

**TESIS**

**HUBUNGAN KADAR *NITRIC OXIDE* (NO) DENGAN TINGKAT SEVERITAS DAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT YANG DIUKUR DENGAN NIHSS DAN mRS**

*The Relationship Between Nitric Oxide (No) Levels With The Level Of Severity And Clinical Outcomes Of Acute Ischemic Stroke Measured By NIHSS And mRS*



**dr. Wiyasih Widhoretno Eka Puspita**

**C155192003**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**HUBUNGAN KADAR *NITRIC OXIDE* (NO) DENGAN TINGKAT SEVERITAS DAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT YANG DIUKUR DENGAN NIHSS DAN mRS**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**WIYASIH WIDHORETNO EKA PUSPITA**

Kepada:

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

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR****HUBUNGAN KADAR *NITRIC OXIDE* (NO) DENGAN TINGKAT SEVERITAS DAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT YANG DIUKUR DENGAN NIHSS DAN mRS**

Disusun dan diajukan oleh:

**WIYASIH WIDHORETNO EKA PUSPITA  
C155192003**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

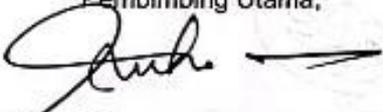
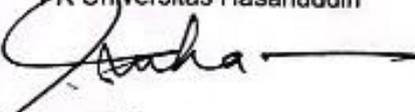
Pada tanggal **18 Maret 2024**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001  
Dr.dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.N(K), MARS  
NIP. 19640502 199103 2 001Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas HasanuddinDekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin  
dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.N(K), DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001  
Prof. Dr. dr. Hasrani Rasyid, M.Kes, Sp.GK, Sp.PD, KGH, M.Kes  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Wiyasih Widhoretno Eka Puspita  
No. Mahasiswa : C155192003  
Program Studi : Neurologi  
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis – 1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul “Hubungan Kadar *Nitric Oxide* (NO) Dengan Tingkat Severitas Dan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut Yang Diukur Dengan NIHSS dan mRS” 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, 21 Maret 2024

Yang menyatakan



Wiyasih Widhoretno Eka Puspita

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada tuhan yang mahaesa atas berkat-nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul Hubungan Kadar *Nitric Oxide* (No) Dengan Tingkat Severitas Dan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut Yang Diukur Dengan NIHSS Dan mRS. Penelitian ini masih banyak kekurangan didalamnya sehinggaperbaiki senantiasia penulis harapkan dari seluruh pihak.

Banyak suka dan duka yang Penulis rasakan dalam menyelesaikan penelitian ini, olehnya itu pada kesempatan ini Penulis ingin menyampaikanterima kasih yang mendalam kepada berbagai pihak yang telah membantu selama Penulis menyelesaikan tesis ini, termasuk selama Penulis menjalankan pendidikan pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas :

1. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S (K)., DFM selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini, sekaligus Penasihat Akademik yang walaupun dengan kesibukannya namun dengan sabar selalu memberikan arahan, masukan, motivasi, dan sebagai sosok seorang Ayah yang selalu memberikan nasihat selama Penulis menjalankan pendidikan neurologi dan menyelesaikan penelitian ini.
2. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS selaku Pembimbing Pendamping yang juga menjadi sumber motivasi dan inspirasi Penulis yang tidak pernah lelah dalam memberikan arahan, motivasi dan masukan yang sangat bermanfaat selama Penulis menempuh pendidikan neurologi dan ketika menyelesaikan tesis ini.
3. dr. Gita Vita Soraya, Ph.D selaku Pembimbing yang selalu membantu memberikan analisa mendalam, gagasan dan solusi sehingga Penulis bisa memahami kelebihan maupun kekurangan tesis ini.
4. dr. Mimi Lotisna, Sp.N(K) selaku anggota dewan penguji yang banyak memberikan pemahaman, masukan sekaligus motivasi untuk mzyelesaikan tesis ini.
5. Dr.dr. Yudy Goysal, Sp.N(K) selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat terhadap tersusunnya tesis ini

6. dr. Ashari Bahar, M. Kes, Sp.N(K), FINS, FINA selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat terhadap tersusunnya tesis ini
7. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen Neurologi yang ditengah kesibukannya, selalu memberikan nasihat dan motivasi kepada penulis.
8. Para Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap Penulis sehingga Penulis memiliki keilmuan tentang Neurologi.
9. Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan dan seluruh staff di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar memberikan pelayanan kepada Penulis sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.
10. drg. Hartini Bihamding, MM selaku Direktur Rumah Sakit Provinsi Mamuju yang telah memberikan ijin pendidikan spesialis kepada Penulis, serta terima kasih juga kepada rekan- rekan kerja yang telah membantu dalam hal materi dan moril selama Penulis menjalani pendidikan.
11. dr. Ahmad Azis yang selama ini menginspirasi Penulis dan selalu memberikan motivasi dan nasihat yang bermanfaat.
12. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RSUD Labuang Baji, RS Pelamonia, RSI Faisal, dan RSUD Haji, serta seluruh pasien yang bersedia menjadi subjek penelitian sehingga penelitian ini dapat berjalan tepat waktu.
13. Bapak Wahab Saroni dan Ibu Rahmaeni Rifai selaku Orang Tua tercinta, serta adik saya Arya dan Indira yang senantiasa memberikan dukungan doa dan moril serta Bapak Ahmad Azis dan Ibu Hartini bihamding selaku orang tua yang selalu memberikan doa dan motivasi sehingga Penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi.
14. Agung Pratama Putra selaku suami tercinta yang selalu sabar mendampingi baik di saat suka maupun duka, dan selalu memberikan dukungan serta doa, sehingga Penulis dapat menyelesaikan

Pendidikan neurologi.

15. Hana Risqya Ayu Lathifah dan Amirah Shanum Almahyra selaku ananda tercinta yang selalu memberikan keceriaan dan semangat disaat Penulis menjalani Pendidikan neurologi.
16. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama CRAN14LIS (Satrio, Yohan, Jans, Nuya, Dede, Descha, Irbab, Evi, Zul, Lika, Deri, Ilham, Billi) yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling memberi dukungan dalam suka maupun duka sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah dan lancar, serta kepada kak Harli dan Masriadi yang banyak membantu sehingga penelitian ini bisa berjalan lancar.

Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya. Penulis memohon maaf apabila selama penyusunan tesis maupun selama pendidikan neurologi terdapat kesalahan baik disengaja maupun yang tidak disengaja. Semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia

Makassar, 21 Maret 2024



Wiyasih Widhoretno Eka Puspita

## ABSTRAK

**WIYASIH WIDHORETNO EKA PUSPITA** Hubungan Kadar *Nitric Oxide* (No) Dengan Tingkat Severitas Dan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut Yang Diukur Dengan Nihss Dan mRS (dibimbing Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Gita Vita Soraya, Mimi Lotisna dan Ashari Bahar).

**Pendahuluan:** *Nitric oxide* (NO), gas umum di alam, yang sering dianggap sebagai gas beracun, karena hubungannya yang erat dengan proses patologis banyak penyakit, terutama dalam pengaturan aliran darah dan peradangan sel. Namun, beberapa tahun terakhir telah terjadi peningkatan minat bahwa NO memainkan peran signifikan dan positif dalam stroke sebagai molekul sinyal gas esensial.

**Tujuan:** Studi ini bertujuan untuk membuktikan korelasi antara kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut.

**Metode Penelitian:** Merupakan studi *cross sectional* yang dilakukan pada bulan November 2023-Januari 2024 terhadap 75 pasien stroke iskemik akut di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring lainnya. Kadar *Nitric Oxide* (NO) serum diperiksa menggunakan prinsip ELISA. Severitas stroke dinilai dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada saat admisi onset hari ke-1 hingga ke-7 dan luaran klinis dinilai dengan *modified Rankin Scale* (mRS) pada onset hari ke-30.

**Hasil Penelitian:** Uji *Mann Whitney* menunjukkan tidak ada perbedaan kadar *Nitric Oxide* (NO) serum pada kelompok severitas (ringan dan sedang) dan kelompok luaran klinis (baik dan buruk). Uji korelasi *Spearman* didapatkan korelasi kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas ( $p=0.434$ ,  $r= -0.092$ ) dan luaran klinis ( $p= 0.038$ ,  $r= -0.240$ ).

**Kesimpulan:** Tidak terdapat hubungan antara kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas, namun terdapat hubungan yang signifikan dengan korelasi negatif antara *Nitric Oxide* (NO) serum dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

**Saran:** Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut pada berbagai senter di Indonesia.

**Kata Kunci:** *Nitric Oxide* (NO), NIHSS, mRS, stroke iskemik akut

## ABSTRACT

**WIYASIH WIDHORETNO EKA PUSPITA** *The Relationship Between Nitric Oxide (No) Levels With The Level Of Severity And Clinical Outcomes Of Acute Ischemic Stroke Measured By Nihss And mRS (supervised by Muhammad Akbar, Andi Kurnia Bintang, Gita Vita Soraya, Mimi Lotisna and Ashari Bahar).*

**Introduction:** Nitric Oxide (NO), a common gas in nature, often considered toxic due to its close association with the pathological processes of many diseases, especially in the regulation of blood flow and cell inflammation. However, in recent years, there has been increased interest in the idea that NO plays a significant and positive role in stroke as an essential gas signaling molecule.

**Research Methodology:** This is a cross-sectional study conducted from November 2023 to January 2024 involving 75 acute ischemic stroke patients at Wahidin Sudirohusodo Makassar General Hospital and other affiliated hospitals. Serum Nitric Oxide (NO) levels were examined using the ELISA principle. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission from day 1 to day 7, and clinical outcomes were assessed using the modified Rankin Scale (mRS) on day 30.

**Results:** The Mann-Whitney test showed no significant difference in serum Nitric Oxide (NO) levels between severity groups (mild and moderate) and clinical outcome groups (good and poor). The Spearman correlation test revealed a correlation between serum Nitric Oxide (NO) levels and severity ( $p=0.434$ ,  $r= -0.092$ ) and clinical outcomes ( $p=0.038$ ,  $r= -0.240$ ).

**Conclusion:** There is no relationship between serum Nitric Oxide (NO) levels and severity, but a significant negative correlation exists between serum Nitric Oxide (NO) levels and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients.

**Recommendation:** Further research is needed on the relationship between serum Nitric Oxide (NO) levels, severity, and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients in various centers in Indonesia.

**Keywords:** Nitric Oxide (NO), NIHSS, mRS, acute ischemic stroke.

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	iii
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR LAMPIRAN.....	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Hipotesis Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Stroke Iskemik Akut.....	5
2.2 <i>Nitric Oxide</i> (NO).....	8
2.3 Keterkaitan <i>Nitric Oxide</i> dan Stroke Iskemik Akut.....	10
2.4 <i>National Institute Health Stroke Scale</i> (NIHSS).....	13
2.5 <i>Modified Rankin Scale</i> (mRS).....	14
2.6 Kerangka Teori.....	15
2.7 Kerangka Konsep.....	16
BAB III METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Desain Penelitian.....	17
3.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....	17
3.3 Kriteria Sampel.....	17
3.4 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	18
3.5 Variabel Penelitian.....	18
3.6 Besar Sampel.....	19
3.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	19
3.8 Prosedur Penelitian.....	21
3.9 Alur Penelitian.....	21
3.10 Analisis Data.....	24
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	24
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	25
4.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	25
4.2 Hubungan dan Perbandingan Kadar Serum <i>Nitric Oxide</i> (NO) dengan Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut.....	28
4.3 Hubungan dan Perbandingan Kadar Serum <i>Nitric Oxide</i> (NO) dengan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut.....	29
BAB V PEMBAHASAN.....	30
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	30
5.2 Hubungan Kadar Serum <i>Nitric Oxide</i> (NO) Dengan Severitas Pasien Stroke Iskemik Akut.....	33
5.3 Hubungan Kadar Serum <i>Nitric Oxide</i> (NO) Dengan Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut.....	36
5.4 Keunggulan dan Keterbatasan.....	39
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Patofisiologi Iskemik Stroke.....	6
<b>Gambar 2.</b> <i>Nitric Oxide</i> menghambat produksi pembawa pesan utama yang berasal dari asam arakidonat.....	9
<b>Gambar 3.</b> Konsentrasi NO dan aktivasi isoform NOS selama stroke iskemik...	12
<b>Gambar 4.</b> Peran <i>Nitric Oxide</i> dan peroksinitrit dalam patofisiologi cedera otak akut.....	13
<b>Gambar 5.</b> Kerangka teori .....	16
<b>Gambar 6.</b> Kerangka konsep.....	17

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Karakteristik Demografi Subjek Penelitian.....	26
<b>Tabel 2.</b> Nilai kadar serum <i>Nitric Oxide</i> (NO).....	27
<b>Tabel 3.</b> Perbandingan antara kadar <i>Nitric Oxide</i> (NO) serum dengan kelompok severitas stroke iskemik akut .....	28
<b>Tabel 4.</b> Hubungan antara kadar <i>Nitric Oxide</i> (NO) terhadap NIHSS.....	28
<b>Tabel 5.</b> Perbandingan antara kadar <i>Nitric Oxide</i> (NO) serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut.....	29
<b>Tabel 6.</b> Hubungan antara kadar <i>Nitric Oxide</i> (NO) terhadap mRS.....	29

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Lampiran 1.</b> Skala stroke NIHSS.....	38
<b>Lampiran 2.</b> <i>Modified Rankin Scale</i> (mRS).....	41

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Stroke merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan. Menurut WHO pada tahun 2021. Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia dengan tingkat mortalitas dan disabilitas yang tinggi. Stroke menyebabkan 7,8 juta kematian di seluruh dunia tiap tahun, mencakup 13% dari seluruh penyebab kematian. Berdasarkan *Global Burden of Disease*, di negara berkembang mortalitas stroke menempati urutan kedua setelah penyakit jantung, dan hampir sama dengan kematian akibat seluruh jenis kanker (Ropper et al., 2019).

Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke mencapai 10,8 per 1.000 penduduk, dengan prevalensi tertinggi adalah di provinsi Kalimantan Timur, sementara provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan ketujuh belas (Kementrian Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018).

Perkiraan beban stroke *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2019 terbaru menunjukkan bahwa stroke masih menjadi penyebab kematian kedua dan penyebab kecacatan terbesar ketiga (seperti yang dinyatakan dalam *Disability-Adjusted Life-Years-DALYs*) di dunia. Dari tahun 1990 hingga 2019, beban (dalam hal jumlah kasus) meningkat secara substansial (70,0% peningkatan insiden stroke, 43% kematian akibat stroke, 102% prevalensi stroke, dan 143% DALYs), dengan sebagian besar kasus global beban stroke (86% kematian dan 89% DALYs) berada di negara berpendapatan rendah dan berpendapatan menengah ke bawah (LMIC). Meskipun jumlah absolut DALY akibat stroke pada laki-laki (77,0 juta) melebihi jumlah DALY pada perempuan (66,0 juta) di tingkat global pada tahun 2019, perkiraan insiden dan prevalensi stroke lebih tinggi pada perempuan (6,4 juta kejadian stroke dan 56,4 juta kejadian stroke) dibandingkan laki-laki (5,8 juta kejadian stroke dan 45,0 juta kasus stroke), dan tidak ada perbedaan nyata berdasarkan jenis kelamin dalam jumlah kematian terkait stroke. Meskipun angka kejadian menurut umur tidak berbeda secara signifikan antara laki-laki dan

perempuan, angka kematian menurut umur lebih besar pada laki-laki dibandingkan perempuan (*World Stroke Organization, 2022*).

Aliran darah yang kurang akan menyebabkan hipoksia atau anoksia jaringan. Pembentukan trombus arteri akut, penyempitan suplai arteri yang kronis dan vasospasme arteri adalah faktor paling penting yang berkontribusi terhadap kekurangan oksigen lokal atau global, yang menyebabkan iskemia. Terdapat berbagai faktor yang berkontribusi pada kejadian seluler yang menyebabkan kematian neuron iskemik, faktor fundamentalnya adalah *N methyl-D-aspartate receptor* (NMDA) dan *Nitric oxide* (NO) yang menginduksi eksitoksisitas (Joana M. Wieron'ska.J.M, et al, 2021).

*Nitric oxide* (NO), gas umum di alam, yang sering dianggap sebagai gas beracun, karena hubungannya yang erat dengan proses patologis banyak penyakit, terutama dalam pengaturan aliran darah dan inflamasi sel. Namun, beberapa tahun terakhir telah terjadi peningkatan minat bahwa NO memainkan peran signifikan dan positif dalam stroke sebagai molekul sinyal gas esensial. Mengingat fakta bahwa efek neuroprotektif NO berkaitan erat dengan konsentrasi, jenis sel, dan waktu, hanya dalam keadaan yang tepat NO dapat memainkan efek perlindungan.

NO dibentuk oleh oksidasi nitrogen dan biosintesis secara endogen dari L-arginine yang diubah menjadi N-hidroksil-arginin, kemudian menjadi L citrulline dan akhirnya menjadi NO dengan adanya NADPH dan *tetrahydrobiopterin* (BH4) sebagai kofaktor. Target enzimatik utama NO adalah aktivasi *guanylyl cyclase* (GC), yang mengarah pada produksi cGMP dan aktivasi selanjutnya dari berbagai protein penting untuk sejumlah proses di otak. Terdapat tiga isoform NOS bertanggung jawab untuk sintesis NO, termasuk *neuronal NO synthase* (nNOS), yang memediasi produksi NO di neuron; *isoform endothelial* (eNOS), yang ditemukan pada permukaan bagian dalam pembuluh darah, dan *inducible NO* (iNOS), sering disebut sebagai bentuk "patologis" dari NO sintase. Aktivitas eNOS - nNOS yang disebut isoform NOS konstitutif (cNOS), yang bergantung pada Ca<sup>2+</sup> dan kompleks kalmodulin. Peran utama NO di otak adalah dampaknya terhadap komponen unit neurovaskular. Dengan demikian, vasodilatasi atau vasokonstriksi pembuluh darah, rangsangan saraf dan fungsi sel glial bergantung pada sinyal NO

yang dimediasi oleh isoform NOS konstitutif (nNOS dan eNOS) (Wieron'ska, J.M, 2021).

Studi sebelumnya terkait perubahan metabolisme oksida nitrat dan status stres oksidatif pada penelitian sebanyak 35 subjek kadar NO  $\leq 32,47$  memiliki hubungan yang bermakna dengan terjadinya severitas yang buruk pada stroke iskemik akut dengan OR 4,67 dan  $p=0,003$ . Hasil multivariat menunjukkan penurunan kadar NO berhubungan dengan terjadinya severitas yang buruk dengan OR 111.074 (95%CI 1.012-12188.608;  $p=0.049$ ). Sama halnya dengan umur secara bermakna mempengaruhi kejadian severitas klinis yang buruk dengan OR =40.332 (95%CI 1.165-1395.828;  $p= 0,041$ ). Terdapat bukti signifikan bahwa penurunan kadar NO dapat menjadi penanda severitas klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut (Bittikaka N. Clara, 2019) dan pada penelitian lainnya (Waheed S. et al, 2019) terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar NOx dan skala stroke akut yang disebutkan pada penelitian [ $r=0,417$ ,  $p=0,0001$ ]. Kadar biomarker yang lebih tinggi menunjukkan hubungan dengan skala kecacatan pasca stroke. Penelitian lebih lanjut dengan lebih banyak pasien dalam uji coba multisenter diperlukan untuk menetapkan potensi biomarker nyata dari NOx plasma pada stroke akut. Penelitian lain yang melibatkan 21 pasien menunjukkan peningkatan kadar NO dalam serum pasien stroke tidak berkorelasi signifikan antara kadar NO dengan outcome pada pasien stroke (Harlianti, 2019).

Berangkat dari kontroversi terkait efek neuroprotektif dan neurotoksisitas NO, maka dibutuhkan studi terbaru terkait kadar NO yang dihubungkan dengan severitas dari stroke, dan membuktikan potensi NO sebagai marker dalam severitas dan luaran klinis stoke.

## 1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara kadar *Nitric oxide* (NO) dengan severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS) dan *Modified Rankin Scale* (mRS)?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan umum**

Untuk mengetahui hubungan antara kadar *Nitric oxide* (NO) dengan tingkat severitas dan dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut yang diukur dengan *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS) dan *Modified Rankin Scale* (mRS).

#### **1.3.2. Tujuan khusus**

- a. Mengukur rerata kadar *Nitric oxide* (NO) pasien stroke iskemik akut.
- b. Mengukur rerata tingkat severitas klinis dengan menggunakan skor *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS) pasien stroke iskemik akut.
- c. Mengukur rerata tingkat luaran klinis dengan menggunakan skor *Modified Rankin Scale* (mRS) pasien stroke iskemik akut.
- d. Menetapkan hubungan antara kadar *Nitric oxide* (NO) dengan severitas klinis pasien stroke iskemik akut.
- e. Menetapkan hubungan antara kadar *Nitric oxide* (NO) dengan tingkat luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

### **1.4. Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara kadar *Nitric oxide* (NO) terhadap severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Semakin tinggi kadar *Nitric oxide* (NO) maka semakin baik nilai *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS) dan skor *Modified Rankin Scale* (mRS).

### **1.5. Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1. Manfaat teoritis**

Hasil penelitian dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya dalam hal tingkat severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

#### **1.5.2. Manfaat praktis**

- a. Untuk institusi rumah sakit: Jika hipotesis ini terbukti, kadar *Nitric oxide* (NO) dapat dipertimbangkan sebagai indikator penentuan tingkat severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

- b. Untuk institusi pendidikan: Sebagai bahan masukan dalam kurikulum belajar mengajar mengenai *Nitric oxide* (NO) sebagai indikator tingkat severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

### **1.5.3. Manfaat bagi peneliti**

Dapat sebagai sumber data dalam penelitian selanjutnya dalam penentuan tingkat severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan kadar *Nitric oxide* (NO) sebagai indikator.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1. Stroke Iskemik Akut**

#### **2.1.1. Definisi**

Definisi stroke menurut *World Health Organization* (WHO) adalah manifestasi klinis dari gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun menyeluruh (global) yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab selain daripada gangguan vaskular. Sekitar lebih dari 7,6 juta kejadian stroke iskemik yang baru terdiagnosis setiap tahun. Secara global, lebih dari 77 juta orang yang hidup saat ini yang mengalami stroke iskemik dan 3,3 juta orang meninggal akibat stroke iskemik setiap tahunnya (*World Stroke Organization, 2022*).

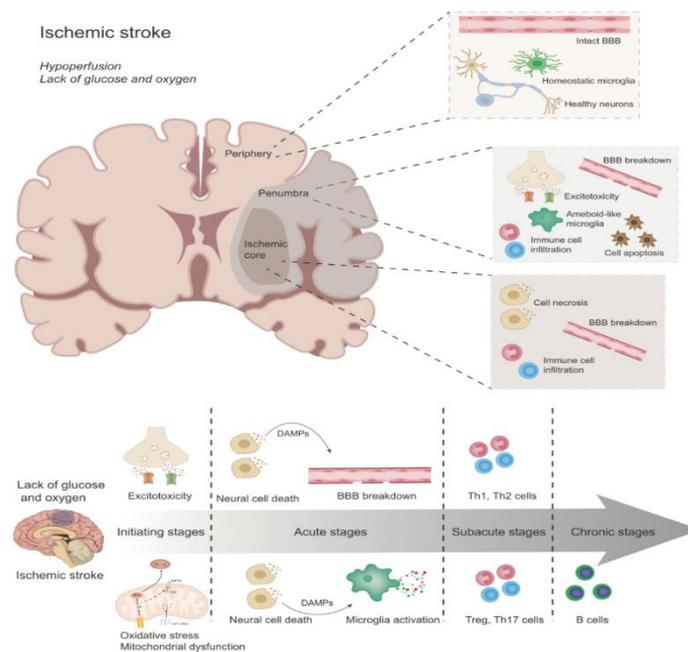
#### **2.1.2. Etiologi**

Stroke iskemik disebabkan oleh adanya trombus atau emboli yang menyebabkan penurunan aliran darah ke otak. Pada trombus, aliran darah ke otak terhalang di dalam pembuluh darah karena disfungsi di dalam pembuluh itu sendiri, biasanya akibat penyakit aterosklerotik, diseksi arteri, displasia fibromuskular, atau kondisi inflamasi. Pada emboli, pecahan gumpalan darah dari tempat lain di tubuh menghalangi aliran darah melalui pembuluh yang terkena. Etiologi stroke mempengaruhi prognosis dan hasil akhir dari kejadian stroke itu sendiri (Hui C., et al. 2020).

#### **2.1.3. Patofisiologi**

Stroke iskemik disebabkan oleh gangguan aliran darah otak yang disebabkan oleh trombosis atau emboli. Penyakit ini merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia, dengan 5,9 juta kematian dan 102 juta per tahun

yang mengalami kecacatan. Beberapa faktor risiko telah terlibat dalam patogenesis stroke iskemik, termasuk diabetes, merokok, hiperlipidemia, dan hipertensi. Berdasarkan etiologinya, penyebab stroke iskemik dapat disebabkan dari emboli jantung, emboli arteri-ke-arteri, dan penyakit pembuluh darah kecil in situ. Biasanya, gejala stroke meliputi kelemahan unilateral yang tiba-tiba, mati rasa, diplopia, bicara cadel, ataksia, dan vertigo non-ortostatik. Berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan hasil setelah serangan stroke (Qin C. et al, 2022).



**Gambar 1. Patofisiologi stroke iskemik.** BBB Sawar darah-otak. Jalur sinyal yang terlibat dalam stroke iskemik: mekanisme molekuler (Qin C. et al, 2022)

Dalam patogenesis stroke iskemik, berbagai jenis sel pada sistem saraf pusat mengalami perubahan morfologi yang berbeda dalam menimbulkan kerusakan. Pada inti iskemik, neuron mengalami perubahan morfologi dimana badan sel dan akson menghilang. Pembengkakan sitoplasma dan hilangnya nukleolus sering terlihat pada neuron dan juga sel glial. Sedangkan di penumbra, neuron yang disebut sebagai 'neuron iskemik' dan relatif dapat hidup biasanya mengalami beberapa perubahan seperti disintegrasi ribosom endoplasma dan badan Nissl. Selain neuron, sel glial termasuk mikroglia dan astrosit juga

mengalami perubahan morfologi setelah mengalami iskemia. Mikroglia dapat berubah menjadi “keadaan aktif”, ditandai dengan pembengkakan sel mirip ameboid, disertai dengan produksi zat pro-inflamasi, sedangkan astrosit biasanya mengalami perubahan bertahap baik dalam profil ekspresi molekuler maupun morfologi, yang berfungsi untuk melindungi neuron daerah penumbra. Setelah iskemia, peningkatan permeabilitas sawar darah-otak (BBB) berkontribusi terhadap infiltrasi beberapa sel imun termasuk leukosit, monosit, dan makrofag, ke dalam lesi iskemik, yang melepaskan berbagai faktor neurotoksik atau neurotropik untuk menimbulkan efek neuroprotektif atau merugikan pada jaringan otak yang iskemik (Qin C. et al, 2022).

Mekanisme patofisiologi yang terlibat dalam stroke iskemik sebagai ciri khas stroke iskemik, gangguan aliran darah otak menghabiskan oksigen dan glukosa di otak, yang menyebabkan terganggunya sintesis ATP dan kekurangan energi, serta gangguan homeostasis ion dan ketidakseimbangan asam-basa. Semua disfungsi ini mengakibatkan dalam perubahan neuropatologi serebral, seperti edema otak, inflamasi saraf, dan kematian sel saraf, yang pada akhirnya mendasari defisit neurologis yang parah. Kemajuan telah dicapai dalam mengungkap patogenesis dan mekanisme stroke, termasuk eksitotoksisitas seluler, disfungsi mitokondria, inflamasi saraf, penurunan BBB, dan proses kematian sel. Berbagai jalur sinyal menjadi aktif dalam transisi patologis ini, dan regulasi yang ditargetkan dapat berfungsi sebagai strategi terapi yang potensial. Mengingat kompleksnya patofisiologi stroke iskemik, mekanisme cedera dan sinyal yang menyertainya harus terlebih dahulu diidentifikasi dan kemudian dijelaskan lebih lanjut untuk mengembangkan intervensi yang ditargetkan (Qin C. et al, 2022).

Segera setelah stroke iskemik, aliran darah otak berkurang secara signifikan, terjadi kekurangan energi akibat kekurangan glukosa dan oksigen terutama pada neuron. Gangguan energi menyebabkan disfungsi mitokondria dan kerusakan akibat stres oksidatif, dipicu oleh produksi ROS. Pada saat yang sama, kekurangan energi berkontribusi terhadap ketidakseimbangan ionik yang mempengaruhi  $\text{Na}^+$ , kadar  $\text{K}^+$ , dan  $\text{Ca}^{2+}$ . menyebabkan depolarisasi sel dan mendorong pelepasan glutamat. Glutamat yang berlebihan mengaktifkan reseptor N-metil-D-aspartat (NMDARs), menyebabkan toksisitas, kematian sel, dan

akhirnya kerusakan parah pada sistem saraf pusat. Secara keseluruhan, kekurangan glukosa dan oksigen pada akhirnya dapat menyebabkan eksitotoksisitas seluler dan disfungsi mitokondria, yang merupakan awal dari kerusakan akibat iskemia dan selanjutnya menyebabkan rangkaian cedera lainnya. Pada bagian ini, tinjauan ini berfokus pada berbagai jalur sinyal yang terlibat dalam toksisitas sel yang diinduksi glutamat dan NMDAR, yaitu eksitotoksisitas, serta stres oksidatif dan disfungsi mitokondria pada stroke iskemik (Qin C. et al, 2022).

Dalam keadaan fisiologis, glutamat mengaktifkan kumpulan sinaptik reseptor NMDA dan dengan cepat diambil dari ruang sinaptik melalui mekanisme prasinaptik dan astrosit. Pembukaan saluran ion NMDA dan masuknya  $Ca^{2+}$  ke dalam neuron mengaktifkan sintase oksida nitrat konstitutif (cNOS) untuk menghasilkan oksida nitrat (NO).

#### **2.1.4. Prognosis**

Dalam studi stroke Framingham dan Rochester, angka kematian keseluruhan 30 hari setelah stroke adalah 28% dan 19%, dan tingkat kelangsungan hidup 1 tahun untuk pasien dengan stroke iskemik adalah 77%. Namun, prognosis setelah stroke iskemik akut sangat bervariasi pada setiap pasien, tergantung pada tingkat keparahan stroke, kondisi premorbid pasien, usia, dan komplikasi pasca stroke (Jauch E. C., 2020).

## **2.2. Nitric Oxide (NO)**

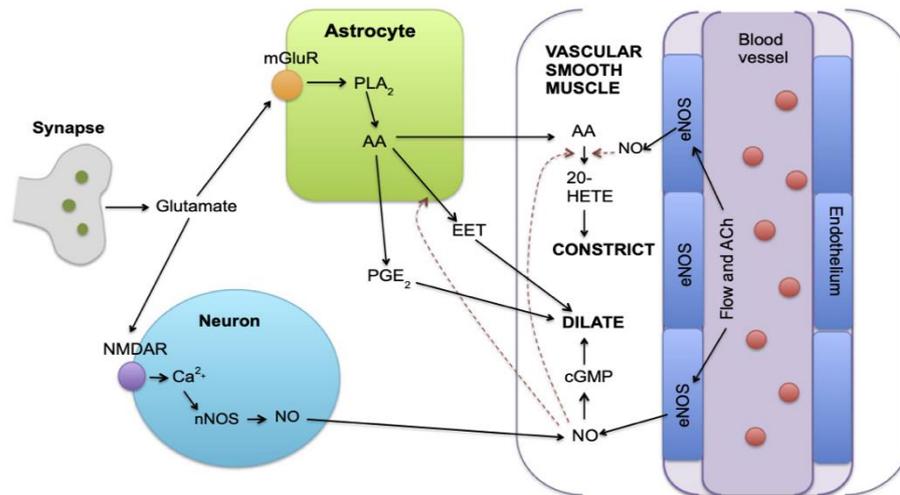
*Nitric oxide (NO)* adalah suatu substansi yang memiliki peran dalam mengontrol aliran darah otak, vasodilatasi, modulasi dari aktivitas saraf yang diproduksi di sel endotel, neuron, glia dan makrofag dengan bantuan enzim Nitric Oxide Synthase (NOS) yang merupakan faktor penting dan berkontribusi pada perkembangan perubahan patologis setelah stroke. NO dibentuk oleh oksidasi nitrogen dan dibiosintesis secara endogen dari L-arginine yang diubah menjadi N-hidroksil-arginin, kemudian menjadi L-citrulline dan akhirnya menjadi NO dengan adanya NADPH dan tetrahydrobiopterin (BH4) sebagai kofaktor. Target enzimatik utama NO adalah aktivasi *guanylyl cyclase* (GC), yang mengarah pada produksi cGMP dan aktivasi selanjutnya dari berbagai protein penting untuk sejumlah proses di otak. Terdapat tiga isoform NOS bertanggung jawab untuk sintesis NO,

termasuk *neuronal NO synthase* (nNOS), yang memediasi produksi NO di neuron; *isoform endothelial* (eNOS), yang ditemukan pada permukaan bagian dalam pembuluh darah dan aktivitas eNOS - nNOS yang disebut isoform NOS konstitutif (cNOS), yang bergantung pada  $Ca^{2+}$  dan kompleks kalmodulin (Wieron'ska, J.M, 2021).

Dalam kondisi patologis, karena tidak berkaitannya aktivitas NOS dari donasi elektron oleh NADPH dan/atau ketersediaan L-arginine atau BH4 yang kurang, sehingga elektron ditransfer dari NADPH ke flavin melalui domain reduktase, membentuk superoksida ( $O_2^-$ ) dan spesies oksigen reaktif lainnya. NO bereaksi dengan  $O_2^-$  untuk membentuk spesies nitrogen reaktif (RNS) termasuk peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) yang sangat beracun dan mengarah ke produksi stres nitroksidatif lainnya (Wieron'ska, J.M, 2021). Disamping itu terdapat *Inducible NO synthase* (iNOS) yang menghasilkan jumlah NO jauh lebih besar dari pada gabungan eNOS dan nNOS. iNOS dapat memicu produksi ONOO<sup>-</sup> dan radikal hidroksil yang sangat reaktif. Peran kunci NO di otak berdampak pada komponen neurovaskular, sehingga vasodilatasi atau vasokonstriksi pembuluh darah, eksitabilitas neuron, dan fungsi sel glial bergantung pada pensinyalan NO yang dimediasi oleh isoform NOS konstitutif (nNOS dan eNOS) (Wieron'ska, J.M, 2021).

Distribusi dan konsentrasi NO di jaringan otak dapat berubah setelah episode iskemik, perubahan bergantung pada waktu induksinya selama proses iskemia terkait dengan aktivitas isoform NOS. Secara umum, NO yang diproduksi oleh nNOS atau iNOS memainkan peran yang merugikan, sementara eNOS bersifat neuroprotektif. Ekspresi nNOS meningkat dengan cepat, sejalan dengan depolarisasi membran dan peningkatan  $Ca^{2+}$  dalam sel, sementara produksi

iNOS yang masif diamati meningkat dalam beberapa jam setelah episode iskemik (Wieron'ska, J.M, 2021).



**Gambar 2. Nitric Oxide (NO) menghambat produksi pembawa pesan utama yang berasal dari asam arakidonat.** NO menghambat (garis putus-putus) produksi 20-HETE vasokonstriksi serta EET vasodilatasi. Sintase oksida nitrat endotel (eNOS) dapat diaktifkan oleh tegangan geser yang diinduksi aliran atau oleh asetilkolin (ACh). Mekanisme ini adalah salah satu yang dapat meningkatkan aliran darah ke otak. NO = oksida nitrat, NMDAR = reseptor NMDA, PLA2 = fosfolipase A2, nNOS = neuronal nitric oxide synthase, AA = asam arakidonat, mGluR = reseptor metabotropik glutamat, dan PGE2 = prostaglandin E2 (Garry et.al, 2014)

*Nitric oxide* (NO) diproduksi dengan mengubah L-arginine menjadi NO melalui *NO synthases* (NOS) di berbagai bagian tubuh. NOS endotel menghasilkan NO yang bertindak secara eksplisit sebagai vasodilator endogen yang berdifusi ke dalam sel vaskular dan memediasi relaksasi otot polos dengan mengikat *guanylyl cyclase*.

NO juga mempengaruhi aktivitas trombosit. Studi *in vitro* telah mengungkapkan bahwa NO dapat mengaktifkan *guanylate cyclase* dalam trombosit untuk mengakumulasi cGMP intraseluler. CGMP ini selanjutnya mengaktifkan protein kinase yang mengurangi pengikatan fibrinogen ke GPIIb/IIIa dan pengurangan parsial berikutnya dari agregasi platelet.

### 2.3. Keterkaitan *Nitric Oxide* dan Stroke Iskemik Akut

*Nitric oxide* (NO), sebagai molekul pemberi sinyal hidrofobik netral, dapat berpartisipasi dalam berbagai proses fisiologis dan patologis. Laju difusi NO

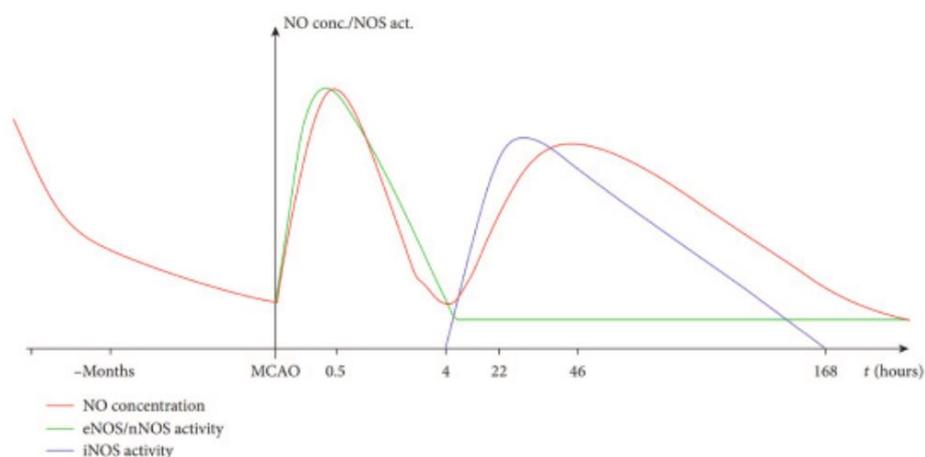
dibatasi oleh reaksi pembersihan yang cepat dengan oksihemoglobin. Oleh karena itu, aksi NO terutama terjadi secara lokal di dalam jaringan karena waktu paruhnya yang terbatas (1-10 detik) dan jarak difusi yang terbatas (50-1000 $\mu$ m). Ini terutama dihasilkan melalui jalur enzimatik, yang mengubah L-arginin dan oksigen menjadi NO oleh *nitric oxide synthases* (NOS). NOS mengandung tiga isoform berbeda, termasuk NOS endotel (eNOS), NOS neuronal (nNOS), dan NOS yang dapat diinduksi (iNOS), yang diaktifkan dalam kondisi berbeda dan memberikan NO dengan sifat berbeda. eNOS dan nNOS bergantung pada kalsium, sedangkan iNOS tidak bergantung pada kalsium. Dalam kondisi fisiologis, eNOS terutama diaktifkan untuk menghasilkan NO pada tingkat rendah (kurang dari 10 nmol/L) untuk mempertahankan fungsi penting. Sebaliknya, nNOS dan iNOS, yang diaktifkan oleh berbagai stimulan, menghasilkan NO konsentrasi tinggi, menyebabkan kerusakan dan disfungsi jaringan. Pada I/R otak, peningkatan produksi NO terdeteksi pada tahap iskemia dan reperfusi (Wang et al, 2022).

Pada tahap awal iskemia serebral, akibat hipoperfusi serebral sementara, eNOS diregulasi untuk menghasilkan sejumlah kecil NO, yang memediasi vasodilatasi dan melindungi pembuluh darah otak. Dengan menurunnya suplai darah dan oksigen, glutamat terakumulasi dengan cepat dan mengaktifkan saluran kalsium, menginduksi aktivasi nNOS yang bergantung pada kalsium untuk menghasilkan NO dalam jumlah besar. Selama reperfusi, ekspresi iNOS diregulasi, mengakibatkan akumulasi NO berlebihan dan aktivitas iNOS bertahan lama di otak. Pada proses reperfusi pasca iskemik otak, NO berlebihan yang diproduksi oleh nNOS dan iNOS bersifat neurotoksik, yang berkontribusi terhadap inflamasi, kematian sel, dan kerusakan BBB, yang pada akhirnya mengakibatkan cedera iskemia-reperfusi otak. Dibandingkan dengan NO endogen, NO eksogen yang diproduksi oleh berbagai donor NO atau inhalasi NO memperbaiki cedera iskemia-reperfusi otak dengan melindungi otak dari NO neurotoksik, yang mungkin berpotensi sebagai pendekatan terapeutik untuk reperfusi pasca iskemik otak di masa depan (Wang et al, 2022).

Dalam kondisi patologis, karena tidak berkaitannya aktivitas NOS dari donasi elektron oleh NADPH dan/atau ketersediaan L-arginine atau BH4 yang kurang, sehingga elektron ditransfer dari NADPH ke flavin melalui domain reduktase, membentuk superoksida (O<sub>2</sub>) dan spesies oksigen reaktif lainnya. NO bereaksi

dengan O<sub>2</sub> untuk membentuk spesies nitrogen reaktif (RNS) termasuk peroksinitrit (ONOO) yang sangat beracun dan mengarah ke produksi stres nitrooksidatif lainnya (Wieron´ska, J.M, 2021).

Obstruksi aliran darah oleh bekuan darah secara langsung mengurangi pasokan glukosa dan oksigen di wilayah otak yang mengalami iskemik dan memicu kaskade iskemik, termasuk akumulasi laktat dan kerusakan pompa ion (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase dan Ca<sup>2+</sup>/H-ATPase), kemudian menginduksi depolarisasi membran dan kelebihan ion kalsium (Ca<sup>2+</sup>). Depolarisasi membran menyebabkan pelepasan asam amino glutamat eksitotoksik dan translokasinya ke kompartemen ekstraseluler. Pembalikan aktivitas protein transpor glutamat mencegah pengambilan kembali glutamat yang mengakibatkan peningkatan kadar glutamat dan aktivasi reseptor NMDA ekstrasinaptik (Wieron´ska, J.M, 2021).

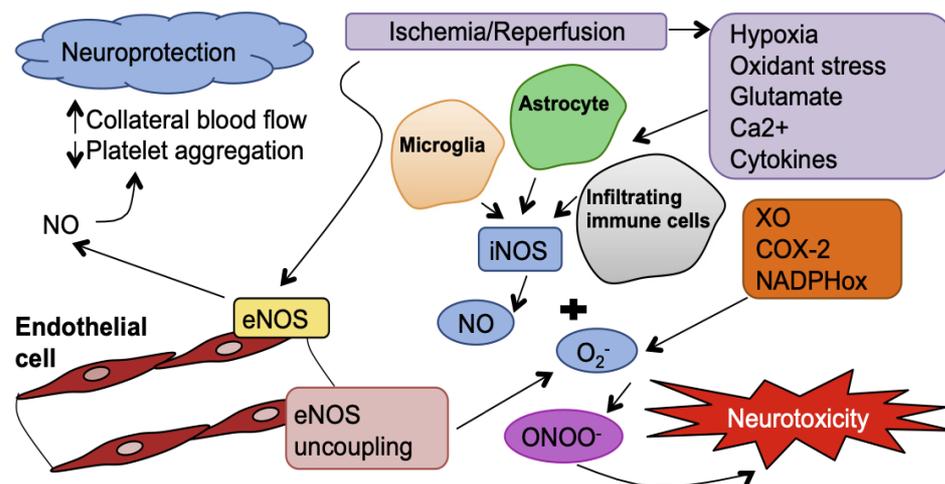


**Gambar 3. Konsentrasi NO dan aktivasi isoform NOS selama stroke iskemik**  
(Wu J. *et.al*, 2023)

Studi lain menunjukkan bahwa peningkatan kadar *Nitric Oxide* (NO) mungkin bermanfaat atau merugikan bagi pasien, tergantung pada kapan hal tersebut terjadi. Saat terjadi iskemik, nNOS dan eNOS akan diaktifkan dalam 30 menit pertama. Dikatakan bahwa nNos meningkat dengan cepat sejalan dengan proses depolarisasi membran dan peningkatan ion Ca<sup>2+</sup> dalam sel. Sedangkan iNOS keluar setelah 4-12 jam pertama setelah iskemik dan meningkat progresif pada 24-48 jam berikutnya. Bersamaan dengan ini produksi *Nitric Oxide* (NO) meningkat secara pesat pada 46-48 jam dan bertahan dalam jumlah tinggi selama 7 hari.

Isoform ini dianggap merusak jaringan di sekitarnya karena produksi NO dalam jumlah besar yang tidak diatur. Nitric oxide (NO) yang berasal dari L-arginine yang dikatalisis oleh NO synthase (NOS) berhubungan erat dengan stroke iskemik dan memiliki tiga isomer NOS (nNOS, eNOS dan iNOS) menghasilkan konsentrasi NO yang berbeda, sehingga menghasilkan efek yang sangat berbeda selama stroke iskemik (Wu, J., et al. 2023).

Berbeda dengan nNOS, NO yang dihasilkan oleh eNOS yang diekspresikan dalam sel endotel diduga mempunyai efek menguntungkan. Di sini, eNOS tidak hanya meningkatkan pelebaran pembuluh darah tetapi juga meningkatkan proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah, dan dengan demikian meningkatkan arteriogenesis setelah stroke (Wieron'ska, J.M, 2021). Aktivitas nNOS dan eNOS, keduanya terdapat di jaringan saraf di seluruh otak, sangat bergantung pada kadar  $Ca^{2+}$  intraseluler, terutama nNOS, yang terkait dengan reseptor N-metil-D-aspartat (NMDAR). iNOS biasanya tidak diekspresikan di otak, namun dapat diinduksi di mikroglia oleh lipopolisakarida, sitokin, atau bentuk inflamasi lainnya (Iova, O. M., et al. 2021).



**Gambar 4. Peran NO dan peroxynitrit dalam patofisiologi cedera otak akut**  
(Garry et.al, 2014)

Efek toksik langsung dari radikal NO telah dilebih-lebihkan selama bertahun-tahun dalam literatur ilmiah karena para peneliti menggunakan larutan

milimolar NO dan mengekstrapolasi hasil reaktivitas tersebut untuk reaktivitas NO in vivo. Namun, reaktivitas NO berskala berdasarkan kuadrat konsentrasinya untuk pembentukan nitrat dioksida (NO<sub>2</sub>), suatu zat pengoksidasi yang kuat. Jadi, untuk konsentrasi in vivo 0,1 µM hingga 10 µM, konversi langsung NO menjadi NO<sub>2</sub> tidak relevan, dan reaksi lain, seperti pembentukan spesies nitrogen reaktif potensial (RNS) dan S-Nitrosilasi, adalah dasar dari toksisitas NO (Iova, O. M., et al. 2021).

#### **2.4. National Institute Of Health Stroke Scale (NIHSS) Untuk Mengukur Severitas Stroke**

*National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*, merupakan skala yang menjadi standar baku emas untuk menilai derajat keparahan stroke. Penilaian ini dilakukan dua kali, yaitu saat masuk (hari pertama perawatan) dan saat keluar dari perawatan. Perbedaan nilai saat masuk dan keluar, dapat dijadikan salah satu patokan keberhasilan perawatan. NIHSS dikembangkan oleh Brott dan Goldstein tahun 1989 dari University of Cincinnati Stroke Center dan telah dilakukan revisi tahun 1994 oleh Lyden. Validasi telah dilakukan dan NIHSS dikatakan mempunyai reliabilitas tinggi dari beberapa kalangan antara lain dari para neurolog, dokter emergensi dan perawat mahir stroke. NIHSS sendiri telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan dimasukkan dalam *Guidelines Stroke* yang dibuat dan direkomendasikan untuk dijadikan pedoman tatalaksana oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI).

NIHSS (Tabel NIHSS dilihat pada lampiran 1) pada awalnya digunakan untuk kepentingan penelitian, dan digunakan untuk menilai derajat defisit neurologis berdasarkan manifestasi klinis pada penelitian r-tPA oleh NINDS. Namun sejak saat itu NIHSS mulai banyak digunakan untuk menilai defisit neurologis awal (*baseline*) dan memantau perkembangan terapi. Nilai NIHSS awal berkorelasi dengan luaran klinis awal dan jangka panjang, respon terhadap terapi, perburukan neurologi, dan mortalitas (Maglinger *et al.*, 2021).

NIHSS mengevaluasi 15 item dalam pemeriksaan neurologis yaitu gerakan bola mata, lapangan pandang, defisit motorik, defisit sensorik, ataksia, gangguan bicara, kognisi, dan kurangnya perhatian. Pasien diberi skor dari nol (tidak ada defisit) hingga 42 (defisit tertinggi) pada kesimpulan. NIHSS dikategorikan menjadi

4 kelompok ringan (0-4), sedang (5- 15), sedang berat (16-20), dan berat (21-42). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa skor NIHSS yang terkait atau tidak dengan biomarker lain mungkin berguna untuk memprediksi prognosis fungsional dan kematian setelah stroke iskemik.

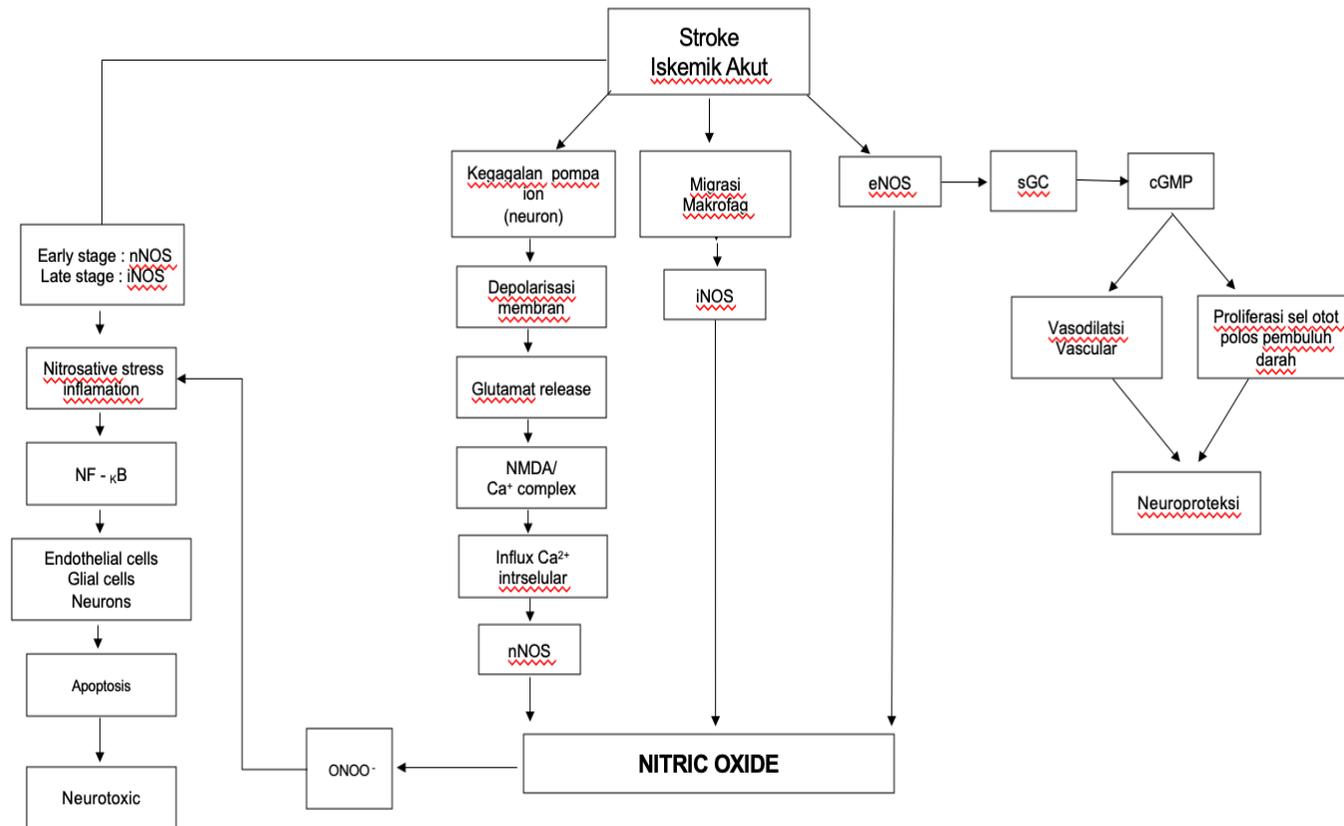
Jika dianalisis lebih lanjut, skor NIHSS menilai 4 komponen fungsional otak, yaitu fungsi kortikal dan subkortikal (motorik) dari hemisfer kanan dan hemisfer kiri. NIHSS digunakan terutama dalam setting penelitian klinis. NIHSS harus dilakukan oleh dokter terlatih untuk memastikan reproduktifitas.

## **2.5. *Modified Rankin Scale (mRS) Untuk Menilai Luaran Klinis Pasien***

*Modified Rankin Scale (mRS)* adalah pengukuran disabilitas global berbasis klinis dengan menggunakan skala 7 poin yang berkisar dari 0 (tidak ada gejala) hingga 6 (meninggal). mRS (Tabel mRS dilihat pada lampiran 2) sangat sederhana dan tidak memerlukan alat atau pelatihan khusus, sehingga layak digunakan dalam uji coba skala besar. Nilai mRS ditentukan oleh keterbatasan aktivitas dan mobilitas pasien (Lee Y et.al, 2020). Skor penilaian yang paling banyak digunakan di seluruh dunia adalah *modified Rankin Scale (mRS)*. Skor ini memiliki validitas yang tinggi, dan memiliki korelasi yang kuat dengan derajat keparahan stroke, yang dinilai dengan NIHSS.

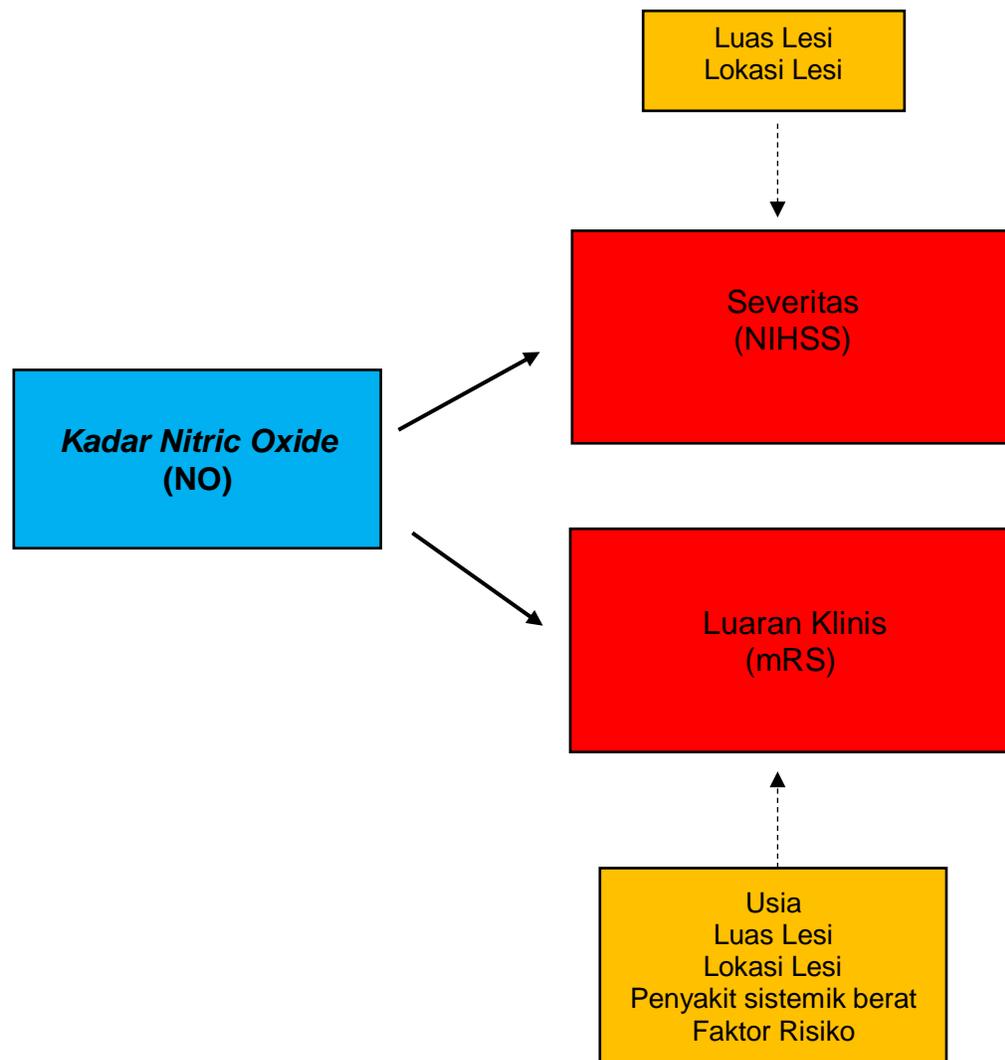
Menurut penelitian yang dilakukan oleh Natalia dkk dalam jurnal *American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)* tahun 2016 pasien stroke iskemik akut dari rumah sakit yang berpartisipasi dalam Global Comparators Stroke GOAL menerima penilaian skor NIHSS dan Modified Rankin Scale. Dari 1034 sampel, didapatkan hasil yang tinggi terlihat antara skor Modified Rankin Scale pada hari ke-30 dan ke-90. Penelitian lain oleh Gardener dkk di tahun 2021 pada 1339 pasien memberikan hasil 57% pasien studi tidak mengalami perubahan nilai mRS dari 30 hingga 90.

## 2.6. Kerangka Teori

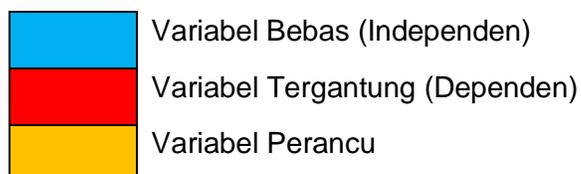


Gambar 5. Kerangka teori

## 2.7. Kerangka Konsep



Keterangan:



Gambar 6. Kerangka Konsep