembentukan plak baru.

Selain itu, ditemukan bahwa proses inflamasi akut dan berkepanjangan terjadi pada cedera iskemia serebral, termasuk aktivasi cepat sel imun residen (terutama mikrogliia), produksi faktor proinflamasi, dan infiltrasi berbagai sel inflamasi (termasuk neutrofil, monosit/makrofag, sel T, dan sel lain) ke dalam jaringan iskemik. Monosit/makrofag ditemukan terlibat dalam inflamasi dan cedera akibat stroke. Tingkat jumlah monosit yang tinggi ditemukan terkait dengan risiko tinggi penyakit jantung koroner dan hasil yang lebih buruk pada stroke iskemik. Terungkap bahwa peningkatan kadar monosit darah merupakan faktor risiko independen untuk hasil fungsional pasca-stroke yang lebih buruk setelah disesuaikan dengan faktor risiko terkait.

Berlawanan dengan pro-inflamasi, mendorong aterosklerosis, dan sifat trombotik monosit, HDL memainkan peran terbalik, yang memiliki sifat anti-inflamasi, anti-oksidan, dan anti-trombotik. Taborda et al. menunjukkan bahwa HDL memberikan efek imunomodulator dengan mempengaruhi aktivitas immunosensor bawaan termasuk *dektin-1*, TLR, dan *inflammasome*, dan memberikan efek antiinflamasi dengan mengurangi produksi IL-6 dan IL-1b. Murphy et al. mengungkapkan bahwa HDL dan komponen protein utamanya apolipoprotein A-1 menunjukkan efek anti-inflamasi pada monosit manusia dengan menghambat aktivasi CD11b.

Dalam model fungsional, diamati bahwa sel-sel melekat pada monolayer sel endotel, dan monosit menyebar di bawah aliran dan bertransmigrasi. Bukti ditemukan bahwa HDL menghambat penyerapan LDL dan memodifikasi LDL oleh makrofag mononuklear. Selain itu, disarankan bahwa HDL dapat merangsang proses transpor kolesterol terbalik dari *foam cell* di plak ke hati, melindungi endotelium dengan mengaktifkan jalur endotel *nitric oxide synthase* (eNOS), dan menghambat oksidasi LDL. Efek protektif HDL pada penyakit kardiovaskular juga telah diukur secara andal dalam kohort prospektif besar. Selain itu, kombinasi HDL rendah dan *galektin-3* tinggi ditemukan terkait dengan prognosis buruk setelah stroke iskemik, yang mencakup hasil gabungan dari kematian dan kejadian vaskular, stroke berulang, dan kejadian vaskular.

Nilai jumlah *monocyte*/HDL ratio (MHR), yang didefinisikan sebagai pembagian jumlah monosit dengan HDL, merupakan indikator inflamasi yang baru. Dalam beberapa tahun terakhir, MHR, sebagai penanda inflamasi baru, telah terbukti memiliki nilai penting dalam penyakit jantung koroner aterosklerotik. Terungkap bahwa peningkatan kadar MHR, yang menunjukkan peningkatan peradangan dan stres oksidatif, secara signifikan terkait dengan terjadinya aliran koroner yang lambat. Sebuah studi sampel besar prospektif dari 3.798 pasien yang menjalani angiografi koroner menunjukkan bahwa MHR, sama dengan monosit adalah prediktor efektif dari *adverse cardiovascular events* (ACEs), termasuk infark miokard akut, unstable angina, revaskularisasi koroner, stroke, gagal jantung, dan kematian (Zhang et al. 2016).

Sebuah studi cross-sectional memperkirakan hubungan MHR dan prevalensi stroke iskemik di antara populasi Cina umum, yang menunjukkan bahwa individu di kuartil tertinggi tingkat MHR memiliki risiko 1,6 kali lipat lebih tinggi dari prevalensi stroke iskemik dibandingkan dengan mereka yang berada di kuartil terendah, dan tingkat MHR secara linear terkait dengan kejadian stroke iskemik (H.-Y. Wang et al. 2019). Dua penelitian berdasarkan pasien yang telah menjalani trombektomi mekanik (MT) untuk oklusi arteri besar menunjukkan bahwa peningkatan MHR secara independen terkait dengan hasil fungsional 3 bulan yang lebih buruk, tetapi tidak terkait secara signifikan dengan mortalitas 3 bulan.

Selain itu, sebuah studi tentang MHR dan prognosis stroke iskemik akut menunjukkan bahwa pasien yang tidak bertahan hidup memiliki tingkat MHR yang lebih tinggi, dan nilai MHR yang tinggi merupakan faktor risiko independen untuk kematian 30 hari pada pasien dengan stroke iskemik akut. Sebuah studi baru-baru ini mengungkapkan bahwa peningkatan kadar MHR dikaitkan dengan *early neurological deterioration* (END) yang lebih tinggi pada pasien dengan infark pontin terisolasi, yang dianggap sebagai tipe khas infark terkait aterosklerosis. Studi dari (Omar et al. 2021) menunjukkan bahwa MHR adalah prediktor independen untuk adanya penyakit arteri karotis (oklusi, stenosis, atau plak) pada pasien stroke iskemik. Studi ini lebih lanjut mengungkapkan bahwa mungkin ada korelasi erat antara MHR dan penyakit aterosklerotik intrakranial dan ekstrakranial.

## **2.4 FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**

Berbagai macam faktor diketahui mempengaruhi luaran klinis setelah stroke. Sebagian besar merupakan variabel klinis yang berhubungan dengan penyakit (tingkat keparahan stroke, etiologi), faktor risiko kardiovaskular (hipertensi, gagal jantung) dan variabel demografis lainnya (umur, jenis kelamin).

### **2.4.1 Usia dan Jenis Kelamin**

Angka kejadian stroke meningkat seiring bertambahnya usia, dengan peningkatan dua kali lipat setelah usia 55 tahun. Pasien usia lanjut memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dan luaran penyakit yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang berusia lebih muda. Secara absolut, probabilitas hasil yang baik didapatkan paling tinggi pada kelompok usia 18-35 tahun dan secara bertahap menurun sebesar 3,1%-4,2% per dekade hingga usia 75 tahun dengan penurunan tajam setelahnya (Knoflach et al. 2012).

Jenis kelamin juga memengaruhi insidensi dan luaran stroke; meskipun laki-laki memiliki angka insidensi stroke yang lebih tinggi di sepanjang kehidupan, namun perempuan memiliki angka prevalensi yang lebih tinggi disebabkan risiko stroke yang meningkat seiring pertambahan usia serta angka harapan hidup yang lebih lama pada perempuan. Perbedaan jenis kelamin pada epidemiologi stroke iskemik bergantung pada usia karena pengaruh jenis kelamin terhadap risiko dan luaran penyakit berubah di sepanjang kehidupan. Pada masa kanak-kanak dan dewasa muda, insidensi stroke pada laki-laki lebih tinggi dan memiliki luaran fungsional yang lebih buruk daripada perempuan. Pada usia dewasa, angka insidensi stroke meningkat pada perempuan, bersamaan dengan awitan menopause dan kehilangan hormon reproduksi pada perempuan (Harris et al. 2022).

### **2.4.2 Ras atau Etnis**

Perbedaan ras atau etnis memengaruhi insidens stroke. Orang kulit hitam dan beberapa suku di Amerika Latin memiliki insidens semua jenis stroke dan angka mortalitas akibat stroke yang lebih tinggi dibandingkan orang kulit putih. Hingga saat ini masih belum jelas apakah perbedaan ras terhadap angka kejadian stroke tersebut



disebabkan oleh genetik, lingkungan, ataupun interaksi antara keduanya. Alasan yang paling mungkin terkait angka kejadian stroke yang lebih tinggi pada populasi kulit hitam adalah tingginya angka prevalensi prehipertensi, hipertensi, obesitas, dan diabetes melitus sebagai faktor risiko stroke (Harris et al. 2022).

#### 2.4.3 Hipertensi

Hipertensi adalah faktor risiko utama kejadian stroke, baik infark serebral maupun perdarahan intrakranial. Tekanan darah, khususnya tekanan darah sistolik, meningkat seiring bertambahnya usia baik pada anak maupun dewasa. Tekanan darah tinggi yang berlangsung dalam waktu lama mengakibatkan terjadinya proses hialinisasi pada dinding pembuluh darah yang berefek kepada menghilangnya elastisitas dinding pembuluh darah hipertensi kronik akan menyebabkan perubahan pada vaskular khususnya *media to lumen ratio*. Perubahan pada pembuluh darah dapat terjadi akibat tekanan yang terus meningkat. Dinding pembuluh darah juga berubah sebagai akibat dari kerusakan endotel. Intima media akan mengalami perubahan akibat injuri endotel berulang, yang akan membentuk trombus, migrasi dan proliferasi dari sel otot polos, serta infiltrasi dari sel inflamasi (Harris et al. 2022).

Besarnya perubahan tekanan darah selama hari pertama setelah onset stroke juga secara signifikan terkait dengan rendahnya skor NIHSS awal dan luaran klinis akhir. Secara khusus, pasien yang mengalami penurunan tekanan darah yang besar (>75 mm Hg) atau meningkat (>25 mm Hg) dalam 24 jam pertama kemungkinan memiliki risiko tertinggi untuk hasil yang buruk, sebuah temuan juga terlihat pada *Blood pressure in Acute Stroke Collaboration 10* (Sare et al. 2009).

#### 2.4.4 Diabetes melitus

DM terbukti menjadi faktor risiko yang kuat untuk semua manifestasi klinis penyakit vaskular aterosklerotik. Mekanisme peningkatan atherogenesis pada pasien DM meliputi gangguan profil lipid, gangguan metabolisme asam arakidonat, peningkatan agregasi trombosit, peningkatan kadar fibrinogen, gangguan fibrinolisis, disfungsi endotel, dan aktivasi jalur poliol.

Enam studi menunjukkan hubungan antara diabetes dan hasil neurologis yang lebih buruk (Saxena et al. 2016). Sebagian besar penelitian menunjukkan hubungan antara diabetes dan lama rawat inap yang lebih lama di antara pasien rawat inap stroke. Diabetes dikaitkan dengan peningkatan readmisi rumah sakit dan stroke berulang pada 3 bulan, 6 bulan, dan 1 tahun setelah indeks stroke pada orang yang mengalami stroke iskemik. Dalam semua penelitian yang menganalisis HbA1c sebagai pengukuran berkelanjutan, peningkatan HbA1c dikaitkan dengan hasil stroke yang lebih buruk; peningkatan keparahan stroke, angka kematian dan stroke berulang (Lei et al. 2015).

#### 2.4.5 Gagal Jantung dan Fibrilasi Atrial (*Atrial Fibrillation/AF*)

Gagal jantung kronis (*heart failure/HF*) merupakan faktor risiko stroke iskemik akibat kardioemboli dan infark hemodinamik. Ini memperburuk prognosis jangka panjang dari penderita stroke melalui berbagai mekanisme, termasuk keadaan protrombotik dan proinflamasi, edema paru, hipoksia, aritmia jantung, dan kelelahan. Gagal jantung kronis mempengaruhi homeostasis fisiologis di berbagai sistem organ pasien stroke yang mengakibatkan gangguan hemodinamik arteri dan vena, ketidakseimbangan cairan tubuh, memburuknya oksigenasi jaringan otak, disfungsi endotel, serta respons proinflamasi dan protrombotik (Siedler et al., 2019).

Pasien dengan AF memiliki peningkatan risiko stroke, yang biasanya dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk. AF adalah prediktor independen kematian dan juga terkait dengan hasil yang lebih buruk di antara pasien-pasien stroke. Pada studi (Saposnik et al., 2013), didapatkan peningkatan mortalitas pada 30 hari dan 1 tahun dan kemungkinan rawat jalan yang lebih rendah di antara pasien dengan AF dibandingkan dengan pasien tanpa AF dalam strata iScore tinggi yang sama. AF dikaitkan dengan risiko kematian atau kecacatan yang lebih tinggi dan komplikasi perdarahan setelah trombolisis.

#### 2.4.6 Dislipidemia

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa beberapa komponen lipid dikaitkan dengan peningkatan keparahan cedera neurologis dan hasil yang merugikan dari stroke iskemik akut pada populasi umum. Beberapa penelitian menemukan bahwa kadar LDL-C serum menurun

setelah timbulnya AIS. Di bawah stres oksidatif, low-density lipoprotein (LDL) teroksidasi menjadi low-density lipoprotein (oxLDL) teroksidasi. Tingkat penurunan LDL-C mungkin mencerminkan tingkat peningkatan oxLDL, yang dapat menunjukkan tingkat keparahan stres oksidatif dan secara positif terkait dengan hasil fungsional yang buruk (Cui et al. 2021).

#### 2.4.7 Luas Volume Lesi Iskemik

Hubungan antara volume lesi dan derajat keparahan stroke dan antara volume lesi dan hasil fungsional pada stroke telah dijelaskan sebelumnya. Studi (Leinonen et al. 2000) menemukan korelasi yang signifikan antara volume lesi (MRI scan) dan NIHSS dan dengan Barthel Index (BI) yang dinilai rata-rata 2,2 hari pasca stroke pada 22 pasien dengan stroke akut.

Dalam penelitian (Schiemanck et al. 2005), hubungan yang kuat antara volume lesi dan NIHSS ditunjukkan, serta korelasi sedang antara volume lesi dan status fungsional dinilai dengan ukuran gangguan fisik (MI) dan keterbatasan aktivitas (BI dan Skala Rankin). Korelasi antara volume lesi dan status fungsional lebih kuat pada subkelompok pasien dengan lesi yang luas dan lesi pada hemisfer kanan.

### 2.5 BARTHEL INDEX (BI)

Total beban global stroke dan kebutuhan rehabilitasi pasca stroke meningkat. Beberapa penulis telah mempelajari faktor prognostik untuk kelangsungan hidup jangka panjang setelah stroke, kekambuhan stroke, dan luaran fungsional atau ketergantungan (Appelros et al. 2003a). Penilaian rutin status neurologis dan luaran klinis fungsional penting bagi para ahli untuk menetapkan tujuan rehabilitasi, merencanakan intervensi yang tepat, dan mengevaluasi luaran klinis. Berbagai alat ukur telah tersedia untuk menilai luaran klinis stroke iskemik (F. Liu et al. 2020). Skala yang paling umum digunakan untuk penilaian luaran klinis pada pasien stroke adalah *modified Rankin Scale* (mRS) dan Barthel Index.

BI telah digunakan, baik secara tunggal maupun sebagai bagian dari ukuran "global", dalam studi dari unit trombolisis dan stroke akut. Saat ini, BI merupakan pilihan kedua setelah *modified Rankin Scale* (mRS) sebagai ukuran luaran klinis stroke (Quinn, Langhorne & Stott 2011). BI juga

merupakan skala yang banyak digunakan untuk mengukur *activities of daily living* (ADL). Ada 10 item di BI, mulai dari 0 (ketergantungan total) hingga 20 poin (mandiri). 10 item terdiri dari fokus BI pada perawatan diri (mandi, membersihkan diri, mengendalikan rangsang berkemih, mengendalikan rangsang defekasi, berpakaian, makan, dan penggunaan jamban) dan mobilitas (transfer, naik dan turun tangga, dan berjalan) dalam tabel 1. Penilaian didasarkan pada waktu dan jumlah bantuan fisik yang dibutuhkan pasien untuk melakukan aktivitas (Huybrechts & Caro 2007). BI juga telah terbukti dapat dipercaya dan valid untuk mengevaluasi efektivitas rehabilitasi pada pasien stroke (Zhou et al. 2021). Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa BI memiliki sifat klinimetri yang baik untuk mengukur disabilitas pada pasien stroke (F. Liu et al. 2020). BI mudah untuk digunakan, dimana dapat diisi oleh pasien sendiri atau informasi diambil dari perawat dan keluarga, dan hanya membutuhkan waktu beberapa menit (Wade, Collin and Britain, 1987). Nilai BI yang lebih rendah dikaitkan dengan kecacatan yang lebih besar, waktu pemulihan yang lebih lama, dan kebutuhan perawatan yang lebih besar untuk memfasilitasi pemulihan. Perubahan BI selama waktu yang ditentukan mungkin menjadi alat prediksi yang lebih kuat. Utilitas prediksi BI awal tidak ditunjukkan dengan jelas dan beberapa penulis tertentu berpendapat bahwa BI yang diukur sebelum hari ke-5 setelah onset adalah suboptimal dan BI yang diukur setelah hari ke-5 optimal (Quinn et al. 2011).

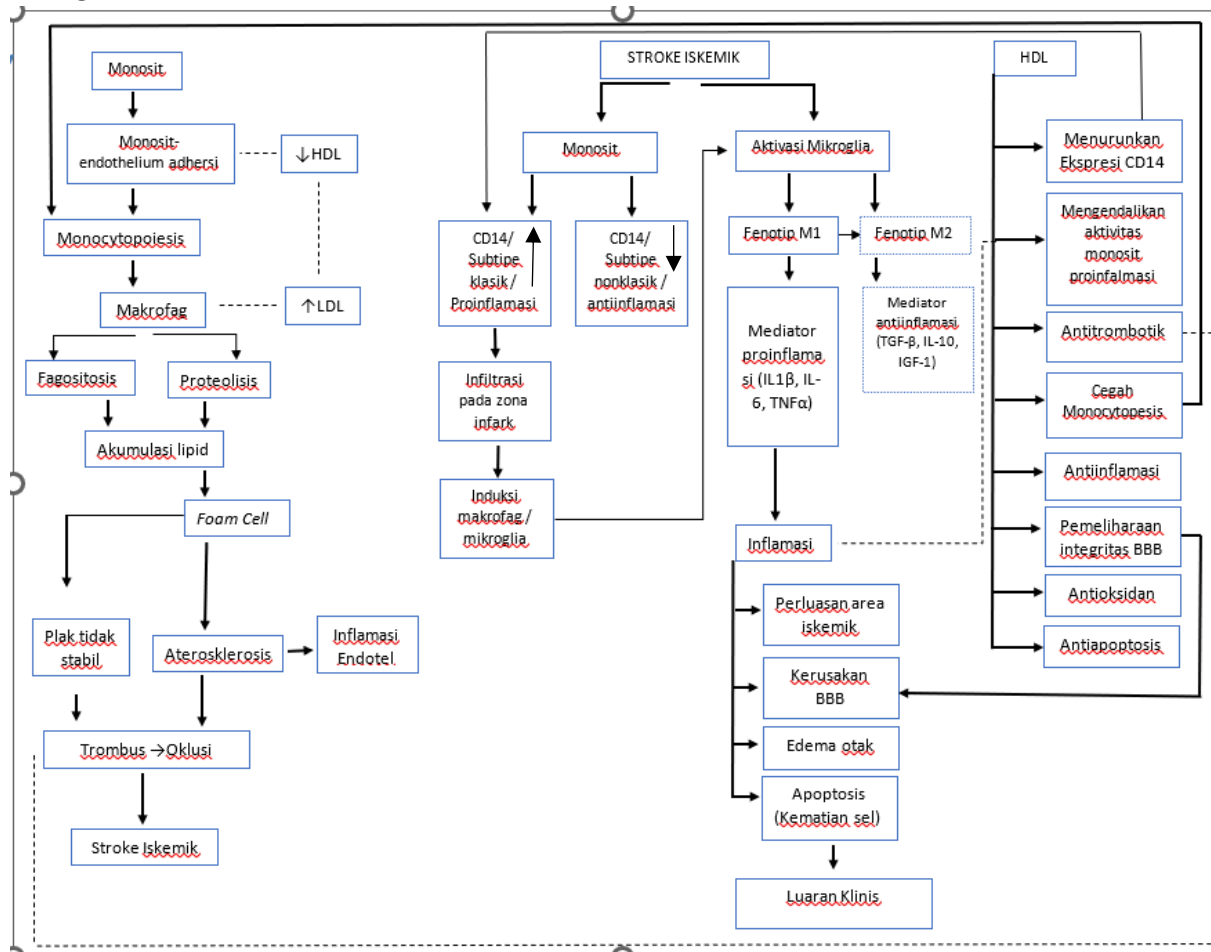
BI telah direkomendasikan untuk digunakan dalam pengembangan model risiko prediktif untuk memperkirakan luaran klinis pada pasien yang drop out dalam uji coba. Instrumen ini mudah dikelola, tidak memerlukan pelatihan formal atau sertifikasi. Selain itu, sejumlah studi prospektif telah menunjukkan bahwa tingkat keparahan kecacatan menurut BI yang tercatat pada 5 hari pasca stroke, bahkan ketika dikotomi, menunjukkan akurasi prognostik yang tinggi untuk kematian atau ketergantungan sebagai luaran klinis akhir (Kwakkel et al. 2011). Oleh karena itu, BI dapat direkomendasikan untuk digunakan dalam pengembangan model risiko prediktif untuk memperkirakan luaran klinis akhir bagi pasien yang hilang dalam uji coba (Kwakkel et al. 2011).

Tabel 1. Barthel Index (Quinn et al. 2011)

No.	Fungsi	Skor	Keterangan
1.	Mengendalikan rangsang defekasi	0	Tak terkendali/tak teratur (perlu bantuan)
		1	Kadang-kadang tak terkendali
		2	Mandiri
2.	Mengendalikan rangsan berkemih	0	Tak terkendali/menggunakan kateter
		1	Kadang-kadang tak terkendali
		2	Mandiri
3.	Membersihkan diri	0	Butuh pertolongan orang lain
		1	Mandiri
4.	Penggunaan jamban	0	Tergantung pertolongan orang lain
		1	Perlu pertolongan pada beberapa kegiatan tetapi dapat mengerjakan sendiri kegiatan lain
		2	Mandiri
5.	Makan	0	Tidak mampu
		1	Perlu ditolong untuk memotong makanan
		2	Mandiri
6.	Berubah sikap dari baring ke duduk	0	Tidak mampu, tidak ada keseimbangan saat duduk
		1	Bantuan mayor (1 atau 2 orang), dapat duduk
		2	Bantuan minimal
		3	Mandiri
7.	Berpindah/berjalan	0	Tidak mampu
		1	Bisa (pindah) dengan kursi
		2	Berjalan dengan bantuan 1 orang
		3	Mandiri
8.	Memakai baju	0	Tergantung orang lain
		1	Sebagian dibantu (misalnya mengancing baju)
		2	Mandiri

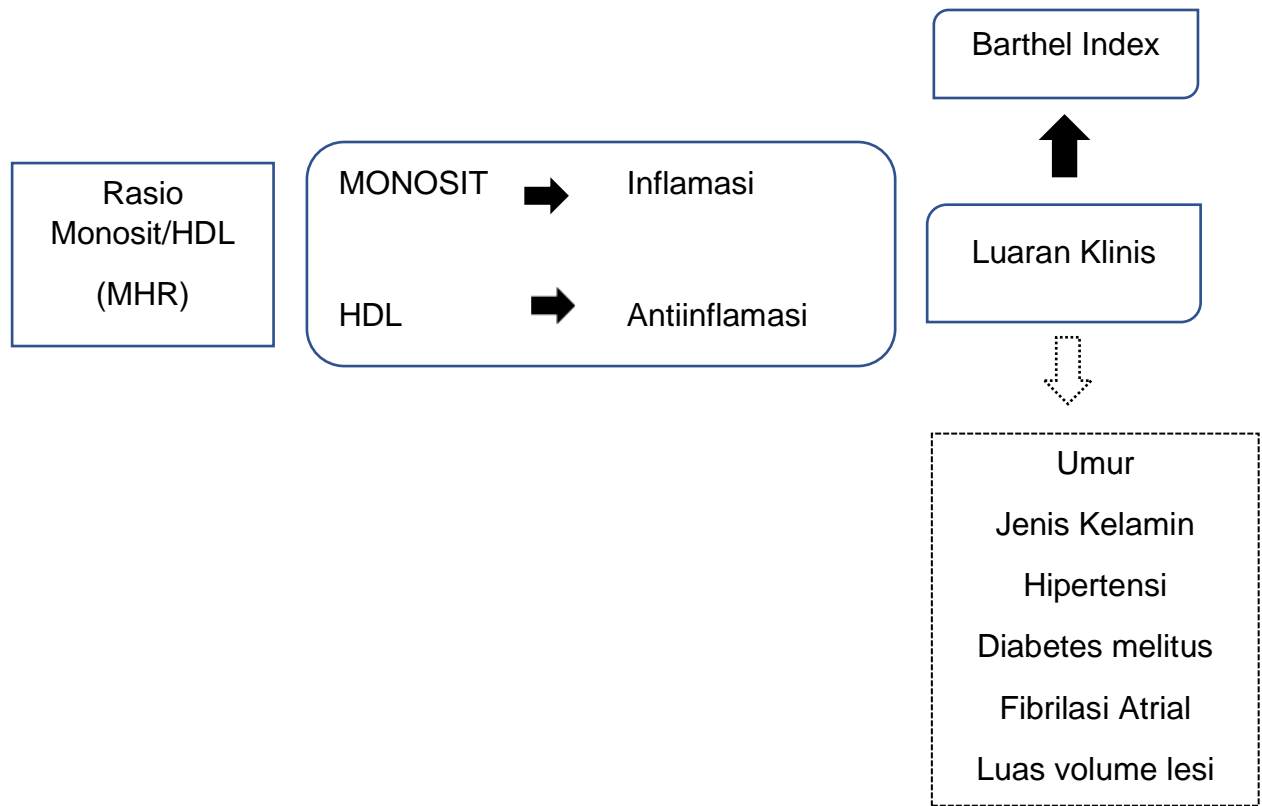
9.	Naik turun tangga	0	Tidak mampu
		1	Butuh pertolongan
		2	Mandiri
10.	Mandi	0	Tergantung
		1	Mandiri
	TOTAL SKOR	20	

## 2.6 KERANGKA TEORI



Gambar 6. Kerangka Teori

## 2.7 KERANGKA KONSEP



Keterangan:

Variabel independen

Variabel dependen

Variabel perancu

Variabel antara

Gambar 7. Kerangka Konsep