TESIS

RASIO *BLOOD UREA NITROGEN*-SERUM ALBUMIN SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIA AKUT

BLOOD UREA NITROGEN-SERUM ALBUMIN RATIO AS A PREDICTOR OF CLINICAL OUTCOME IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

ENDY SUSENO

C155191005

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT SARAF

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

RASIO *BLOOD UREA NITROGEN*-SERUM ALBUMIN SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIA AKUT

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

ENDY SUSENO

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI NEUROLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

RASIO *BLOOD UREA NITROGEN*-SERUM ALBUMIN SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIA AKUT

Disusun dan diajukan oleh

ENDY SUSENO

C155191005

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 **30 MEI 2023**

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM	**Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS**
NIP 196209211988111001	**NIP 196405021991032001**
Ketua Program Studi Neurologi FK Universitas Hasanuddin	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM	**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**
NIP 196209211988111001	**NIP 196805301996032001**

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Endy Suseno

No. Mahasiswa : C155191005

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Rasio Blood Urea Nitrogen-Serum Albumin Sebagai Prediktor Luaran Klinis Stroke Iskemia 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, 30 Mei 2023

Yang menyatakan

Endy Suseno

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 **RASIO BLOOD UREA NITROGEN-SERUM ALBUMIN SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIA 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 Julianto Suseno dan Ibu Ricca Sutandar, kedua mertua saya, Bapak Esti Wilianto dan Ibu Erry Yusmida, Istri saya, Winda Victoria, Anak saya, Satria Sebastian Suseno, saudara saya Cindy Suseno, Cynthia Suseno, Cyril Suseno, dan Ryan Pamungkas, 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. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode 2023–2027 sekaligus pembimbing akademik penulis, serta Dr. dr. Andi Kurnia Bintang,

Sp.S(K), MARS, 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. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Gita Vita Soraya, Ph.D sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Mimi Lotisna, Sp.S(K) sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Andi Weri Sompa, M.Kes, Sp.S(K) 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. dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K); Dr. dr. Nadra Maricar, Sp.S(K); Dr. dr. Yudy Goysal, Sp.S(K); dr. Abdul Muis, Sp.S(K); Dr. dr. Hasmawaty Basir, Sp.S(K); Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S(K); dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S; dr. Ummu Atiah, Sp.S(K); dr. Anastasia Juliana, Sp.S(K); Dr.dr. Audry Devisanty Wuysang, M.Si, Sp.S(K); dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS; dr. M. Iqbal Basri, Sp.S(K); dr. Andi Weri Sompa, Sp.S(K); dr. Sri Wahyuni Gani, Sp.S(K); dr. M. Erwin Rachman, M.Kes, Sp.S(K), M.Kes; dr. Muh. Yunus

Amran, Ph.D, Sp.S, M.Kes, FIPM, FINR; dr. Citra Rosyidah, Sp.S(K), M.Kes; dr. Nurussyariah Hammado, M.AppSci, Sp.N(K); dr. Lilian Triana Limoa, M.Kes, Sp.S(K); dr. Achmad Harun Muchsin, Sp.N, dan dr. Ahmad Zaki, Sp.N yang telah memberi petunjuk kepada penulis. Terima kasih kepada staf Neurologi: Bapak Isdar Ronta, Sdr. Syukur, Bapak Arfan, dan Ibu I Masse, SE, yang telah membantu masalah administrasi, fasilitas perpustakaan, serta penyelesaian tesis ini.

Terima kasih kepada para teman sejawat grup *SINAPS* (dr. Ikhwan, dr. Inneke Magdalena Runtuwene, dr. Ashaeryanto, dr. Deni Hansen Limbeng, dr. Rahmi A. Gafur, dr. Melfa Irfaliza, dr. Nurmayasari Rauf, dr. A. Arsidin Mappa Madeng, dr. Ulima Rahma Asri), dr. Anthony Gunawan, Sp.N, dr. Christian Solihin, Sp.N, dr. Kharina Novialie, Sp.N, dan dr.Michael Carrey, Sp.N 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. Ngalasantaru J. Tarigan, dr. Ilham H. Djarkoni, dr. Deri L. Minarti, dr. Evi A. Lestari, dr. Billi, dr. Regina A. Haeruddin, dr. Nurwapina L. Wulaa, dr. Ovariadi Anwar, dr. Arfa'i Laksamana, dr. Ammal P. Tamtama, dr. Arief Pratama, dr. Ali A. Rafsanjani, dr. Kinanta, dr. Fitrah C. Polhaupessy, dr. Muhammad W. Rowan, dr. Dwi Yanti, dr. M. Akbar Yunus, dr. Reski H. Harli, dr. Ibnu L. Nugroho, dr. Dewi F. Surianto, dr. Abd. Rahim, dr. Aulia U. Ramdhani, dr. Ayuni W.M., dr. Rahima Bugis, dr. Fitrah H. Guntur, dr. Maria C. Baba, dr. Albert Satria, dr. Zulkifli dr. Dwi A. Norwanto,

dr. Ilham Sarif S., dr. Mukhraeni, dr. Ariandi, dr. Tika G. Saraswati, dr. Ade A. Hidayat, dr. Siti N. Magfirah, dr. Murali I. Madjid, dr. Arifian W. Lana, dr. Nilvany Dwiyanti, dr. Nurcholis, dr. Rezki Indriyanti, dr. Vendy Y. Ramadhany, dr. Ardy A. Saruman, dr. David C. Haurissa, dr. Chalil Ghifarry, dr. Rida W. Dirmayanti). 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, RSUD Djafar Harun; RSUD Kalabahi; ketua dan staf Departemen Anatomi, Fisiologi, Patologi Anatomi, Radiologi, dan Psikiatri; serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian atas segala bantuan yang telah diberikan.

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, 30 Mei 2023

Endy Suseno

ABSTRAK

Endy Suseno. Rasio *Blood Urea Nitrogen*-Serum Albumin Sebagai Prediktor Luaran Klinis Stroke Iskemia Akut (dibimbing Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Gita Vita Soraya, Mimi Lotisna, Andi Weri Sompa).

Pendahuluan: Stroke merupakan masalah kesehatan yang memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi di dunia. Dalam penanganan stroke iskemia akut diperlukan penilaian luaran klinis untuk menentukan tindakan lebih lanjut, seperti pada trombolisis. Skor NIHSS telah banyak digunakan, tetapi karena dapat bersifat subjektif terhadap tenaga medis sehingga prediktor yang lebih sederhana dan objektif, seperti pemeriksaan laboratorium, mungkin diperlukan.

Tujuan: Menentukan peran rasio blood urea nitrogen–serum albumin (BUN/A) sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemia akut.

Metode: Penelitian kohort prospektif dengan subjek penelitian merupakan pasien stroke iskemia akut onset pertama yang dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan beberapa RS pendidikan di Makassar, Sulawesi Selatan pada periode Desember 2022 hingga April 2023. Data demografik, klinis, dan penilaian rasio BUN/A dikumpulkan. Subjek dibagi menjadi kelompok luaran klinis stroke iskemia akut baik (mRS 0-2) dan buruk (mRS 3-6) dan performa rasio BUN/A terhadap luaran klinis stroke iskemia akut ditentukan dengan analisis kurva the receiver operating characteristic (ROC).

Hasil: Total sebanyak 62 partisipan yang memenuhi kriteria (n=12 pada luaran baik, n=50 pada luaran buruk). Terdapat perbedaan signifikan (p 0.006) pada mean RBA dengan luaran klinis stroke iskemia akut yang baik (2.86±1.19) dan buruk (4.74±3.06). Pada analisis kurva ROC didapatkan AUC 0.75 (p 0.009) dan nilai cut-off optimal adalah 2.05, yang menghasilkan sensitivitas 41.67%, spesifivitas 98%, dan likelihood ratio 20.83 (p 0.007).

Diskusi: Nilai *cut-off* rasio BUN/A optimal adalah 2.05. Rasio BUN/A ≥2.05 dapat digunakan untuk memprediksi luaran buruk pada stroke iskemia akut.

Kesimpulan: Rasio BUN/A dapat digunakan sebagai alat yang sederhana dan objektif untuk menentukan prediktor luaran klinis stroke iskemia akut.

Kata kunci: stroke, blood urea nitrogen, albumin, luaran klinis.

ABSTRACT

Endy Suseno. *Blood Urea Nitrogen-Serum Albumin Ratio as A Predictor of Clinical Outcome in Acute Ischemic Stroke* (*supervised by* Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Gita Vita Soraya, Mimi Lotisna, and Andi Weri Sompa).

Introduction*: Stroke is a global health issue with high morbidity and fatality rates. A clinical outcome assessment is required in the management of acute ischemic stroke (AIS) to identify subsequent steps, as in thrombolysis. The NIHSS score has been widely used, but because it can be subjective for medical professionals to use, a simpler and more objective predictor, like laboratory tests, may be beneficial.*

Aim*: Determine the possibility that the BUN-albumin serum ratio (BAR) could predict the clinical outcome of the AIS.*

Methods*: This was a prospective cohort study, with study subjects being first-time AIS patients hospitalized at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo and several teaching hospitals in Makassar, South Sulawesi from December 2022-April 2023. Demographic, clinical, and BAR measurement data were collected. Subjects were divided into groups of good (mRS 0-2) and poor (mRS 3-6) clinical outcomes and BAR performance in AIS clinical outcome was determined by receiver operating characteristic curve (ROC) analysis.*

Result*: A total of 62 participant who met the criteria (n=12 in good outcome, n=50 in poor outcome). There was a significant different (p = 0.006) in BAR of good (2.86±1.19) and poor (4.74±3.06) clinical outcome groups. In the ROC analysis, the AUC BAR was 0.75 (p 0.009) and the optimal cut-off value was 2.05, yielding a sensitivity of 41.67%, a specificity of 98%, and a likelihood ratio of 20.83.*

Discussion*: The ideal BUN/A ratio cut-off value is 2.05. A BUN/A ratio greater than 2.05 can be used to indicate poor outcomes in acute ischemic stroke.*

Conclusion*: BAR can be used as a simple and objective tool to determine the clinical outcome predictors of AIS.*

Keywords*: stroke, blood urea nitrogen, albumin, clinical outcome*.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR iv
ABSTRAK viii
ABSTRACT ix
DAFTAR ISI x
DAFTAR TABEL xiii
DAFTAR GAMBAR xiii
DAFTAR SINGKATAN xiv
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 3
1.3 Hipotesis Penelitian 3
1.4 Tujuan Penelitian 4
1.4.1 Tujuan Umum 4
1.4.2 Tujuan Khusus 4
1.5 Manfaat Penelitian 4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 6
2.1 Stroke Iskemia 6
2.1.1 Patofisiologi stroke iskemia 6
2.1.2 Trombosis 6
2.1.3 Embolism 7
2.1.4 Penurunan Perfusi Sistemik 8
2.1.5 Kerusakan Otak Akibat Iskemia 9
2.1.6 Kaskade Iskemia 9
2.2 Modified Rankin Scale (mRS) 11
2.3 Dehidrasi dan Stroke Iskemia Akut 12
2.4 Blood Urea Nitrogen dan Stroke Iskemia Akut 12
2.5 Rasio Blood Urea Nitrogen–Serum Albumin dan Stroke Iskemia Akut 14
2.6 Kerangka Teori 16

2.7 Kerangka Konsep 17
BAB III METODOLOGI 18
3.1 Jenis Penelitian 18
3.2 Waktu Dan Tempat Penelitian 18
3.3 Populasi Penelitian 18
3.4 Sampel Penelitian 18
3.5 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi 19
3.6 Kriteria Drop Out 20
3.7 Cara Kerja 20
3.8 Variabel Penelitian 20
3.9 Definisi Operasional 21
3.10 Alur Penelitian 23
3.11 Analisis Data dan Statistik 23
3.12 Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik 24
BAB IV HASIL PENELITIAN 25
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian 25
4.2 Kolerasi Antara Kadar BUN, Serum Albumin, dan Rasio BUN/A Terhadap Skor mRS 30 Hari Pasca Stroke Iskemia Akut 26
4.3 Perbandingan Nilai Rerata BUN, Serum Albumin, dan Rasio BUN/A Pada Pasien Dengan Luaran Klinis Baik dan Buruk Pada Stroke Iskemia Akut 27
4.4 Performa Diagnostik BUN, Serum Albumin, Dan Rasio BUN/A Untuk Mendeteksi Luaran Klinis Baik dan Buruk Pada Pasien Stroke Iskemia Akut 28
BAB V PEMBAHASAN 30
5.1 Usia dan Jenis Kelamin 30
5.2 Kadar BUN Terhadap Luaran Klinis Stroke Iskemia Akut 30
5.3 Kadar Serum Albumin Terhadap Luaran Klinis Stroke Iskemia Akut 31
5.4 Rasio BUN/A Terhadap Luaran Klinis Stroke Iskemia Akut 32
5.5 Performa Diagnostik BUN, Serum Albumin, dan Rasio BUN/A Untuk Mendeteksi Luaran Klinis Baik dan Buruk Pada Pasien Stroke Iskemia Akut 33

BAB VI KESIMPULAN 35
6.1 Kesimpulan 35
6.2 Saran 35
DAFTAR PUSTAKA 36
Lampiran 1 Lembar Persetujuan 40
Lampiran 2. Formulir Subjek Penelitian 42
Lampiran 3. Lembar skor mRS 43
Lampiran 4. Etik Penelitian 44
Lampiran 5. Raw Data Penelitian 45
Lampiran 6. Analisis Statistik 47

DAFTAR TABEL

Tabel 1. *Modified Rankin Scale*……11

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek penelitian……...26

Tabel 3. Hubungan Kadar BUN, albumin, dan rasio BUN/A terhadap mRS 30 hari pasca stroke iskemia akut ……...27

Tabel 4. Perbandingan Nilai Rerata BUN, Serum Albumin, dan Rasio BUN/A Pada Pasien Dengan Luaran Klinis Baik dan Buruk Pada Stroke Iskemia Akut……27

Tabel 5. Performa Diagnostik BUN, Serum Albumin, Dan Rasio BUN/A Untuk Mendeteksi Luaran Klinis Baik Dan Buruk Pada Pasien Stroke Iskemia Akut……..……29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Perbandingan Nilai Rerata BUN, Serum Albumin, dan Rasio BUN/A Pada Pasien Dengan Luaran Klinis Baik dan Buruk Pada Stroke Iskemia Akut……..……28

Gambar 2. Kurva ROC Kadar BUN, Serum Albumin, Dan Rasio BUN/A Sebagai Prediktor Luaran Klinis……...29

DAFTAR SINGKATAN

NIHSS : *National Institutes of Health Stroke Scale*

BUN : *Blood urea nitrogen*

BUN/A : BUN-serum albumin

ATP *: Adenosine trifosfat*

mRS : *Modified Rankin Scale*

ICU : *Intensive Care Unit*

NMDA : N-methyl-d-aspartate

AMPA : amino-3-hydroxy-5-methyl-4-propionate

mRS : modified Rankin Scale

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke digambarkan sebagai gangguan fungsi otak dengan gejala klinis fokal atau global yang terjadi secara cepat, berlanjut lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, dengan penyebab yang tidak lain dari etiologi vaskular (WHO, 1980). Stroke merupakan masalah kesehatan dunia yang memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Di Dunia, stroke merupakan penyebab kematian peringkat kedua setelah penyakit jantung iskemik dan prevalensi stroke iskemia sebesar 101,47 per 100.000, insidensi sebesar 157,99 per 100.000, dan mortalitas sebesar 84.69 per 100.000 (Feigin et al., 2022; World Health Organization, 1992). Di Indonesia, pada tahun 2007, prevalensi stroke adalah 8.3/1000 penduduk dan pada tahun 2018 mengalami peningkatan menjadi 10.9/1000 penduduk dan sebanyak 63.66% pasien stroke mengalami ketergantungan, yang terdiri dari ketergantungan ringan hingga total (Departemen Kesehatan RI, 2008, 2019).

American Heart Association/American Stroke Association melaporkan bahwa presentase kejadian stroke iskemik lebih tinggi dari stroke hemoragik, dengan persentase 87% (Tsao et al., 2022). Sekitar 19-37% stroke iskemia mengalami perburukan saat perawatan dan memiliki luaran yang lebih buruk (Thanvi et al., 2008). Selain itu, komplikasi tindakan endovaskular dapat terjadi pada saat atau setelah dilakukan tindakan yang

mengakibatkan luaran yang buruk dan kematian (Darkhabani et al., 2012). Sehingga perlu untuk memprediksi dengan cepat luaran penyakit dan mengobati dengan tepat.

Terdapat beberapa skoring yang digunakan untuk memprediksi luaran stroke, salah satunya skoring National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) yang banyak digunakan dan telah divalidasi (Meyer et al., 2002; Rost et al., 2016). Walau begitu, skoring NIHSS terkadang sulit digunakan oleh petugas kesehatan yang bukan bidang stroke dan dapat bersifat subjektif (Martin-Schild et al., 2015). Sehingga diperlukan prediktor yang lebih sederhana dan lebih objektif, seperti pemeriksaan laboratorium.

Status hidrasi diketahui mempengaruhi luaran klinis pada stroke iskemia akut (Deng et al., 2019; Schrock et al., 2012). Dehidrasi diketahui dapat menyebabkan gangguan hemodinamik dan penurunan *cardiac output* sehingga aliran darah ke otak berkurang yang berdampak pada penurunan perfusi otak yang memperburuk luaran stroke iskemia akut (Bae et al., 2021; Peng et al., 2021; You et al., 2018). Terdapat rasio *blood urea nitrogen* (BUN)-serum kreatinin, yang telah diteliti pada stroke iskemia akut sebagai marker dehidrasi. Rasio BUN/kreatinin memiliki kekurangan dan dapat dipengaruhi oleh obat-obatan, seperti obat golongan diuretik dan riwayat penyakit ginjal (Schrock et al., 2012).

Serum albumin diketahui memiliki beberapa kelebihan, seperti menjaga tekanan osmotik intravaskular yang mempengaruhi aliran darah ke otak, bersifat neuroprotektif dengan menangkal radikal bebas yang

terbentuk pada proses *cascade* iskemia, dan menghambat agregasi trombosit (Prajapati et al., 2011). Pada beberapa studi menunjukan serum albumin yang lebih rendah memberikan luaran yang lebih buruk pada pasien stroke iskemia akut (Babu et al., 2013; Dziedzic et al., 2004; Nair et al., 2018).

Pada studi Bae, dkk., meneliti rasio *blood urea nitrogen*-serum albumin (BUN/A) sebagai faktor prognostik dengan performa yang baik dan membantu mengidentifikasi risiko tinggi mortalitas dan kebutuhan ICU pada penyakit stroke iskemia akut dibandingkan dengan rasio BUN – serum kreatinin (Bae et al., 2021). Peneliti tertarik untuk meneliti rasio BUN/A sebagai prediktor luaran klinis pada stroke iskemia akut.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah rasio BUN/A dapat digunakan menjadi prediktor luaran stroke iskemia akut?

1.3 Hipotesis Penelitian

1.3.1 Rasio BUN/A dapat digunakan sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemia akut. Semakin tinggi rasio BUN/A memberikan luaran klinis stroke yang lebih buruk.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Menentukan peran rasio BUN/A sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemia akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

- Mengukur rasio BUN/A pada stroke iskemia akut pada awal admisi (onset ≤7 hari)
- Mengukur luaran klinis stroke iskemia akut pada hari ke-30 onset penyakit dengan *modified Rankin scale* (mRS)
- Menetapkan hubungan rasio BUN/A dengan luaran penyakit stroke iskemia akut dengan mRS
- Menentukan prediktor *cut-off* rasio BUN/A dengan luaran penyakit dengan mRS
- Menentukan sensitivitas dan spesifisitas rasio BUN/A untuk prediksi luaran klinis berdasarkan cut-off optimal

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai rasio BUN/A sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemia akut.

1.5.2 Diharapkan dapat menjadi acuan dan diaplikasikan dalam praktek klinis dalam dengan rasio BUN/A untuk menentukan luaran stroke iskemia akut.

1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait rasio BUN/A terhadap luaran klinis pada stroke iskemia akut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemia

Stroke digambarkan sebagai gangguan fungsi otak dengan gejala klinis fokal atau global yang terjadi secara cepat, berlanjut lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, dengan penyebab yang tidak lain dari etiologi vaskular (WHO, 1980). Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologi yang disebabkan oleh infark fokal pada serebral, spinal atau retinal (Sacco et al., 2013). Sebanyak 87% pasien stroke merupakan stroke iskemia (Caplan, 2016).

2.1.1 Patofisiologi stroke iskemia

Stroke iskemia diakibatkan akibat kurangnya aliran darah ke jaringan otak yang memerlukan asupan nutrisi dan oksigen. Iskemia dapat dibagi menjadi 3 mekanisme, yaitu trombosis, emboli, dan berkurangnya perfusi atau aliran darah pada daerah otak(Caplan, 2016).

2.1.2 Trombosis

Trombosis merupakan aliran darah yang mengalami obstruksi akibat dari proses oklusi yang terlokalisasi pada 1 atau lebih pembuluh darah. Selain trombus, obstruksi dapat disebabkan akibat plak aterosklerosis yang tumpang tindih dengan oklusi trombotik. Patologi vaskular yang sering

adalah aterosklerosis, dimana jaringan fibrosa dan muskular tumbuh berlebih pada lapisan subintima dan plak dengan *fatty material*, yang menganggu lumen vaskular. Kemudian, platelet menempel pada permukaan plak dan membentuk gumpalan berupa deposit fibrin, trombin, dan *clot*, yang pada akhirnya mengakibatkan infark pada jaringan otak. Aterosklerosis biasanya terjadi pada arteri intracranial dan ekstrakranial yang lebih besar. Sesekali, sumbatan terbentuk pada lumen akibat dari masalah hematologi primer, seperti polisitemia, tombosistosis, atau kondisi hiperkoagulopati sistemik. Pembuluh darah kecil seperti pada arteri penetrating intrakranial dan arteriol lebih sering dirusak akibat hipertensi daripada proses aterosklerosis, yang menyebabkan hipertrofi pada tunika media dan deposisi fribrinoid pada pada dinding pembuluh darah. Penyebab patologi vaskular lainnya yaitu displasia fibromuskular, arteritis, diseksi dinding pembuluh darah, dan perdarahan dalam plak. Selain itu dapat juga disebabkan oleh vasokontriksi fokal akibat perubahan fungsional yang abnormal yang intens yang menyebabkan kurangnya aliran darah dan trombosis. Dilatasi pembuluh darah juga dapat mengganggu aliran darah dan pembentukan *clot* (Caplan, 2016).

2.1.3 Embolism

Emboli terbentuk dari tempat lain dalam vaskular dan mengoklusi aliran darah. Oklusi dapat sementara atau terus menerus beberapa jam atau hari sebelum berpindah ke distal. Materi emboli berasal dari proksimal,

paling sering dari jantung, dari pembuluh darah mayor, seperti aorta, arteri karotis, arteri vertebralis, dan vena sistemik. Sumber emboli dari jantung berasal dari katup jantung dan gumpalan atau tumor di dalam ruang atrial atau ventrikular. Emboli arteri ke arteri terdiri dari gumpalan platelet atau fragmen dari plak yang terlepas dari proksimal atau hulu pembuluh darah. Bekuan darah berasal dari vena sistemik dapat ke otak melalu *shunt* vena ke arteri termasuk defek jantung seperti defek septum atrial atau *patent foramen ovale*, yang disebut emboli paradoksikal. Selain itu, emboli dapat berupa udara, lemak, materi plak, partikulat obat injeksi, bakteri, benda asing, dan sel tumor yang masuk kedalam sistem vaskular dan emboli ke arteri otak. Komponen utama dari embolism (Caplan, 2016).

2.1.4 Penurunan Perfusi Sistemik

Hipoperfusi sistemik, menurunnya aliran ke jaringan otak menyebabkan tekanan perfusi sistemik yang rendah. Penyebab utama yaitu kegagalan pompa jantung, seperti pada infark miokardium atau aritmia dan hipotensi sistemik akibat perdarahan atau hipovolemia. Pada kondisi ini, melibatkan kerusakan otak secara difus dan bilateral dibandingkan terlokalisasi yang seperti pada trombosis atau emboli. Lokasi perfusi terburuk terjadi pada daerah *watershed* pada perifer dari teritorial yang dipasok vaskular utama. Dapat juga terjadi asimetrik jika sebelumnya terdapat lesi vaskular yang menghasilkan hipoperfusi dengan distribusi yang tidak merata (Caplan, 2016).

2.1.5 Kerusakan Otak Akibat Iskemia

Akibat dari tombosis dan emboli pada vaskular otak atau penurunan perfusi otak menyebabkan kerusakan jaringan yang sementara atau permanen. Kerusakan permanen disebut infark. Pembuluh-pembuluh darah dapat juga mengalami kerusakan akibat iskemia yang dapat menimbulkan bocornya darah pada daerah iskemia, menyebabkan infark perdarahan. Luasnya kerusakan otak tergantung dari lokasi dan durasi dari perfusi buruk dan kemampuan pembuluh darah kolateral untuk memberikan perfusi pada jaringan otak yang terancam. Tekanan darah sistemik, volume darah, dan viskositas darah juga mempengaruhi aliran darah ke daerah iskemia. Kerusakan otak dan pembuluh darah menyebabkan edema otak selama berjam-jam dan berhari-hari setelah stroke. Pada fase kronis, jaringan parut glial terbentuk dan makrofag secara bertahap memfagositosis debris jaringan nekrosis pada area infark, yang menyebabkan penurunan volume otak pada jaringan yang mengalami infark atau menyebabkan formasi kavitas (Caplan, 2016).

2.1.6 Kaskade Iskemia

Pada orang dewasa normal, berat otak yaitu 1/50 dari berat badan. Walau begitu, otak mendapat 20% dari pasokan darah yang dipompa dari jantung, sehingga aliran darah ke otak sangat penting. Saat stroke, mekanisme autoregulasi vaskular otak terganggu, sehingga tekanan perfusi

otak bergantung dengan tekan darah sistemik. Apabila aliran darah otak menurun hingga 12-23 ml/100gram/menit, maka iskemia dapat terjadi. Apabila aliran darah segera dikembalikan neuron akan berfungsi kembali. Tetapi bila aliran darah otak menurun hingga 6-7 ml/100gram/menit, dapat menimbulkan infark atau kematian sel (Ropper et al., 2019).

Pada saat iskemia, terjadi kaskade proses ditingkat selular yang diawali dengan berkurangnya kadar oksigen dan glukosa intraselular, yang menyebabkan berkurangnya produksi *adenosine trifosfat* (ATP). Berkurangnya ATP menyebabkan kegagalan fungsi mitokondria, yang menyebabkan gangguan proses-proses untuk kelangsungan hidup sel. Selain itu, juga terjadi gangguan pompa Na/K ATPase, yang menyebabkan perubahan gradien ion pada membran sel neuron, dimana kalium sel berkurang dengan influks natrium, kalsium, dan klorida, serta air, yang dapat menimbulkan edema sitotoksik pada sel neuron (Deb et al., 2010).

Mekanisme lain yang penting yaitu eksitotoksisitas, yang terjadi pelepasan glutamat dan aspartat yang tidak terkontrol akibat dari proses iskemia. Pelepasana glutamat berlebih menyebabkan aktivitas berlebihan dari reseptor N-methyl-d-aspartate (NMDA), amino-3-hydroxy-5-methyl-4-propionate (AMPA) atau reseptor kainite, yang menyebabkan influks natrium dan kalsium ke dalam sel. Influks ion tersebut memiliki dampak, yaitu akan terjadi pemakaian ATP lebih lanjut untuk mempertahan keseimbangan natrium dan kalsium dan mengaktivasi beberapa enzim, seperti protease, lipase, nuklease, yang berdampak terbentuknya reactive

oxygen species dan reactive nitrogen species yang akan merusak membran sel, materi gen, dan protein struktural sel neuron. Proses ini jika tidak tertangani akan menyebabkan nekrosis terutama pada bagian *core* dan neuron sekitar area iskemia akan mengalami apoptosis melalui gen Bcl-2 dan p53, diikuti pelepasan molekul proapoptosis sitokrom c dan *apoptosis inducing factor* yang mengaktivasi kaskade caspase (Deb et al., 2010).

2.2 Modified Rankin Scale (mRS)

mRS digunakan untuk menilai luaran klinis secara umum setelah penderita mengalami stroke. Skor ini memiliki validitas tinggi dan memiliki kolerasi yang kuat dengan derajat keparahan pada NIHSS (Banks & Marotta, 2007). Nilai 0-2 menunjukkan luaran klinis yang baik dan nilai 3-6 menunjukan luaran klinis yang buruk (Weisscher et al., 2008). Berikut ini merupakan tabel penilaian mRS.

Tabel 1 *Modified Rankin Scale* (Banks & Marotta, 2007)

Keterangan	Skor
Tidak ada gejala atau tanda	0
Tidak ada disabilitas signifikan, aktivitas biasa	1
Disabilitas ringan, tidak mampu melakukan aktivitas seperti biasa, dapat merawat diri sendiri	2
Disabilitas sedang, membutuhkan bantuan dalam aktvitas, namun bisa berjalan tanpa bantuan	3
Disabilitas sedang berat, tidak mampu berjalan tanpa bantuan dan tidak dapat merawat diri sendiri	4
Disabilitas berat, terbaring di tempat tidur.	5
Meninggal	6

2.3 Dehidrasi dan Stroke Iskemia Akut

Dehidrasi pada stroke iskemia diduga akibat ketergantungan, disfagia, dan gangguan kesadaran. Kekurangan cairan menurunkan volume plasma total dan tekanan darah yang berpengaruh terhadap perfusi otak dan perubahan viskositas darah berpotensi mengeksaserbasi hipoksia, yang menyebabkan kerusakan otak yang lebih besar dan gejala yang lebih berat dan berkontribusi dalam perburukan dini (Cortés-Vicente et al., 2019; Shi et al., 2019). Pada penelitian Vicente, dkk., dehidrasi sebagai faktor resiko yang berasosiasi dengan luaran buruk pada stroke (Cortés-Vicente et al., 2019). Pada penelitian Tsai, dkk., pemberian terapi rehidrasi secara dini pada tikus dengan stroke iskemia yang dehidrasi dapat menurunkan volume infark dan meningkatkan keselamatan melalui peningkatan perfusi otak (Tsai et al., 2021).

2.4 Blood Urea Nitrogen dan Stroke Iskemia Akut

BUN diukur pada serum darah yang dapat diukur secara biokimia atau enzymatic (dengan enzim urease spesifik). Azotemia merupakan peningkatan dari BUN. Nilai normal BUN adalah <20 mg/dl. Azotemia ringan dengan nilai yaitu 20-50 mg/dl dan dikatakan peningkat BUN jika nilai >50mg/dl (Ravel, 1995).

Urea diproduksi di hati dan diekskresikan pada ginjal. Ketika ginjal tidak dapat mengekskresikan urea secara cukup, urea dapat terakumulasi

dalam darah. Jika fungsi hati baik, pemeriksaan BUN dapat mengestimasi fungsi renal. Peningkatan BUN tidak spesifik pada hanya penyakit ginjal intrinsik. Peningkatan BUN terjadi akibat dari penurunan aliran darah ke ginjal dimana menurunkan filtrasi gromerular atau akibat obstruksi saluran kemih dimana menyebabkan tekanan balik dari ekskresi urea. Penurunan BUN dapat terjadi pada gangguan fungsi hati berat dan diakhir masa kehamilan. Peningkatan BUN dapat terjadi yang salah satunya diakibatkan oleh dehidrasi (Ravel, 1995).

Terdapat beberapa penelitian mengenai BUN dan stroke iskemia akut, walau begitu mekanisme yang mendasari terjadinya peningkatan dari BUN yang memperberat luaran stroke iskemia masih belum diketehui secara pasti. Pada studi You, dkk., didapatkan bahwa BUN yang lebih tinggi memiliki hubungan dengan risiko kematian pada stroke iskemia akut. Mekanisme yang mendasari mortalitas stroke iskemia akut akibat dari peningkatan BUN diduga akibat dari ketidakstabilan hemodinamik dan peningkatan aktivitas sistem simpatik yang berasosiasi dengan reabsorbsi urea (You et al., 2018). Pada studi Peng, dkk., didapatkan peningkatan BUN berdampak pada peningkatan insiden stroke iskemia. Mekanisme yang mendasari diduga akibat dari penurunan volume cairan tubuh yang menyebabkan gangguan renal yang mengakibatkan peningkatan BUN (Peng et al., 2021). Pada studi Bae, dkk., didapatkan rasio BUN/A yang meningkat yang berhubungan dengan mortalitas pada stroke. Pada penelitian ini menduga BUN yang lebih tinggi merefleksikan instabilitas

hemodinamik dan penurunan aliran darah ke otak akibat penurunan *cardiac output* yang disebabkan karena dehidrasi (Bae et al., 2021).

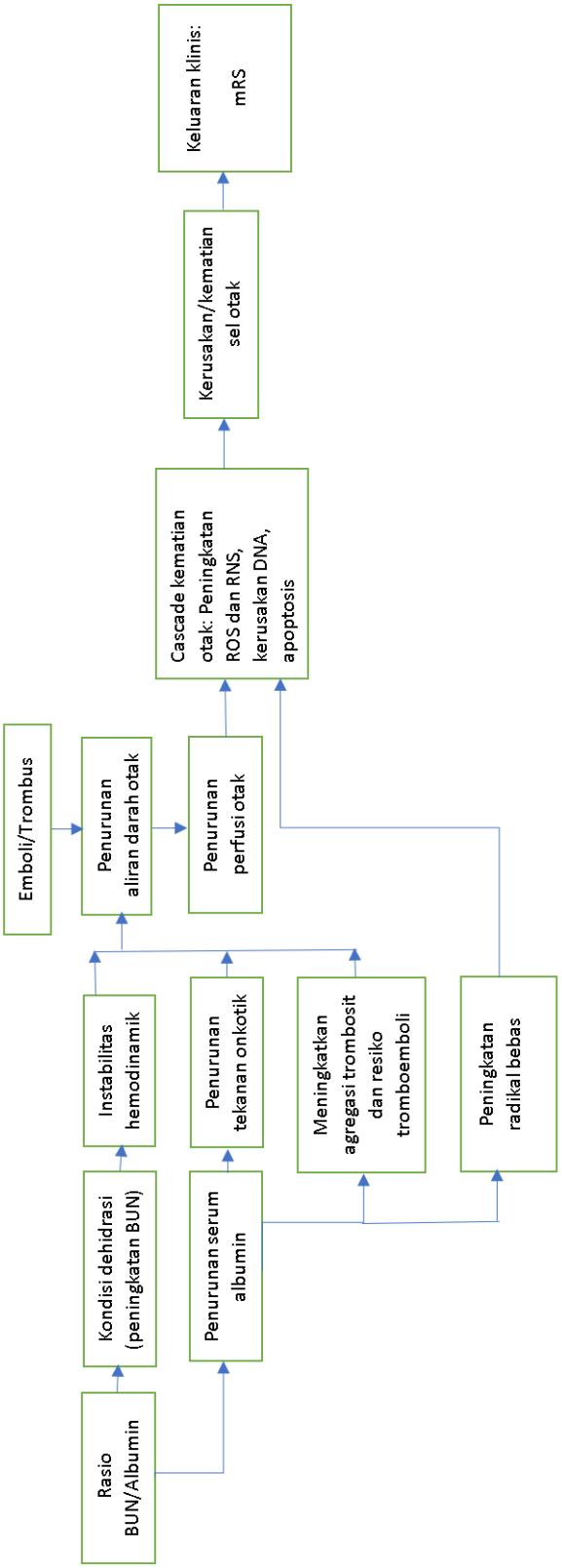
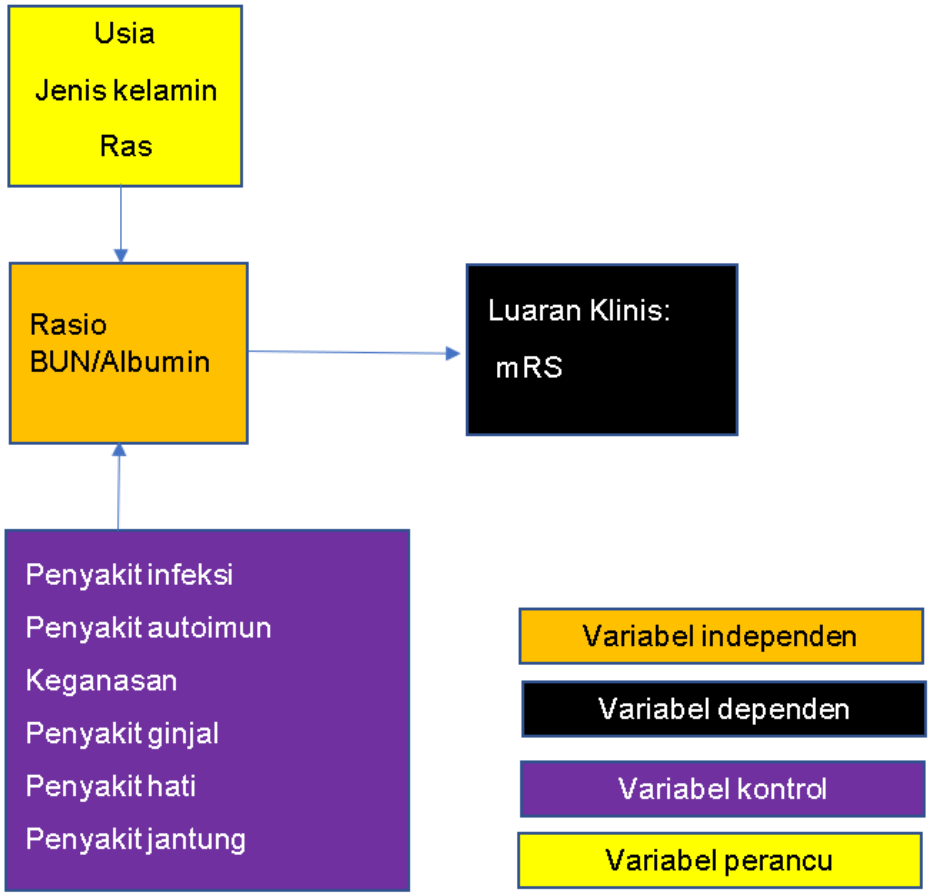
2.5 Rasio Blood Urea Nitrogen – Serum Albumin dan Stroke Iskemia Akut

Status hidrasi diketahui mempengaruhi luaran klinis pada stroke pasien iskemia akut (Deng et al., 2019; Schrock et al., 2012). Terdapat biomarker status hidrasi, yaitu rasio blood urea nitrogen-serum kreatinin, yang telah diteliti pada stroke iskemia akut. Walau begitu memiliki kekurangan dan dapat dipengaruhi oleh medikasi, seperti obat golongan diuretik dan riwayat penyakit ginjal (Schrock et al., 2012).

Terdapat suatu variabel yang dapat digunakan karena memiliki beberapa kelebihan terhadap luaran stroke iskemia. Serum albumin telah diketahui memiliki sifat neuroprotektif, yang menangkal radikal bebas akibat dari proses *cascade* iskemia yang berdampak pada kerusakan DNA dan peningkatan laju apoptosis pada sel neuron. Serum albumin juga berperan dalam menjaga tekanan onkotik intravaskular yang mempengaruhi aliran darah ke otak. Selain itu, Albumin juga dapat menurunkan agregasi trombosit dan risiko tromboemboli (Prajapati et al., 2011). Pada beberapa studi menunjukan serum albumin yang lebih rendah memberikan luaran yang lebih buruk pada pasien stroke iskemia akut (Babu et al., 2013; Dziedzic et al., 2004; Nair et al., 2018).

Studi yang meneliti rasio BUN/A terhadap luaran stroke belum banyak diteliti. Pada studi Bae, dkk., didapatkan rasio BUN/A yang lebih tinggi memiliki luaran mortalitas yang lebih buruk dan peningkatan admisi *Intensive Care Unit* (ICU). Pada penelitian ini menyatakan bahwa rasio BUN/A sebagai faktor prognostik dengan performa yang baik dan membantu mengidentifikasi risiko tinggi mortalitas dan kebutuhan ICU pada penyakit stroke iskemia akut (Bae et al., 2021).

2.6 Kerangka Teori



2.7 Kerangka Konsep