

TESIS

**HUBUNGAN OSMOLALITAS SERUM DENGAN
LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**

*Correlation Between Serum Osmolality with
Clinical Outcomes of Acute Ischemic Stroke*



ITA PURWANTI

C155182008

DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN OSMOLALITAS SERUM DENGAN
LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

ITA PURWANTI

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN OSMOLALITAS SERUM DENGAN
LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**

Disusun dan diajukan oleh

ITA PURWANTI

C155182008

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 **24 JANUARI 2023**
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

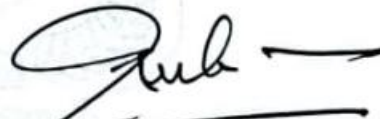
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



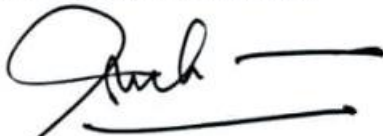
dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K)
NIP 195023101974031001

Pembimbing Pendamping,



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 : Ita Purwanti

No. Mahasiswa : C155182008

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Hubungan Osmolalitas Serum dengan 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, 24 Januari 2023

Yang menyatakan



Ita Purwanti

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada kepada Allah SWT atas berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul **HUBUNGAN OSMOLALITAS SERUM DENGAN 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 suami saya Mohd Zulkiflie, S.Sos serta kedua anak saya Muh Alief Naufal Afkar dan Muh Ziyad Hanifan, kedua orang tua saya, Bapak H. M. Dahlan dan Ibu Hj. Nisbaeti, mertua saya, Bapak H. Abd. Gaffar Syam dan Ibu Hj. Marwah, saudara-saudara saya Dra. Hj. Dahara Dahlan, Hj. Murniati Dahlan, Hj. Dahriani Dahlan, S.Pd, MM 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 dan 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. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S(K) sebagai Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama, dr. Muhammad Akbar, Ph.D,

Sp.S(K), DFM sebagai Anggota Penasihat/ Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai Anggota Komisi Penasihat/ Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. David Gunawan Umbas, 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 Kwadow, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S (K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K); dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K); Dr. dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Muhammad Yunus Amran, Ph.D, Sp.S(K), FIMP, FINR, FINA; dr. Andi Weri Sompaa, 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. Nurussyariah Hammado, M.NeuroSci, Sp.N, FIPM; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes dan dr. Liliana Tria Limoa, Sp.S(K) yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Ibu I Masse, SE, Sdr. Syukur, Sdr. Arfan, dan Sdr. Ade, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, dan 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. Fidya Putri, dr. Eva Lusy Anggreni, dr. Dwi Setia Ningrum, dr. Helen, dr. Kharina Novialie, 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.

Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan. Semoga persaudaraan ini tetap terjaga sampai seterusnya.

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, 24 Januari 2023



Ita Purwanti

ABSTRAK

ITA PURWANTI. Hubungan Osmolalitas Serum dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut (dibimbing Cahyono Kaelan, Muhammad Akbar, David Gunawan Umbas, Ashari Bahar, dan Andi Alfian Zainuddin)

Pendahuluan: Stroke merupakan penyebab kematian dan kecacatan nomor tiga jika digabungkan dan penyebab kematian utama kedua di dunia. Dehidrasi adalah salah satu faktor yang berkontribusi terhadap kematian dan kecacatan pasien stroke iskemik akut. Parameter yang sensitif dan merupakan indikator terbaik untuk menilai dehidrasi adalah osmolalitas serum.

Tujuan: Mengetahui hubungan osmolalitas serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif. Data berasal dari rekam medis pasien rawat inap saraf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang mengalami stroke iskemik akut pada tahun 2020-2021. Penilaian osmolalitas serum berdasarkan pemeriksaan natrium, kalium, ureum, dan glukosa saat admisi, serta dihitung menggunakan persamaan Khajuria-Krahn yaitu $1,86(\text{Natrium}+\text{Kalium}) + 1,15(\text{Glukosa}/18) + (\text{Ureum}/6) + 14$ (glukosa dan urea dalam satuan mg/dL). Luaran klinis stroke dinilai dengan skor Barthel Indeks hari ke-7 perawatan.

Hasil: Sebanyak 70 sampel memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari karakteristik subjek ditemukan jenis kelamin laki-laki (62,9%), kelompok usia 45-59 tahun (52,9%) dan faktor risiko hipertensi (85,7%) adalah sampel terbanyak pada penelitian ini. Dari uji korelasi Pearson didapatkan hubungan antara osmolalitas serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut, dimana kekuatan hubungan lemah dan bernilai negatif ($p = 0,004$, $r = -0,337$).

Diskusi: Osmolalitas serum merupakan penanda dehidrasi dan berhubungan dengan stroke berat dan luaran klinis yang lebih buruk. Pasien yang mengalami dehidrasi memiliki kemungkinan mortalitas lebih besar atau ketergantungan lebih berat saat keluar dari Rumah Sakit. Dehidrasi dapat menyebabkan perluasan infark sehingga menghasilkan luaran klinis buruk.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara osmolalitas serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

Kata kunci: stroke iskemik, osmolalitas serum, luaran klinis, Barthel Indeks.

ABSTRACT

ITA PURWANTI. *Correlation Between Serum Osmolality with Clinical Outcomes of Acute Ischemic Stroke* (supervised by Cahyono Kaelan, Muhammad Akbar, David Gunawan Umbas, Ashari Bahar, and Andi Alfian Zainuddin)

Introduction: *Stroke is the third-leading cause of death and disability combined and the second-leading cause of death in the world. Dehydration is one of the factors that contributes to death and disability in acute ischemic stroke patients. A sensitive parameter and the best indicator for assessing dehydration is serum osmolality.*

Objective: *To identify the Correlation Between Serum Osmolality with Clinical Outcomes of Acute Ischemic Stroke.*

Methods: *This study used a retrospective cohort design. The data were deducted from medical record of neurology ward that diagnosed with acute ischemic stroke in 2020-2021. Assessment of serum osmolality is based on the examination of sodium, potassium, urea, and glucose at admission and is calculated using the Khajuria-Krahn equation, namely: $1.86 (\text{sodium} + \text{potassium}) + 1.15 (\text{glucose}/18) + (\text{urea}/6) + 14$ (glucose and urea in mg/dL). The clinical outcome of stroke was assessed by the Barthel Index score on the 7th day of treatment.*

Result: *A total of 70 samples met the inclusion and exclusion criteria. According to the subject characteristics, male sex (62.9%), age group 45-59 years (52.9%), and risk factors for hypertension (85.7%) had the largest samples in this study. From the Pearson correlation test, it was found that there was a relationship between serum osmolality and the clinical outcome of acute ischemic stroke, which the strength of the relationship was weak and negative ($p = 0.004$, $r = -0.337$).*

Discussion: *Serum osmolality is a marker of dehydration and is associated with severe stroke and a poorer clinical outcome. Patients who are dehydrated have a greater likelihood of mortality or more severe dependency upon discharge from the hospital. Dehydration can cause infarct expansion, resulting in poor clinical outcomes.*

Conclusion: *There is a relationship between serum osmolality with the clinical outcome of acute ischemic stroke.*

Keywords: *ischemic stroke, serum osmolality, clinical outcome, Barthel index.*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Hipotesis Penelitian.....	6
1.4 Tujuan Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Stroke Iskemik.....	7
2.1.1 Definisi Stroke Iskemik	7
2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik.....	7
2.1.3 Penilaian Luaran Klinis dengan Barthel Indeks.....	11
2.2 Keseimbangan Cairan Tubuh.....	14
2.3 Dehidrasi.....	18
2.3.1 Definisi dan Manifestasi Dehidrasi.....	18
2.3.2 Penilaian Dehidrasi.....	19
2.3.3 Hubungan Dehidrasi dengan Stroke Iskemik.....	20
2.4 Osmolalitas	22
2.4.1 Definisi Osmolalitas	22
2.4.2 Komponen Osmolalitas	23

2.4.3 Penilaian Osmolalitas	24
2.4.4 Hubungan Osmolalitas Serum dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	27
2.5 Kerangka Teori.....	29
2.6 Kerangka Konsep.....	30
BAB III METODOLOGI PENELITIAN 31	
3.1 Jenis Penelitian	31
3.2 Waktu dan Tempat penelitian	31
3.3 Populasi Penelitian	31
3.4 Sampel Penelitian	31
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
3.6 Cara Kerja	33
3.7 Variabel Penelitian	33
3.8 Definisi Operasional	34
3.9 Alur Penelitian	36
3.10 Analisis data dan Uji Statistik	36
3.11 Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	37
BAB IV HASIL PENELITIAN	38
4.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	38
4.2 Analisis Hubungan Osmolalitas Serum dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	40
4.3 Perbandingan Osmolalitas Serum Pada Ketiga Kategori Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	42
4.4 Analisis Hubungan Kategori Osmolalitas Serum Dengan Kategori Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	43
BAB V PEMBAHASAN	44
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	44
5.2 Hubungan Osmolalitas Serum Dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut	47
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	53
6.1 Kesimpulan	53

6.2 Saran	53
DAFTAR PUSTAKA.....	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Barthel Indeks	13
Tabel 2. Karakteristik Subyek Penelitian.....	38
Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian.....	39
Tabel 4. Perbandingan Nilai Osmolalitas Serum Pada Ketiga Kategori Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	42
Tabel 5. Analisis Hubungan Kategori Osmolalitas Serum Dengan Kategori Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Aliran Darah Serberal pada Stroke.....	9
Gambar 2. Efek Seluler dari Iskemik.....	11
Gambar 3. Komposisi Cairan Tubuh	15
Gambar 4. Komponen Ion pada Kompartemen Cairan Tubuh	16
Gambar 5. Kontrol Keseimbangan Cairan Tubuh	18
Gambar 6. Kerangka Teori Penelitian	29
Gambar 7. Kerangka Konsep Penelitian	30
Gambar 8. Alur Penelitian.....	36
Gambar 9. Analisis Hubungan Osmolalitas Serum Dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut	41

DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Antidiuretic Hormone</i>
AMPA	: <i>α-Amino 3-Hydroxy 5-Methyl 4-Isonazolipropionid Acid</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BI	: <i>Barthel Indeks</i>
BIA	: <i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
CBF	: <i>Cerebral Blood Flow</i>
CES	: <i>Cairan Ekstraseluler</i>
CIS	: <i>Cairan Intraseluler</i>
CRT	: <i>Capillary Refill Time</i>
DRIE	: <i>The Dehydration Recognition In our Elders</i>
ESPEN	: <i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
GBD	: <i>The Global Burden of Diseases</i>
NAA	: <i>Neutron Activation Analysis</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NMDA	: <i>N-Metil D-Aspartat</i>
MCAO	: <i>Medial Cerebral Artery Occlusion</i>
mRS	: <i>modified Rankin Scale</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronik</i>
Riskesmas	: <i>Riset Kesehatan Daerah</i>
RSCM	: <i>Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
vWF	: <i>Von Willebrand factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Stroke didefinisikan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai tanda klinis yang berkembang pesat dari gangguan fungsi otak fokal (atau global) yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab yang jelas selain dari asal vaskular. Stroke diklasifikasikan menjadi stroke iskemik, perdarahan intraserebral, dan perdarahan subarachnoid (Coupland *et al.*, 2017). Secara global, stroke iskemik memiliki presentase tertinggi dibandingkan dengan jenis stroke yang lain yaitu 62,4%, diikuti perdarahan intraserebral 27,9% dan perdarahan subarachnoid 9,7% (Bill and Foundation, 2021). Begitu pula di Indonesia, stroke iskemik juga memiliki insiden tertinggi yaitu sekitar 67% dari total stroke pada tahun 2012-2014. Berdasarkan data bagian rawat inap Neurologi Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) bahwa sekitar 81,6% dari total pasien yang dirawat karena stroke adalah stroke iskemik (Rasyid *et al.*, 2022).

The Global Burden of Diseases (GBD) melaporkan bahwa stroke adalah penyebab kematian dan kecacatan nomor tiga jika digabungkan dan penyebab kematian utama kedua di dunia. Data tahun 2019, sekitar 143 juta kasus kecacatan dan 6,55 juta kasus kematian akibat stroke di dunia (Bill and Foundation, 2021). Indonesia juga memiliki beban stroke

yang tinggi dan menjadi penyebab kematian nomor satu (21,2% dari total kematian) pada tahun 2012 menurut WHO. Dibandingkan dengan negara lain di Asia Tenggara, Indonesia memiliki angka kematian dan kecacatan tertinggi (Setyopranoto *et al.*, 2019).

Kecacatan akibat stroke bervariasi dan bermanifestasi pada gangguan aktivitas sehari-hari (*Activity Daily Living (ADL)*). Menurut *American Heart Association*, sekitar 14% penderita stroke mencapai pemulihan penuh dalam ADL dasar mereka, 25-50% memerlukan beberapa bantuan dalam ADL dan setengahnya mengalami ketergantungan jangka panjang yang berat (Kwakkel *et al.*, 2011). Hal ini menyebabkan konsekuensi sosial ekonomi bagi pasien, keluarga, masyarakat, dan negara. Jumlah biaya yang harus dikeluarkan untuk perawatan dan rehabilitasi serta biaya tidak langsung karena hilangnya produktivitas pasien dan keluarganya menjadi beban yang signifikan (Fadhilah and Permanasari, 2020).

Mengingat biaya kesehatan semakin mahal maka dibutuhkan skala prediksi awal yang akurat mengenai luaran klinis stroke. Hal ini bertujuan untuk menetapkan rencana pengobatan dan memberikan informasi prognosis kepada pasien dan keluarga. Prediksi awal luaran juga dapat menjadi panduan rencana pemulangan pasien untuk mengantisipasi kemungkinan konsekuensi yang bisa terjadi di rumah dan lingkungan (Kwakkel *et al.*, 2011).

Barthel indeks merupakan skala yang mengukur kualitas hidup seseorang dilihat dari kemampuan melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari secara mandiri. Skala pengukuran ini memiliki realibilitas tinggi dan umum digunakan dalam menilai luaran klinis stroke karena sifat pengerjaannya yang sederhana dan tidak memerlukan keahlian khusus (Hadisaputra, 2012). Pada penilaian luaran klinis stroke, Bathel indeks menempati urutan kedua setelah mRS dalam hal prevalensi penggunaannya (Quinn, Langhorne and Stott, 2011; Duffy *et al.*, 2013).

Salah satu faktor yang diduga berkontribusi terhadap kematian dan kecacatan pada pasien stroke iskemik akut adalah dehidrasi (Schettino *et al.*, 2019). Kondisi ini sering dialami oleh pasien stroke iskemik akut karena berbagai penyebab seperti ketergantungan fisik, disfagia, dan kesadaran yang terganggu (Cortés-vicente *et al.*, 2019). Peran dehidrasi pada stroke iskemik dianggap multifaktorial. Dehidrasi dapat menyebabkan peningkatan viskositas darah, penurunan *stroke volume* (volume sekuncup), penurunan tekanan darah, gangguan aliran kolateral, dan penurunan perfusi serebral. Dehidrasi juga dapat meningkatkan kejadian tromboemboli vena setelah infark akut. Hal ini dapat memperparah iskemia otak sehingga mengakibatkan infark yang lebih luas dan akhirnya memberikan luaran klinis yang buruk (Cortés-vicente *et al.*, 2019; Shi *et al.*, 2019).

Dehidrasi pada saat serangan stroke dapat mempengaruhi proses pemulihan awal, namun masih ditemukan berbagai tantangan dalam

diagnosis dehidrasi. Tantangan dalam penentuan status dehidrasi diantaranya presentasi klinis yang tidak spesifik dan tidak dianggap sebagai prioritas oleh tim klinis, serta identifikasi rasa haus tertutupi oleh perubahan status mental, fungsi bahasa atau mekanisme rasa haus yang berkurang seperti pada orang tua. Selain itu, sampai saat ini belum ada pemeriksaan yang menjadi standar baku emas untuk menilai dehidrasi (Bahouth, Gottesman and Szanton, 2017; Lacey *et al.*, 2019).

Beberapa parameter hematologi telah digunakan untuk diagnosis dehidrasi karena peralatan dan tenaga yang diperlukan untuk melakukan pemeriksaan hampir tersedia di semua laboratorium Rumah Sakit (Bak, Tsiami and Greene, 2017). Osmolalitas serum merupakan salah satu parameter hematologi yang cukup sensitif dan merupakan indikator terbaik dalam menilai keadaan dehidrasi. Keseimbangan osmolalitas pada manusia diatur oleh mekanisme neuroendokrin sehingga sedikit saja peningkatan osmolalitas dapat mencerminkan gangguan pada cairan ekstraseluler (Liu *et al.*, 2021).

Osmolalitas serum dapat diukur secara langsung dengan osmometer atau dihitung menggunakan rumus (Hooper *et al.*, 2015). Bila metode pengukuran osmolalitas tidak memungkinkan dilakukan, maka dapat diganti dengan metode perhitungan (Baron *et al.*, 2015). Osmolalitas hitung merupakan alat skrining mudah karena perhitungannya berdasarkan konsentrasi glukosa, urea dan elektrolit dalam sampel plasma atau serum yang rutin diperiksa pada pasien

yang masuk Rumah Sakit. Selain itu, pada beberapa penelitian juga menyatakan bahwa perhitungan ini valid untuk menilai dehidrasi terutama pada dehidrasi hipertonik (Munk *et al.*, 2021).

Hasil penelitian mengenai hubungan osmolalitas serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut masih belum konsisten. Pada penelitian oleh Liu *et al.*, menyatakan bahwa osmolalitas berhubungan dengan luaran klinis yang buruk. Peningkatan osmolalitas dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien stroke iskemik akut (Liu *et al.*, 2021). Hasil tersebut bertolakbelakang dengan penelitian yang dilakukan oleh Harris *et al.*, yang menyimpulkan bahwa osmolalitas serum tidak berhubungan dengan perburukan luaran klinis stroke iskemik akut (Harris *et al.*, 2018).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk menilai hubungan osmolalitas serum dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan Barthel indeks.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat hubungan antara osmolalitas serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat hubungan antara osmolalitas serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut. Semakin tinggi nilai osmolalitas serum, maka semakin rendah skor Barthel indeks.

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara osmolalitas serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung nilai osmolalitas serum pasien stroke iskemik akut.
2. Menilai luaran klinis pasien stroke iskemik akut berdasarkan skor Barthel indeks.
3. Menganalisa hubungan antara osmolalitas serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan osmolalitas serum dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.
2. Diharapkan dapat membuka wawasan dan target tatalaksana baru untuk mengurangi derajat keparahan dan perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.
3. Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait osmolalitas serum pada stroke.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 STROKE ISKEMIK

2.1.1 Definisi Stroke Iskemik

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

2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik umumnya disebabkan oleh trombosis dan emboli. Trombosis adalah obstruksi aliran darah akibat dari oklusi pembuluh darah oleh trombus dan plak aterosklerosis. Plak aterosklerosis terbentuk dari kelebihan jaringan fibrosa dan otot di subintima serta penumpukan lemak (Rasyid *et al.*, 2022). Penumpukan plak akan memicu platelet untuk menempel dan membentuk gumpalan yang akan menyempitkan ruang vaskular sehingga menyebabkan stroke trombosis (Kuriakose and Xiao, 2020).

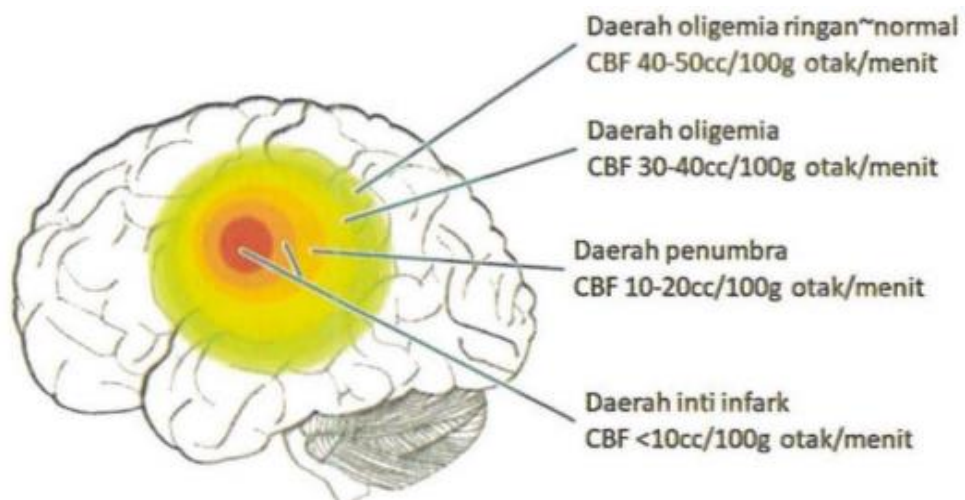
Trombus dapat terlepas dan menjadi emboli yang akan menyumbat pembuluh darah distal. Sebagian besar emboli

berasal dari jantung (*cardioembolism*). Emboli merupakan akibat dari gangguan jantung seperti fibrilasi atrium, penyakit katup jantung, dan kardiomiopati karena infark miokard atau hipertensi. *Right to left shunting* paling sering dari paten *foramen ovale* atau dari penyakit jantung bawaan juga dapat menyebabkan emboli paradoksikal melalui pirau arteri vena (Feske, 2021).

Selain trombus dan emboli, stroke iskemik juga dapat disebabkan oleh penurunan perfusi sistemik. Penyebab utama penurunan perfusi sistemik adalah kegagalan pompa jantung seperti pada infark miokardium atau aritrimia dan hipotensi sistemik akibat perdarahan atau hipovolemia. Kerusakan otak pada hipoperfusi sistemik biasanya terjadi secara difus dan bilateral. Hal ini berbeda dengan kerusakan otak pada trombus maupun emboli yang biasanya terlokalisasi. Lokasi perfusi terburuk terjadi pada daerah *watershed* dari teritorial yang dipasok pembuluh darah utama (Caplan, 2016).

Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh trombosis, emboli, atau hipoperfusi dapat bersifat sementara atau permanen. Kerusakan jaringan permanen yang tidak dapat diperbaiki disebut infark. Di sekeliling area infark terdapat daerah penumbra yang mengalami gangguan metabolisme dan gangguan perfusi yang bersifat sementara. *Cerebral Blood Flow* (CBF) pada daerah penumbra sekitar 10-20cc/ 100gram otak/ menit. Daerah ini masih

bisa diselamatkan jika dilakukan perbaikan aliran darah kembali (reperfusi) segera. Namun, jika penumbra tidak ditolong secepatnya maka tidak menutup kemungkinan akan berubah menjadi daerah yang infark dan infark yang terjadi akan semakin luas. Bagian yang lebih luar setelah daerah penumbra disebut daerah oligemia dengan CBF 30-40cc/ 100gram otak/ menit (Rasyid *et al.*, 2022).



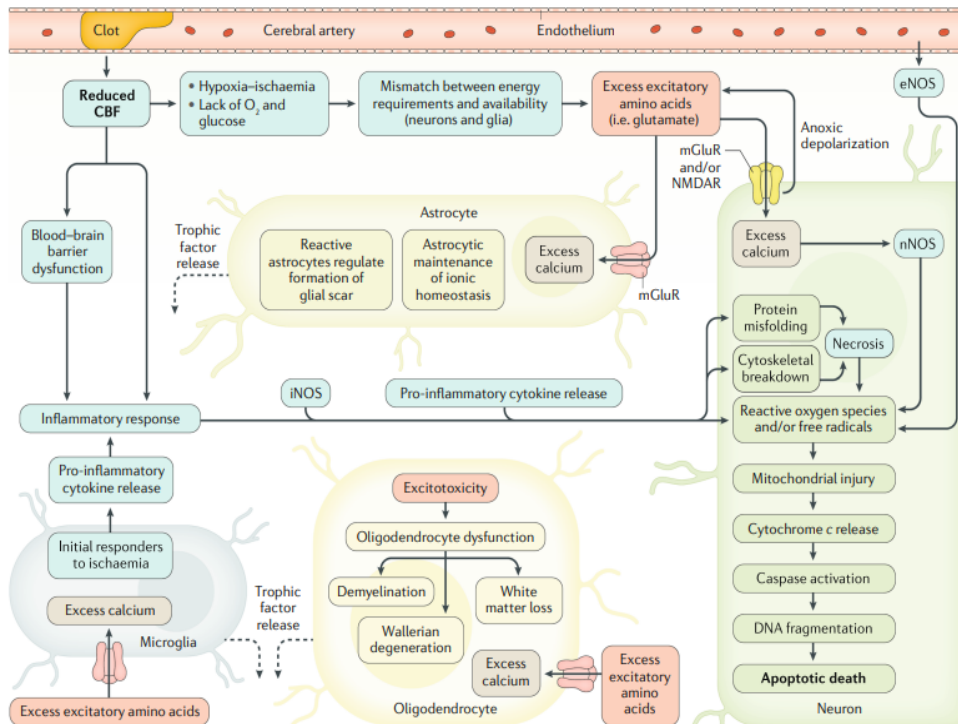
Gambar 1. Aliran darah serebral pada stroke (Rasyid *et al.*, 2022).

Normalnya otak membutuhkan CBF sekitar 50cc/ 100gram otak/ menit dengan kecepatan metabolisme oksigen 3,5cc/ 100gram otak/ menit. Apabila CBF mengalami penurunan hingga dibawah 10cc/ 100gram otak/ menit, maka akan menyebabkan gangguan fungsi sel dan akan terjadi kematian sel otak jika CBF di bawah 5cc/ 100gram otak/ menit. Secara umum, terdapat beberapa perubahan pada sel otak jika terjadi gangguan aliran

darah selama 30 detik. Penurunan aliran darah ke otak akan menyebabkan terjadinya iskemik (Donkor, 2018).

Pada daerah yang mengalami iskemia terjadi mekanisme seluler dan molekuler yang mempengaruhi fungsi saraf dan glial selain perubahan vaskular dan peradangan. Fungsi neuron bergantung pada ketersediaan *Adenosine Triphosphate* (ATP) yang terus menerus (yang pada gilirannya membutuhkan pasukan oksigen dan glukosa terus menerus) (Campbell *et al.*, 2019). Ketika suplai ini terganggu, seperti pada stroke akan menyebabkan penurunan kadar ATP sehingga terjadi kegagalan pompa kalium dan natrium, serta peningkatan kadar laktat intraseluler. Hal ini menyebabkan depolarisasi dan peningkatan pelepasan neurotransmitter glutamat (Rasyid *et al.*, 2022).

Depolarisasi yang terjadi akan meningkatkan kadar kalsium intraseluler, sedangkan glutamat yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptornya *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dan *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isonazolipropionid-acid* (AMPA), dan akan menyebabkan masuknya kalsium intraseluler. Peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler menyebabkan aktivasi beberapa proses yang bergantung pada kalsium seperti aktivasi nitrit oksida, produksi radikal bebas, inflamasi dan kerusakan DNA. Keseluruhan proses ini berkontribusi pada kematian sel neuron (Campbell *et al.*, 2019; Rasyid *et al.*, 2022).



Gambar 2. Efek seluler dari iskemia (Campbell *et al.*, 2019).

2.1.3 Penilaian Luaran Klinis Stroke Iskemik dengan Barthel indeks

Skala ideal untuk mengukur luaran klinis stroke harus mudah dikerjakan, valid, dan dapat diandalkan, sensitif terhadap perubahan klinis, relevan bagi pengguna dan pasien, serta dapat dipahami oleh bukan spesialis. Dari beberapa skala yang ada, hanya sedikit yang memenuhi kriteria ini. Salah satu skala yang digunakan pada populasi stroke dan hampir memenuhi semua kriteria adalah Bathel indeks (Quinn, Langhorne and Stott, 2011).

Bathel indeks pertama kali diperkenalkan tahun 1955 oleh Dr Florence Mahoney dan Dorothea Barthel (Caplan *et al.*, 2005). Skala ini menilai 10 item aktivitas sehari-hari. Penelitian Lam *et*

al., mengklasifikasikan skor Barthel indeks menjadi 3 kategori, yaitu ketergantungan berat (skor 0-11), ketergantungan sedang (skor 12-17) dan ketergantungan ringan (skor 18-20). Skor yang rendah menunjukkan prognosis lebih buruk dan waktu pemulihan lebih lama (Lam, Lee and Yu, 2014).

Bathel indeks merupakan pengukuran luaran klinis yang memiliki reliabilitas, validitas, dan akseptabilitas. Hal ini merupakan sifat klinimetri yang perlu menjadi pertimbangan ketika memilih pengukuran hasil fungsional. Kekurangan dari skala ini yaitu kurang responsif terhadap perubahan klinis dibandingkan dengan mRS. Namun, beberapa penelitian tidak menyarankan mRS sebagai satu-satunya skala pilihan untuk mengukur luaran klinis karena mRS dan Bathel indeks masing-masing mengukur konstruksi yang berbeda. Pada mRS mengukur aktivitas global dengan fokus pada berjalan sedangkan pada Bathel indeks menilai aktivitas kehidupan sehari-hari (Duffy *et al.*, 2013).

Tabel 1. Barthel indeks (Lam, Lee and Yu, 2014).

No.	Fungsi	Skor	Keterangan
1.	Mengendalikan rangsang defekasi	0	Tak terkendali/tak teratur (perlu bantuan)
		1	Kadang-kadang tak terkendali
		2	Mandiri
2.	Mengendalikan rangsang 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	

Faktor penting lain yang menentukan keakuratan prediksi luaran klinis adalah waktu penilaian. Penelitian yang dilakukan oleh Kwakkel *et al.*, menyatakan bahwa hari ke 5 onset stroke adalah waktu paling awal dan optimal untuk menilai luaran klinis

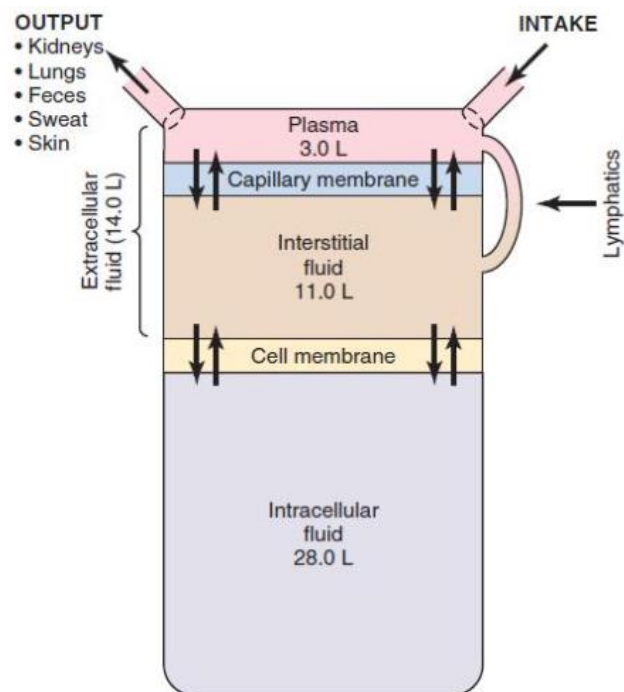
menggunakan Bathel indeks. Penilaian dalam 72 jam pasca stroke memberikan prediksi kurang akurat, mungkin diakibatkan karena ketidakstabilan defisit neurologis. Bathel indeks juga harus diukur pada akhir minggu pertama di unit stroke untuk manajemen rehabilitasi dini (Kwakkel *et al.*, 2011).

2.2 KESEIMBANGAN CAIRAN TUBUH

Air merupakan salah satu komponen utama dalam tubuh manusia yang berfungsi sebagai pelarut, katalisator, fasilitator pertumbuhan, pengatur suhu tubuh, dan peredam benturan (Buanasita, Andriyanto and Sulistyowati, 2015). Total air dalam tubuh pada orang normal yaitu 60% dari berat badan atau sekitar 42 liter. Seluruh cairan tubuh didistribusikan pada dua kompartemen utama yaitu ekstraseluler dan intraseluler (Guyton AC, 2018). Dua pertiga (28 liter) dari total cairan tubuh berada dalam intraseluler dan sepertiga (14 liter) sisanya berada dalam ekstraseluler. Seperlima dari volume CES berupa plasma dan empat perlimanya berupa cairan interstisial (Vasudevan and Vaidyanathan, 2017; Sherwood, 2018).

Beberapa sawar berfungsi memisahkan kompartemen cairan tubuh dan membatasi perpindahan air dan zat terlarut. Komponen CES yaitu plasma dan cairan interstisial pisahkan oleh dinding pembuluh darah atau membran kapiler (Guyton AC, 2018). Perpindahan air antara plasma dan cairan interstisial melalui dinding kapiler diatur oleh ketidakseimbangan antara tekanan darah kapiler (tekanan hidrostatik)

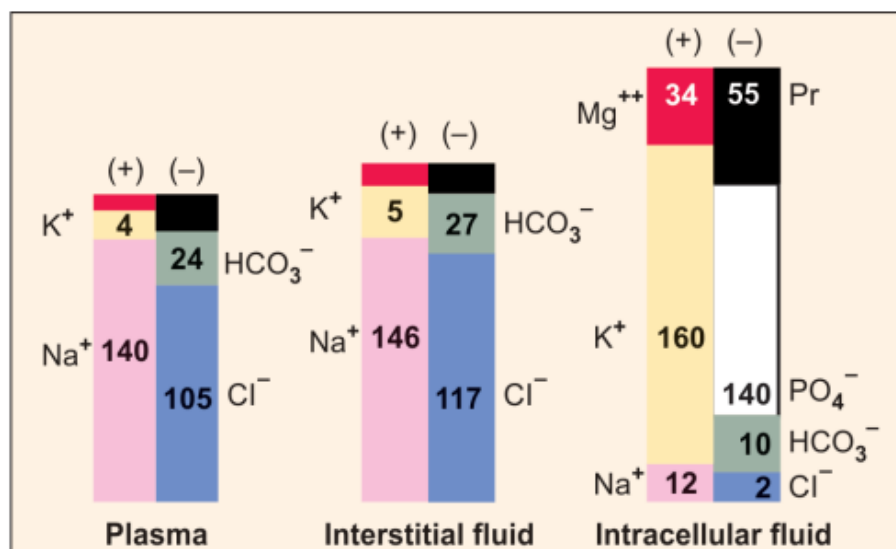
dan tekanan osmotik. Air dan semua komponen plasma kecuali protein, dapat bebas mengalir antara plasma dan cairan interstisial sehingga plasma dan cairan interstitium hampir memiliki komponen yang sama dan setiap perubahan pada salah satu dari kompartemen CES akan cepat tercermin pada kompartemen yang lain (Sherwood, 2018). Cairan intraseluler (CIS) dipisahkan dari CES oleh membran sel yang sangat permeabel terhadap air, tetapi tidak pada sebagian elektrolit dalam tubuh (Guyton AC, 2018). Perpindahan air antara cairan interstisial dan intraseluler menembus membran plasma disebabkan oleh efek osmotik (Sherwood, 2018).



Gambar 3. Komposisi cairan tubuh (Guyton AC, 2018).

Sebagian besar CES dan CIS secara elektrik seimbang kecuali sebagian kecil dari ion total intrasel dan ekstrasel yang terlibat dalam

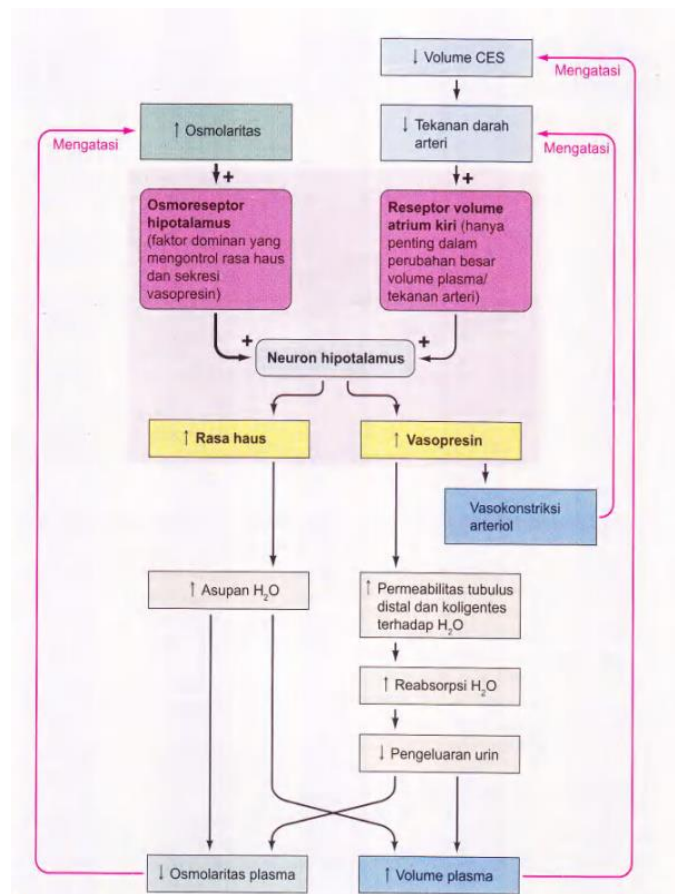
potensial membran yang secara elektrik tidak seimbang (Sherwood, 2018). CES terdiri dari sejumlah besar ion natrium dan klorida serta sejumlah kecil ion kalium. Berbeda dengan ekstraseluler, CIS mengandung sejumlah besar ion kalium dan fosfat ditambah ion magnesium dan sulfat dalam jumlah sedang (Guyton AC, 2018).



Gambar 4. Komposisi ion pada kompartemen cairan tubuh (Vasudevan and Vaidyanathan, 2017)

Dua faktor yang berperan dalam mempertahankan keseimbangan cairan tubuh adalah volume dan osmolaritas CES. Volume CES harus diatur secara ketat untuk membantu mempertahankan tekanan darah. Penurunan volume CES akan menyebabkan penurunan tekanan darah arteri karena berkurangnya volume plasma (Sherwood, 2018). Tekanan darah yang menurun memicu sekresi renin dari ginjal. Renin berfungsi mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, akan meningkatkan pelepasan aldosteron dari adrenal sehingga terjadi peningkatan penyerapan natrium dan air pada ginjal. (Taylor and Eb, 2022).

Pemeliharaan keseimbangan cairan sangat penting dalam mengatur osmolaritas CES. Setiap penambahan atau pengurangan air bebas (tidak disertai oleh penambahan atau pengurangan zat terlarut) akan menyebabkan perubahan osmolaritas CES. Seiring dengan peningkatan osmolaritas, maka akan terjadi sekresi vasopresin atau *Anti Diuretic Hormone* dan pengaktifan rasa haus. Akibatnya, reabsorpsi air di tubulus distal dan koligentes meningkat sehingga pengeluaran urin berkurang, sementara secara bersamaan asupan air juga dirangsang (Sherwood, 2018). Mukosa mulut yang kering juga dapat menstimulasi pusat haus di hipotalamus (Amaliya, 2018).



Gambar 5. Kontrol keseimbangan cairan tubuh (Sherwood, 2018)

2.3 DEHIDRASI

2.3.1 Definisi dan Manifestasi Dehidrasi

Dehidrasi adalah proses aktif kehilangan air tubuh, ketika terjadi kekurangan air dalam tubuh dapat juga disebut sebagai hipohidrasi. Dehidrasi disertai hipertonisitas dapat disebabkan oleh insufisiensi konsumsi air atau pengeluaran air berlebihan (Liska *et al.*, 2019).

Manifestasi klinis dehidrasi yang paling umum seperti kelelahan, haus, penurunan volume urin, sakit kepala, kram otot, pusing, sinkop, dan palpitasi. Tanda-tanda vital dapat menunjukkan hipotensi, takikardia, hipertermi, dan takipnea. Hipotensi tidak akan muncul sampai terjadi dehidrasi yang signifikan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya mukosa/kulit kering, *capillary refill time* (CRT) lambat, atau bibir kering (Taylor and Eb, 2022).

2.3.2 Penilaian Dehidrasi

Beberapa metode penilaian telah tervalidasi untuk mengukur kompartemen cairan dalam tubuh, namun belum ada yang ditetapkan sebagai standar baku emas. Berikut pemeriksaan yang dapat digunakan seperti *isotope tracer*, *neutron activation analysis* (NAA), *bioelectrical impedance analysis* (BIA), perubahan berat badan, indeks hematologi dan urin serta tanda klinis/ gejala. Metode penilaian ini memiliki kelebihan dan kekurangan masing-

masing dalam menilai dehidrasi. Secara klinis, penanda hematologi banyak digunakan karena pemeriksaannya hampir tersedia di seluruh Rumah Sakit (Baron *et al.*, 2015; Bak, Tsiami and Greene, 2017).

Parameter hematologi yang sering digunakan adalah rasio ureum kreatinin, rasio *blood urea nitrogen* (BUN) kreatinin dan osmolalitas. Rasio ureum kreatinin >80 (diukur dalam mmol/L) dan rasio BUN kreatinin >20 (diukur dalam mg/dL) telah dianggap sebagai penanda dehidrasi (atau penurunan volume intravaskular). Namun, rasio ini tidak spesifik dalam menunjukkan status hidrasi ketika ginjal tidak berfungsi dengan baik, terutama pada orang dewasa yang lebih tua. Selain itu, urea dapat meningkat pada kondisi lain misalnya keadaan hiperkatabolik (sepsis, operasi besar dan kelaparan), pendarahan gastrointestinal atas dan pada pemberian glukokortikoid dosis tinggi. Hal ini yang menyebabkan parameter rasio ureum kreatinin dan rasio BUN kreatinin kurang direkomendasikan untuk menilai dehidrasi (Hooper *et al.*, 2015; Lacey *et al.*, 2019).

Osmolalitas serum atau plasma merupakan parameter homeostatik utama yang mengatur hidrasi manusia (Lacey *et al.*, 2019). Nilai osmolalitas 301 ± 5 mmol/kg memiliki akurasi diagnostik terbaik dalam menilai dehidrasi pada pria dan wanita muda. Osmolalitas serum juga merupakan indikator terbaik pada

orang tua (Siervo *et al.*, 2014). Osmolalitas serum juga dikontrol oleh tubuh melalui beberapa mekanisme dalam pemeliharaan euhidrasi memberikan nilai tambah untuk penggunaannya dalam menilai dehidrasi pada orang dewasa yang lebih tua (Siervo *et al.*, 2014).

2.3.3 Hubungan Dehidrasi dengan Stroke Iskemik

Dehidrasi pada pasien stroke disebabkan oleh intake cairan yang tidak adekuat karena berbagai komplikasi dari stroke (Cortés-vicente *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Rowat *et al.*, menemukan 36% pasien stroke iskemik akut mengalami dehidrasi pada saat admisi dan 62% mengalami dehidrasi saat dirawat di Rumah Sakit. Usia yang lebih tua dan stroke berat (sindrom sirkulasi anterior total) merupakan faktor risiko independen untuk dehidrasi (Rowat, Graham and Dennis, 2012).

Pedoman klinis telah menyarankan penilaian status hidrasi dan menekankan pentingnya hidrasi yang memadai setelah stroke. Dehidrasi dikaitkan dengan stroke *in-evolution*, luaran klinis, dan pembiayaan medis pada stroke iskemik akut (Tsai *et al.*, 2018). Beberapa studi observasional melaporkan terjadinya peningkatan dua sampai empat kali lipat risiko perburukan klinis pada pasien dehidrasi selama tahap awal stroke (Shi *et al.*, 2019).

Dehidrasi saat masuk merupakan prediktor kuat luaran klinis yang buruk dan berkorelasi dengan volume lesi dan peningkatan resiko kematian (Lin *et al.*, 2018). Penelitian Tsai *et al.*, pada tikus dengan *medial cerebral artery occlusion* (MCAO) menemukan bahwa volume infark secara signifikan lebih besar pada kelompok dehidrasi pada jam ke 4 setelah MCAO dan nilai CBF yang lebih rendah pada kelompok dehidrasi (Tsai *et al.*, 2018).

Kekurangan cairan pada dehidrasi akan mengurangi volume plasma total sehingga terjadi peningkatan hemokonsentrasi dan viskositas darah. Hal ini akan menurunkan tekanan darah dan perfusi serebral sehingga berpotensi memperburuk derajat hipoksia dan ruang lingkup penumbra (Rodriguez *et al.*, 2009; Cortés-vicente *et al.*, 2019). Peningkatan hemokonsentrasi juga berkontribusi terhadap peningkatan faktor penting dalam kaskade pembekuan darah seperti trombosit dan fibrinogen. Sebuah penelitian eksperimental pada tikus menunjukkan peningkatan tingkat *von Willebrand factor* (vWF) setelah dehidrasi selama 9 hari, yang berkontribusi pada kecenderungan pembekuan darah lebih cepat. Oleh karena itu, hipotesa mengenai kontribusi dehidrasi terhadap kerusakan neurologis dini dapat melalui mediasi aktivasi koagulasi tampaknya masuk akal (Shi *et al.*, 2019).

Dehidrasi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko tromboemboli vena. Sebuah penelitian melaporkan bahwa dehidrasi secara signifikan meningkatkan risiko stroke iskemik pada pasien dengan fibrilasi atrium. Stagnasi viseral yang diinduksi dehidrasi, serta faktor spesifik lainnya seperti koagulasi darah yang tidak seimbang akan mendorong pembentukan trombus (Shi *et al.*, 2019).

2.4 OSMOLALITAS

2.4.1 Definisi Osmolalitas

Konsentrasi air dari suatu larutan bergantung pada jumlah partikel zat terlarut dalam larutan. Jumlah total partikel dalam suatu larutan diukur dalam istilah osmol. Satu osmol sama dengan 1 mol partikel zat terlarut. Konsentrasi osmolal suatu larutan disebut osmolalitas jika konsentrasi dinyatakan sebagai osmol per kilogram air dan disebut osmolaritas bila dinyatakan osmol per liter larutan (Guyton AC, 2018; Sirait, 2019). Semakin tinggi osmolalitas maka semakin tinggi konsentrasi zat terlarut atau semakin rendah konsentrasi air. Air cenderung berpindah melalui proses osmosis dari daerah dengan konsentrasi zat terlarut rendah ke daerah dengan konsentrasi zat terlarut tinggi (Sherwood, 2018).

2.4.2 Komponen Osmolalitas

Pada serum atau plasma yang normal, osmolalitas bergantung pada konsentrasi lima zat terlarut osmotik mayor, tiga diantaranya adalah ion (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-) dan dua non ion (glukosa dan ureum). Aktifitas koefisien dua komponen non ion mendekati 1, sehingga kontribusinya pada osmolalitas sama dengan konsentrasi molarnya, sementara itu kontribusi zat terlarut ion pada osmolalitas sekitar 0,9 kali dari konsentrasinya (Sirait, 2019; Bahri, 2020).

Natrium dan anionnya merupakan zat terlarut paling banyak di CES dari segi jumlah partikel dan membentuk sebagian besar dari aktivitas osmotik CES. Sebaliknya, kalium dan anion intrasel pengiringnya berperan menentukan aktivitas osmotik CIS. Dalam keadaan normal, osmolaritas CES dan CIS selalu sama. Jika terjadi defisit air pada CES maka zat terlarut menjadi terlalu pekat dan osmolaritas CES meningkat atau menjadi hipertonisitas. Hipertonisitas CES akan menyebabkan proses osmosis dari CIS ke CES. Kelebihan konsentrasi zat terlarut (hipertonisitas) pada CES biasanya berkaitan dengan dehidrasi (Sherwood, 2018).

2.4.3 Penilaian Osmolalitas

Penilaian osmolalitas serum atau plasma dapat dilakukan dengan cara pengukuran langsung menggunakan osmometer. Osmometer yang umum dipakai menggunakan metode *freezing*

point depression karena metode ini tidak dipengaruhi oleh suhu lingkungan dibanding tekanan uap. Jenis osmometer lain yang tersedia secara komersial yaitu *vapor pressure osmometers* dan *membrane osmometers* (Rambert, 2014). Metode pengukuran osmolalitas secara langsung tidak rutin dilakukan karena masalah biaya dan ketersediaan alat pemeriksaan (Siervo *et al.*, 2014).

Bila metode pengukuran osmolalitas tidak memungkinkan dilakukan, maka dapat diganti dengan metode perhitungan (Baron *et al.*, 2015). Berbagai macam persamaan telah diusulkan untuk menghitung osmolalitas serum atau plasma dan telah dilakukan pengujian untuk menentukan mana yang memberikan hasil terbaik. Persamaan Dorwart–Chalmers merupakan persamaan yang populer digunakan selama bertahun-tahun dan telah dimasukkan ke dalam analisa komersial. Namun, persamaan ini mulai ditinggalkan karena beberapa laporan telah menunjukkan bahwa meremehkan nilai osmolalitas yang sebenarnya (Martín-calderón *et al.*, 2015; Najem, Mm and O, 2022).

Penelitian Martín-calderón *et al.*, menyarankan penggunaan persamaan Khajuria-Krahn untuk menghitung osmolalitas serum (Martín-calderón *et al.*, 2015). Begitupun dengan pedoman *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) juga merekomendasikan persamaan ini (Munk *et al.*, 2021).
Persamaan Khajuria-Krahn: $1,86 (\text{Natrium} + \text{Kalium}) + 1,15$

$(\text{Glukosa}) + (\text{Ureum}) + 14$ jika glukosa dan ureum dinyatakan dalam konsentrasi molar atau $1,86 (\text{Natrium} + \text{Kalium}) + 1,15 (\text{Glukosa}/18) + (\text{Ureum}/6) + 14$ jika glukosa dan ureum dinyatakan dalam satuan mg/ dL. Mengingat bahwa yang diukur adalah ureum dan bukan BUN, maka konsentrasi molar ureum diperoleh dengan membagi konsentrasi dalam satuan mg/dL dengan 6, bukan 2,8 seperti yang digunakan pada BUN (Khajuria and Krahn, 2005; Martín-calderón *et al.*, 2015).

Persamaan Khajuria-Krahn memiliki beberapa keunggulan diantaranya dapat memperkirakan osmolalitas serum atau plasma yang diukur secara langsung pada orang tua yang sehat dan sakit, pasien yang keluar masuk Rumah Sakit serta pada pria dan wanita. Persamaan ini juga efektif pada berbagai kondisi seperti diabetes, gangguan fungsi ginjal, dan pasien peminum alkohol. Penelitian pada sukarelawan muda (berusia 19-46 tahun) menemukan bahwa persamaan Khajuria-Krahn termasuk salah satu dari lima persamaan yang dapat menilai dehidrasi pada dewasa muda yang bugar dan dewasa tua sehingga menambah bobot kegunaannya (Hooper *et al.*, 2016).

Berdasarkan nilai osmolalitas yang diukur secara langsung, status hidrasi dikategorikan menjadi normohidrasi (osmolalitas serum 275-295 mOsm/kg), *impending dehydration* (osmolalitas serum 295-300 mOsm/kg), dan *current dehydration* (osmolalitas

serum >300 mOsm/kg) (Hooper *et al.*, 2016; Kar *et al.*, 2020; Munk *et al.*, 2021). Jika menggunakan osmolalitas hitung sebagai alat skrining dehidrasi, maka penting untuk tidak melewatkan kasus *impending dehydration* yang memiliki sensitivitas tinggi. Penelitian yang dilakukan oleh Siervo *et al.*, menemukan bahwa persamaan Khajuria-Krahn memiliki sensitivitas 79% dan spesifisitas 89% untuk *impending dehydration* dan pada *current dehydration* masing-masing sebesar 69% dan 93% (Siervo *et al.*, 2014).

Pedoman ESPEN merekomendasikan penggunaan *cut off point* >295 mOsm/kg sebagai dehidrasi, jika menggunakan osmolalitas hitung. Hal ini bertujuan untuk mencakup semua pasien dehidrasi. Penelitian Munk *et al.*, menemukan sensitivitas 90% dan spesifisitas 68% pada perbandingan osmolaritas serum yang dihitung (>295 mOsm/L) dengan osmolaritas terukur (>300 mOsm/kg). Perbandingan serupa pada penelitian *The Dehydration Recognition In our Elders* (DRIE) juga menemukan sensitivitas tinggi yaitu 97% dan spesifisitas 76% (Munk *et al.*, 2021)

2.4.4 Hubungan Osmolalitas Serum dengan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut

Peningkatan osmolalitas serum sering ditemukan pada pasien dehidrasi terutama pada usia lanjut (Mangara *et al.*, 2022). Dehidrasi pada stroke iskemik akut dikaitkan dengan risiko

mortalitas yang tinggi. Penelitian oleh Liu *et al.*, menyimpulkan bahwa peningkatan osmolalitas secara independen terkait dengan kasus kematian dalam 3 bulan pada stroke iskemik akut yang parah (Liu *et al.*, 2021).

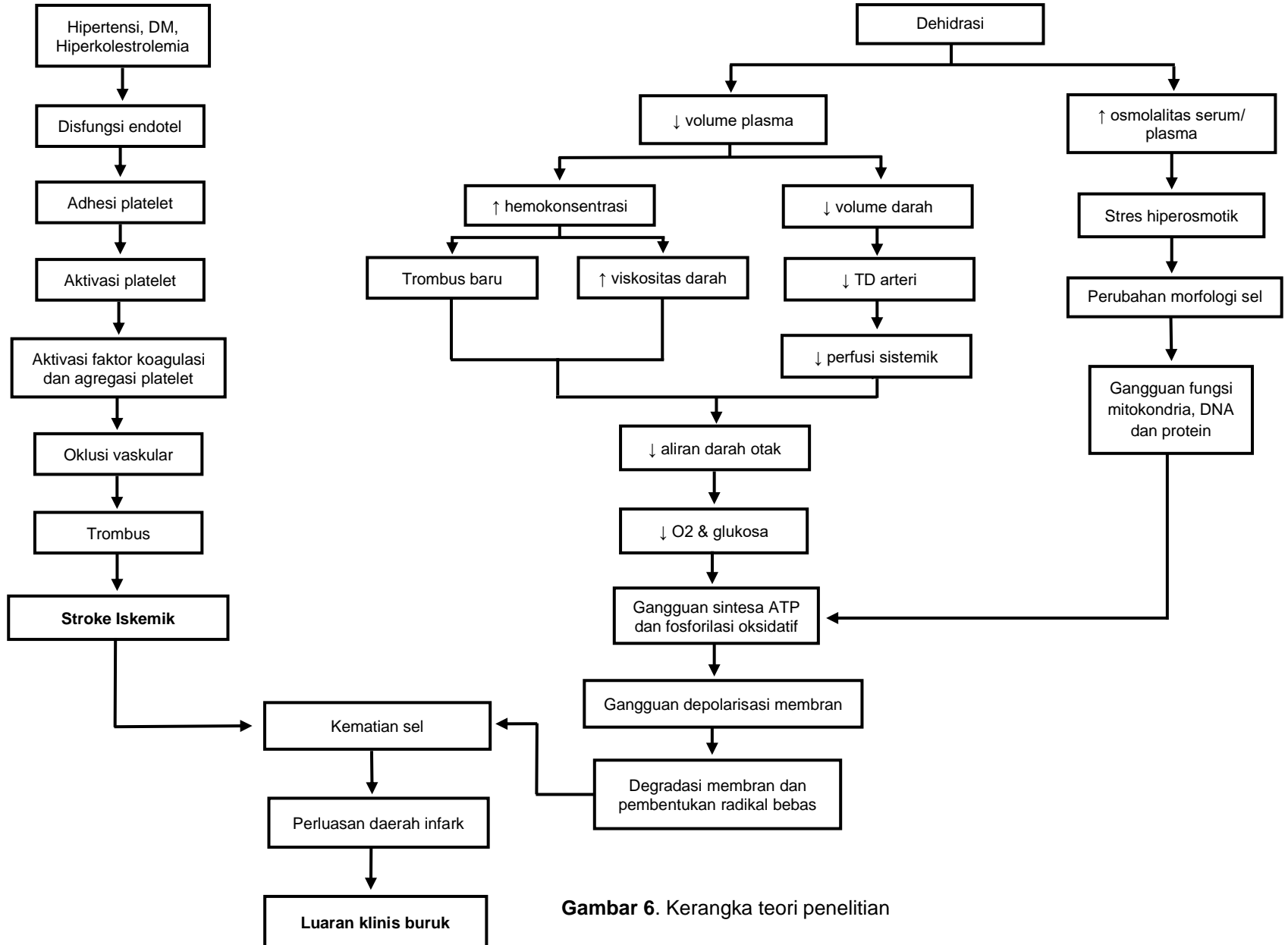
Osmolalitas tinggi dapat menyebabkan penurunan volume plasma diikuti oleh penurunan volume darah dan curah jantung yang berujung pada tekanan darah arteri yang menurun. Tekanan darah arteri mempengaruhi aliran darah otak. Ketika tekanan darah menurun maka aliran darah otak juga akan mengalami penurunan (Rodriguez *et al.*, 2009; Sherwood, 2018). Pengurangan aliran darah otak akan memperburuk kerusakan otak yang ada dan menghasilkan luaran klinis yang buruk (Liu *et al.*, 2021; Mangara *et al.*, 2022).

Keadaan hiperosmolalitas juga menyebabkan peningkatan viskositas darah. Hematokrit yang merupakan penentu utama viskositas darah akan mengalami peningkatan ketika volume intravaskular mengalami penurunan. Nilai hematokrit yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko stroke iskemik (Rodriguez *et al.*, 2009). Peningkatan kadar hematokrit juga dapat memperburuk oklusi vaskular karena propagasi beberapa mekanisme, seperti peroksidasi lipid, stres oksidatif, dan pembentukan trombus. Hal ini dapat meningkatkan keparahan

stroke, yang ditandai dengan peningkatan skor NIHSS (Mangara *et al.*, 2022).

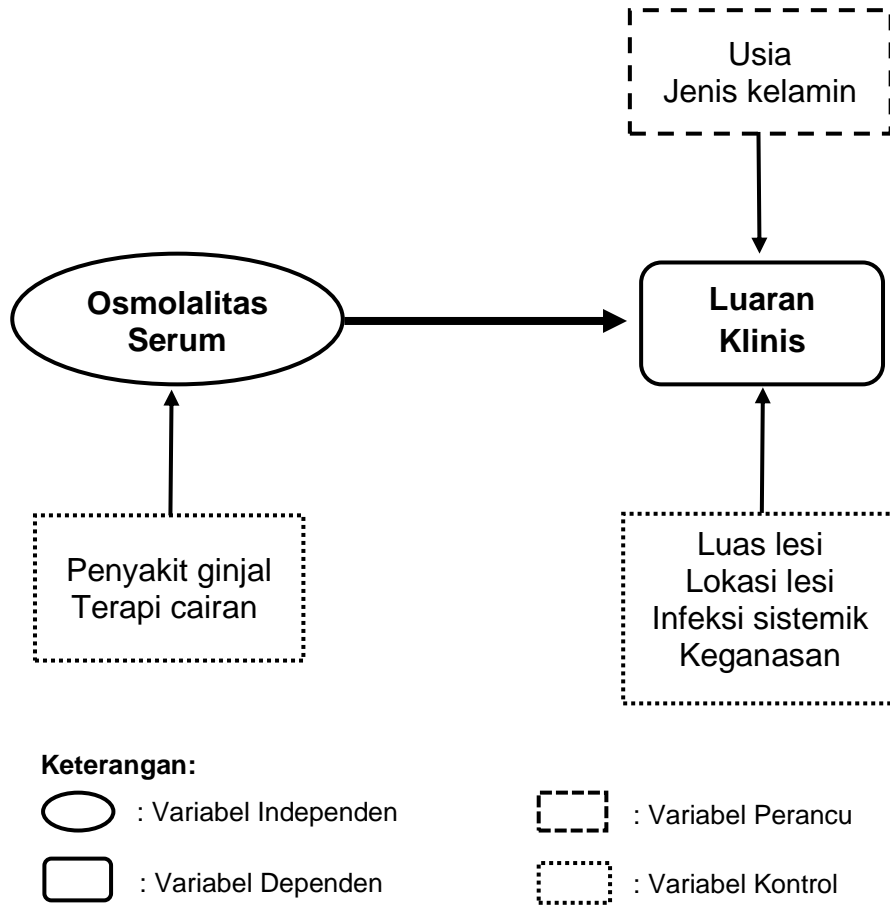
Stres hiperosmotik akibat peningkatan osmolalitas juga diduga berperan dalam luaran klinis stroke (Mangara *et al.*, 2022). Peningkatan osmolalitas ekstraseluler mendorong terjadinya perpindahan air dari intrasel ke ekstrasel sehingga menyebabkan penyusutan sel dan dehidrasi intraseluler. Kehilangan air intraseluler mengganggu banyak proses homeostatik, termasuk sintesis dan perbaikan DNA, transkripsi, translasi dan degradasi protein, serta fungsi mitokondria yang mengakibatkan perkembangan dan proliferasi siklus sel terhenti. Seiring hal ini juga terjadi stres oksidatif dan aktivasi jalur apoptosis yang berujung pada kematian sel (Brocker, Thompson and Vasiliou, 2012).

2.5 KERANGKA TEORI



Gambar 6. Kerangka teori penelitian

2.6 KERANGKA KONSEP



Gambar 7. Kerangka konsep penelitian

BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 JENIS PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain kohort retrospektif.

3.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan November 2022.

3.3 POPULASI PENELITIAN

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien stroke iskemik akut yang rawat inap di bagian Saraf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar selama periode Januari 2020 hingga Desember 2021 dan memiliki data pemeriksaan natrium, kalium, glukosa dan ureum saat admisi serta penilaian Bathel indeks pada rekam medis.

3.4 SAMPEL PENELITIAN

Sampel penelitian adalah pasien dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling*.

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[\frac{(1+r)}{(1-r)} \right]} \right]^2 + 3$$