

**TESIS**

**HUBUNGAN KADAR HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)  
SERUM DAN RASIO BLOOD UREA NITROGEN(BUN)-  
CREATININ SERUM TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT**

*High Density Lipoprotein (HDL) Serum Level and Blood Urea  
Nitrogen(BUN)-Creatinin Ratio Relationship with Clinical Outcome In  
Acute Ischemic Stroke Patients*



**ILHAM HABIB DJARKONI**

**C155192001**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**HUBUNGAN KADAR HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL)  
SERUM DAN RASIO BLOOD UREA NITROGEN(BUN)-  
CREATININ SERUM TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT**

**KARYA AKHIR**

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**ILHAM HABIB DJARKONI**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

## LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

### HUBUNGAN KADAR HIGH DENSITY LIPOPROTEIN (HDL) SERUM DAN RASIO BLOOD UREA NITROGEN(BUN)-CREATININ SERUM TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

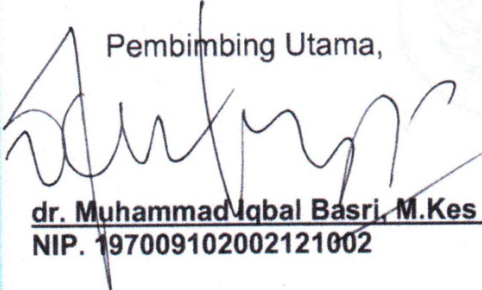
Disusun dan diajukan oleh:

**ILHAM HABIB DJARKONI**  
**C155192001**

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 **19 DESEMBER 2023**  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

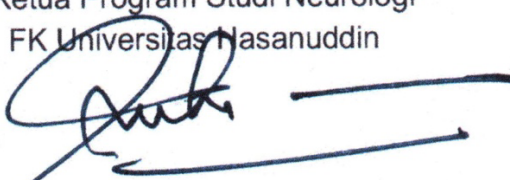
Menyetujui:

Pembimbing Utama,



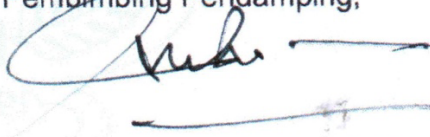
dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes Sp.S(K)  
NIP. 197009102002121002

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,



dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM  
NIP. 19620921 198811 1 001

Wakil Dekan I Bidang Akademik dan Kemahasiswaan  
FK Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Agus Salim Bukhari M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)  
NIP. 19700821 199908 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : ILHAM HABIB DJARKONI

No. Mahasiswa : C1551920001

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul hubungan kadar high density lipoprotein (hdl) serum dan rasio blood urea nitrogen(bun)-creatinin serum terhadap luaran klinis Pasien 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, 19 Desember 2023

Yang menyatakan



Ilham Habib

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil alamin, segala puji kepada Allah Subhana Wataala atas segala Rahmat dan Nikmat Nya sehingga penyusunan, penelitian dan penulisan Tesis ini dapat terselesaikan. Salawat dan Salam juga Penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Salallahu Alaihi Wassalam. Penelitian ini masih banyak kekurangan didalamnya sehingga perbaikan senantiasa Penulis harapkan dari seluruh pihak.

Banyak suka dan duka yang Penulis rasakan dalam menyelesaikan penelitian ini, olehnya itu pada kesempatan ini Penulis ingin menyampaikan terima 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 Iqbal Basri, M.Kes., Sp.S (K ) selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini sekaligus Penasihat Akademik penulis yang terus memberikan semangat, motivasi, arahan dan masukan yang sangat berarti untuk menyelesaikan penelitian ini.
2. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S (K)., DFM selaku Pembimbing Pendamping yang dengan sabar dan ikhlash ditengah kesibukan beliau sebagai Ketua Program Studi Neurologi, selalu memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat selama Penulis menjalankan penelitian ini, juga selalu menjadi inspirasi bagi penulis.

3. dr. Firdaus Hamid, Ph.D., SpMK(K) selaku Pembimbing yang selalu memberikan banyak gagasan, ide dan solusi disaat Penulis menjalankan penelitian ini terutama saat Penulis mengalami kebingungan.

4. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S (K), MARS selaku anggota dewan penguji yang banyak memberi masukan dan memberikan pencerahan ide awal atas topik penelitian ini dan juga sebagai Ketua Departemen Neurologi (2019-2023) yang selalu membimbing dan sebagai sosok Ibu yang selalu mencurahkan perhatian kepada penulis selama menyelesaikan pendidikan spesialis neurologi.

5. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen Neurologi dan anggota Dewan Penguji yang telah memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini serta selalu memberikan motivasi kepada penulis dan meyakinkan penulis bahwa teruslah bermimpi dan berdoa doa dengan tekun disertai kerja keras.

6. Staf Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas; 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 Sompaa, 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, dr Raissa Alfaathir Heri, Sp.N, dr Andi Ahwal rauf Sp.N, yang telah memberi petunjuk kepada penulis. dan mengajarkan banyak hal terhadap penulis sehingga memiliki keilmuan tentang Neurologi.

7. Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan dan seluruh staf di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar memberikan pelayanan kepada kami sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar. membantu dalam hal materi dan moril selama penulis menjalani pendidikan.

8. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo dan Direktur RSPTN Unhas yang telah mengijinkan untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit yang dipimpin dengan fasilitas yang diberikan sehingga Penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan tepat waktu.

9. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama Cranialis 2020 yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling berbagi informasi, saling memberi dukungan serta kepada sahabat seperjuangan saya di kos tamalanrea mas yang sangat banyak membantu selama perjuangan pendidikan residensi.

10. Kepada Nyai, Bapak dan adik tersayang yang selalu memberikan doa dan motivasi sehingga Penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi.

11. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.

12. dr.Indri Ayu Pratiwi Lombogia selaku Isteri tercinta yang telah sabar dan setia memberikan dorongan, menemani penyelesaian tesis ini hingga dini

hari dan menjadi telinga yang mendengar permasalahan serta membantu memecahkan masalah dan kegundahan penulis.

13. Ilman Farhan dan Izaan Farzani Djarkoni , anak-anak yang kehadirannya selalu menjadi penyemangat bagi Penulis dalam menyusun penelitian dan menyelesaikan pendidikan.

Penulis juga ingin menyampaikan terimakasih kepada seluruh pihak yang belum disebutkan namanya, semoga penelitian ini memberikan manfaat bagi perkembangan pelayanan kesehatan dalam bidang neurologi khususnya di Indonesia.

Makassar, 19 Desember 2023

A handwritten signature in blue ink, consisting of a horizontal line followed by a stylized, cursive name.

Ilham Habib Djarkoni





## ABSTRAK

**Ilham Habib Djarkoni.** *Hubungan Kadar High Density Lipoprotein (HDL) dan Rasio Blood Urea Nitrogen(BUN)-Creatinin Serum terhadap Luaran Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut* (dibimbing Muhammad Iqbal Basri, Muhammad Akbar, Firdaus Hamid, Andi Kurnia Bintang, dan Jumraini Tamasse).

**Pendahuluan:** Stroke telah menyebabkan sekitar 15,5% dari seluruh kematian. Evaluasi terhadap faktor-faktor yang memperburuk keluaran klinis diperlukan untuk menghindari komplikasi seperti disfungsi ginjal dan dislipidemia sekunder. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara peningkatan kadar HDL serum dan rasio nitrogen urea darah-kreatinin serum (BUN/Cr) terhadap luaran klinis stroke iskemik akut.

**Tujuan:** Menentukan Hubungan peningkatan kadar HDL serum dan rasio blood urea nitrogen–Creatinin serum (BUN/Cr) terhadap 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 Januari 2023 hingga Juli 2023. Data demografik, klinis, dan penilaian rasio BUN/Cr dan HDL dikumpulkan. Subjek dibagi menjadi kelompok luaran klinis stroke iskemia akut baik (mRS 0-2) dan buruk (mRS 3-6) dan pengaruh kadar HDL serum dan rasio BUN/Cr dan HDL terhadap luaran klinis stroke iskemia akut dianalisa dengan analisis multivariat regresi linear berganda dengan tingkat kepercayaan 95%.

**Hasil:** Total sebanyak 60 partisipan yang memenuhi kriteria (n=41 pada luaran baik, n=19 pada luaran buruk). Terdapat perbedaan signifikan ( $p < 0.001$ ) pada mean RBC dengan luaran klinis stroke iskemia akut yang baik ( $2.86 \pm 1.19$ ) dan buruk ( $4.74 \pm 3.06$ ). Terdapat Hubungan kadar HDL serum secara signifikan terhadap luaran klinis buruk ( $p < 0.001$ ) pada mean HDL dengan luaran klinis stroke iskemia akut yang baik ( $39 \pm 62$ ) dan buruk ( $41 \pm 92$ ). Pada analisis regresi linear berganda ditemukan signifikansi yang positif ( $p < 0.001$ ) antara peningkatan kadar HDL Serum dan Rasio Bun Creatinin secara bersamaan terhadap Perburukan luaran Klinis stroke iskemik akut.

**Kesimpulan:** Peningkatan Rasio BUN/Cr dan Peningkatan Kadar HDL serum memiliki pengaruh terhadap perburukan luaran klinis pasien Stroke iskemik akut.

**Kata kunci:** Stroke, *High Density Lipoprotein (HDL)*, *modified Rankin Scale (mRS)*, *Rasio Blood Urea Nitrogen(BUN)-Creatinin*.

## **ABSTRACT**

**Ilham Habib Djarkoni.** High Density Lipoprotein (HDL) Serum Level And Blood Urea Nitrogen (BUN)/Creatinin Ratio Relationship with clinical outcome in Acute Ischemic Stroke Patients (supervised by Muhammad Iqbal Basri, Muhammad Akbar, Firdaus Hamid, Andi Kurnia Bintang, dan Jumraini Tamasse).

**Introduction:** Stroke has caused around 15.5% of all deaths. Evaluation of factors that worsen clinical outcomes is necessary to avoid complications such as renal dysfunction and secondary dyslipidaemia. This study aims to determine the relationship between increasing serum HDL levels and blood urea nitrogen–serum creatinine ratio (BUN/Cr) on clinical outcomes of acute ischemic stroke.

**Methods:** Prospective cohort study was used with subjects being first-onset acute ischemic stroke patients. Demographic, clinical data, and assessment of BUN/Cr and HDL ratios were collected. Subjects were divided into good clinical outcome (mRS 0-2) and poor clinical outcome (mRS 3-6) groups, and then analysed using multiple linear regression multivariate analysis with confidence interval of 95%.

**Result:** 60 participants met the inclusion criteria. There was a significant relationship between serum BCR levels and poor clinical outcomes ( $p < 0.001$ ) relationship between serum HDL levels and poor clinical outcomes also shown significances ( $p < 0.001$ ) Mean BCR in good and poor clinical outcomes of acute ischemic stroke were ( $17.08 \pm 30.13$ ) and ( $29.35 \pm 67.30$ ) respectively. Mean HDL in good and poor clinical outcomes were ( $39 \pm 62$ ) and ( $41 \pm 92$ ) respectively. A multiple linear regression analysis showed a positive correlation ( $p < 0.001$ ) between increasing Serum HDL levels and Bun/Cr ratio simultaneously to poor clinical outcomes in acute ischemic stroke patients. The Cut-off point was 20.9 for BUN to creatinine ratio and 46 mg/dL at serum HDL. Both of BUN/Cr ratio and HDL were shown high specificity and could be used as predictors of clinical outcome in acute ischemic stroke patients.

**Conclusion:** Increased BUN/Cr ratio and increased serum HDL levels were associated with clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke.

**Key words:** Stroke, Blood urea nitrogen ratio (BUN/Cr ratio), *High Density Lipoprotein*( HDL), mRS.

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Hipotesis Penelitian .....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum .....	3
1.4.2 Tujuan Khusus .....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Stroke Iskemik.....	5
2.2 Kadar High Density Lipoprotein (HDL) dan Stroke Iskemik .....	7
2.3 Kadar Blood Urea Nitrogen dan Stroke Iskemik.....	8
2.4 Hubungan Kadar HDL serum, Rasio BUN: Creatinin dan Luaran Klinis Stroke Iskemik.....	10
2.5 Penilaian Hasil Luaran Pasca Stroke.....	11
2.5.1. Modified Rankin Scale.....	18
2.6 Kerangka Konsep .....	20
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	21
3.1 Jenis Penelitian .....	21

3.2 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	21
3.3 Populasi Penelitian .....	21
3.4 Sampel Penelitian.....	21
3.5 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi .....	22
3.6 Cara Kerja ..... ii.....	23
3.7 Variabel Penelitian .....	23
3.8 Definisi Operasional.....	23
3.9 Alur Penelitian.....	25
3.10 Analisis Data Dan Statistik.....	26
3.12 Ijin Penelitian Dan Kelayakan Etik .....	26
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
4.1 Karakteristik sampel penelitian.....	28
4.2 Analisis Kurva ROC.....	29
4.3 Hubungan HDL terhadap luaran klinis.....	30
4.4 Hubungan BCR terhadap luaran klinis.....	31
4.5 Hubungan HDL dan BCR terhadap luaran klinis.....	31
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>	<b>33</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>41</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>42</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>47</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. <i>Modified Rankin Scale</i> .....	16
Tabel 2. Karakteristik dasar subjek penelitian.....	39
Tabel 3. Hubungan Rasio BUN-Creatinin terhadap MRS 30 hari pasca stroke iskemik akut.....	40
Tabel 4. Hubungan Kadar HDL terhadap MRS 30 hari pasca stroke iskemik akut.....	41
Tabel 5. Hubungan Kadar HDL dan Rasio BUN-Creatinin terhadap MRS 30 hari pasca stroke iskemik akut.....	42

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 LATAR BELAKANG**

Stroke adalah sebuah penyakit dengan gejala klinis berupa defisit neurologis fokal atau global, yang berlangsung lebih dari 24 jam, progresivitasnya cepat atau menyebabkan kematian, akibat penyakit pembuluh darah otak. (AHA, 2013)

Stroke merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia dengan 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 dkk, 2019)

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke mencapai 10,8 per 1000 penduduk, dengan prevalensi tertinggi adalah di provinsi Kalimantan Timur, sementara provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan ketujuh belas (Depkes RI, 2019) Stroke di Indonesia memiliki tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi, menempati urutan pertama penyebab kematian pada penduduk diatas 5 tahun, atau 15,5% dari seluruh kematian. (Kusuma Y dkk, 2009)

Kadar lipid serum dikatakan memiliki hubungan dengan angka kejadian penyakit serebrovaskular termasuk stroke iskemik akut, terdapat laporan yang mengatakan adanya hubungan antara peningkatan BUN/Creatinin dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan disertai peningkatan penanda kadar High Density Lipoprotein (HDL). Studi yang dilakukan Deng dkk, juga menemukan interaksi yang signifikan antara BUN/Cr dan HDL serta korelasi positif antara rasio BUN/Cr dengan hasil luaran klinis tiga bulan pada pasien dengan kadar HDL tinggi. Kadar HDL yang tinggi telah dilaporkan berkorelasi dengan peningkatan risiko luaran yang buruk pada pasien Stroke Iskemik Akut, yang dapat memperkuat efek BUN/Cr pada hasil luaran klinis tiga bulan .

Mekanisme yang mendasari adanya hubungan kadar HDL yang berbentuk U ini belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa hal yang dipertimbangkan mempengaruhi kondisi ini. Adanya varian genetic, seperti pada *Cholesteryl ester transfer protein* (CETP), peningkatan HDL yang ekstrim yang mengandung kolesterol berlebih (*cholesterol-overloaded HDL particles*), dan mengalami disfungsi endotel. Beberapa mekanisme ini dipertimbangkan berdampak pada fungsi HDL dalam mencegah pembentukan aterosklerosis. Selanjutnya keadaan ini memperberat keadaan disfungsi ginjal dan kerusakan sel otak yang terjadi pada stroke. (Li H et al,2022).Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini untuk mengetahui Faktor Prognostik kadar HDL serum dan rasio BUN/Cr sebagai prediktor luaran klinis untuk membantu mengidentifikasi risiko mortalitas, morbiditas dan kebutuhan perawatan intensif pada pasien Stroke iskemik akut.



## 12 RUMUSAN MASALAH

Apakah Kadar HDL Serum dan Rasio BUN-Creatinin memiliki hubungan terhadap luaran klinis stroke iskemik akut.

## 13 HIPOTESIS PENELITIAN

1.3.1. Kadar HDL serum memiliki nilai sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemik akut. Semakin tinggi kadar HDL serum memberikan luaran klinis stroke yang lebih buruk.

1.3.2. Rasio BUN-Creatinin memiliki nilai sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemik akut. Semakin tinggi rasio BCR serum memberikan luaran klinis stroke yang lebih buruk.

1.3.3. Kadar HDL serum dan Rasio BUN-Creatinin secara bersamaan memiliki pengaruh terhadap luaran klinis stroke iskemik akut. Semakin tinggi rasio BCR dan HDL serum maka semakin buruk luaran klinis stroke yang lebih buruk.

## 14 TUJUAN PENELITIAN

### 1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui adanya Hubungan kadar HDL serum dan rasio BUN-Creatinin serum terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

### 1.4.2. Tujuan Khusus

1.4.2.1 Menetapkan hubungan Kadar HDL Serum dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.4.2.2 Menetapkan hubungan rasio BUN-Creatinin dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.4.2.3 Menetapkan hubungan rasio BUN-Creatinin dengan HDL serum terhadap luaran klinis stroke iskemik akut.

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**

- 1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh rasio BUN-Creatinin dan HDL Serum terhadap luaran klinis stroke iskemik akut.
- 1.5.2 Diharapkan dapat membuka wawasan dan dasar teori baru untuk mengetahui hubungan Bun/creatinine dan Peningkatan kadar HDL serum terhadap perburukan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.
- 1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait rasio BUN-Creatinin, dan Kadar high density lipoprotein serum pada stroke.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. STROKE ISKEMIK**

Stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologi yang disebabkan oleh infark fokal pada serebral, spinal atau retinal. (Stroke iskemik merupakan jenis stroke yang paling sering ditemukan, mencakup 87% dari seluruh stroke.<sup>9</sup> Stroke ini disebabkan oleh gangguan perfusi darah ke otak. (AHA, 2013)

Patofisiologi stroke iskemik sangat kompleks dan melibatkan serangkaian kejadian yang terjadi saat aliran darah ke otak terganggu. Beberapa mekanisme kunci yang terlibat dalam patofisiologi stroke iskemik diantaranya:

Stroke iskemik terjadi ketika aliran darah ke otak terganggu, baik karena gumpalan darah (trombus). Terganggunya aliran darah menyebabkan berkurangnya suplai oksigen dan nutrisi ke otak, yang dapat menyebabkan kematian sel dan kerusakan otak. (Caplan, 2016)

Stroke Iskemik akut dan reperfusi menyebabkan beberapa perubahan patofisiologi diantaranya dikenal sebagai kaskade iskemik. Kaskade ini melibatkan serangkaian peristiwa molekuler dan seluler, termasuk pelepasan neurotransmitter eksitatorik, inflamasi, stres oksidatif, dan kegagalan energi seluler yang berkontribusi terhadap kerusakan otak dan kematian sel.

Ketika aliran darah terganggu, kaskade proses di tingkat seluler yang diawali oleh berkurangnya kadar oksigen dan glukosa intraseluler, yang akan menyebabkan berkurangnya produksi *adenosine trifosfat* (ATP), dan selanjutnya mengakibatkan kegagalan mitokondria. kegagalan pompa ion Na/K ATPase, yang menyebabkan perubahan gradien ion pada membran sel neuron, dan mengakibatkan edema sitotoksik pada sel neuron dan glial. Proses iskemia juga menyebabkan neuron melepaskan neurotransmitter eksitatorik yakni glutamat dalam jumlah besar. (Deb P dkk, 2010)



Sel imun nonspesifik adalah komponen utama selama respons peradangan karena menerima sinyal endogen melalui beberapa reseptor. Reseptor ini mengaktifkan jalur pensinyalan, seperti faktor nuklir- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), protein kinase yang diaktifkan-mitogen, dan jalur interferon tipe . Jalur ini mengatur sitokin proinflamasi, kemokin, dan metabolit oksidatif. Produk yang di picu diantaranya tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-18, dan NO yang diaktifasi endotel dan astrosit, dan juga bekerja pada infiltrasi leukosit di jaringan otak sehingga menyebabkan lebih banyak kerusakan jaringan.(Kigerl dkk, 2014)

Studi klinis menemukan bahwa pada pasien stroke, peningkatan sitokin muncul dalam cairan serebrospinal dan darah dan ini berkorelasi dengan kelangsungan hidup pasien. Selain itu, peningkatan infiltrasi leukosit yang disebabkan oleh pembentukan fibrin dan sitokin berkontribusi pada kerusakan jaringan lebih lanjut. Iskemia dan reperfusi mengaktifkan makrofag di ruang perivaskular. Makrofag aktif melepaskan sitokin proinflamasi, yang berkontribusi pada ekspresi molekul adhesi di endotelium, mendorong lebih banyak infiltrasi leukosit (terutama neutrofil) yang menyebabkan kerusakan BBB (Blood-Brain Barrierr. Infiltrasi neutrofil yang besar dalam waktu singkat menyebabkan pelepasan protease yang selanjutnya dapat menghancurkan integritas BBB dan memperburuk stres oksidatif, yang menyebabkan kerusakan otak yang lebih berat. (Chamorro A dkk, 2012)

Stres oksidatif juga merupakan komponen penting dari kaskade iskemik. Berkurangnya pasokan oksigen dan nutrisi ke otak dapat menyebabkan akumulasi radikal bebas, yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan berkontribusi pada kematian neuron. Stres oksidatif disebabkan oleh produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang mengaktifkan jalur apoptosis, nekrosis, dan autophagy selama stroke iskemik.(Sun MS dkk, 2018) Stres oksidatif juga mengurangi bioavailabilitas oksida nitrat (NO) dalam sel endotel. Nitrat oksida adalah bahan kimia kuat yang menghambat agregasi trombosit dan adhesi leukosit.(Lubos E dkk, 2008)

Hilangnya NO akan memperburuk koagulasi, yang memperburuk gangguan iskemik, menyebabkan lebih banyak pengurangan aliran darah di otak. Selain itu, sel yang mengalami iskemia dapat meningkatkan kadar kalsium, natrium, dan adenosin difosfat (ADP) yang menghasilkan spesies oksigen di mitokondria. Reperfusi adalah metode yang umum digunakan untuk mengobati stroke iskemik, tetapi ini juga menghasilkan lebih banyak ROS yang menyebabkan kerusakan sekunder di otak. Selanjutnya, ROS merusak lipid, protein, dan asam nukleat melalui peroksidasi lipid, oksidasi protein, dan fragmentasi DNA dan menyebabkan kematian sel lebih lanjut. (Nita M dkk, 2016)

Blood Brain Barrier adalah barrier pelindung yang mengelilingi otak dan mengatur pertukaran zat antara otak dan pembuluh darah. Stroke iskemik selanjutnya dapat menyebabkan kerusakan pada barrier darah- otak, yang dapat menyebabkan infiltrasi sel-sel imun dan toksin ke dalam otak, memperburuk kerusakan otak. (Granger DN dkk, 2015)

Berkurangnya pasokan oksigen dan nutrisi ke otak memicu proses kematian sel yang dikenal sebagai apoptosis atau nekrosis, tergantung pada tingkat keparahan kerusakannya. Nekrosis adalah jenis kematian sel yang terjadi secara langsung, sebagai respons terhadap cedera parah atau mendadak. Nekrosis merupakan dampak dari kerusakan struktur dan metabolisme pada sitoplasma. Nekrosis biasanya terjadi pada daerah inti yang mengalami oklusi vascular. Apoptosis adalah kematian sel terprogram yang terjadi sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, yang merupakan proses fisiologi pada tubuh. Apoptosis menyebabkan kerusakan lapisan DNA hingga ke endonucleus. Apoptosis terjadi akibat aktivasi Death Inducing Ligand (DILs) dan aktivasi caspase. (Granger DN dkk, 2015)

Reperfusi adalah metode klinis untuk memulihkan aliran darah di otak dengan pemberian tissue Plasminogen (t-PA) atau trombektomi mekanik (MT) untuk pengobatan stroke iskemik. (Granger DN dkk, 2015) Namun, reperfusi sering menyebabkan kerusakan jaringan karena masuknya oksigen dari reperfusi menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), memulai respon inflamasi termasuk produksi sitokin dan infiltrasi leukosit. (Chu D dkk, 2017)

## 2.2. Kadar serum High Density Lipoprotein (HDL) dan Stroke Iskemik.

High density lipoprotein (HDL) adalah satu dari lima kelompok lipoprotein mayor. Lipoprotein merupakan kompleks protein, fosfolipid dan kolesterol. HDL adalah lipoprotein terkecil dan terpadat karena kandungan proteinnya yang tinggi. Protein membentuk sekitar 50% dari massanya dengan apolipoprotein A-I (apoA-I) menyumbang 70% dari komponen protein tersebut. Apo-I adalah protein asam amino 243 yang disintesis di hati (70%) dan usus (30%) dan disekresikan ke dalam serum tanpa berikatan dengan lipid. (Brewer HW dkk , 2014, Lewis GS dkk 2005) Gen APOA1, yang mengkode apolipoprotein A1, terlibat dalam metabolisme HDL, sejenis lipoprotein yang dikenal memiliki efek perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular dan peradangan. Kolesterol HDL memiliki sifat antioksidan, dan kadar kolesterol HDL dapat mempengaruhi kapasitas antioksidan tubuh. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif, yang dapat merusak sel-sel otak dan memperburuk efek stroke iskemik. Salah satu mekanisme utama antioksidan dari HDL adalah mekanisme pengikatan dan transport molekul oksidan. HDL merupakan *carrier* utama dari lipid peroksidase plasma yang berfungsi mengoksidase fosfolipid LDL. (Navab dkk, 2001)

Dalam perannya sebagai anti inflamatorik, HDL berperan pada proses awal inflamasi. Proses inflamasi diawali dengan adhesi monosit pada sel endotel yang sebelumnya telah mengalami kerusakan atau terpicu oleh proses tertentu. Aktivasi sel endotel mengekspresikan beberapa protein adhesi diantaranya *vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)*, *Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)* dan *E-Selectin*. Setelah molekul adhesi diaktivasi, dan protein adhesi berikatan pada permukaan sel endotel, akan terjadi adhesi monosit dan menaktifkan kemokin melalui *Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)*. *MCP-1* diproduksi sebagai respon terhadap kerusakan vascular, tegangan abnormal pembuluh darah, maupun oleh LDL yang teroksidasi. (Phillip J dkk, 2004)

HDL memblokir peradangan dengan bertindak sebagai antioksidan tetapi juga dengan membatasi ekspresi sitokin seperti tumor necrosis factor- dan interleukin-1 yang memediasi upregulasi molekul adhesi endotel leukosit.

Hal ini telah dibuktikan dalam kultur sel di mana aktivitas kemotaksis monosit dapat diblokir dengan penambahan HDL yang berfungsi normal. Beberapa temuan menunjukkan bahwa efek inhibisi HDL pada molekul adhesi yang diaktivasi endotel terjadi melalui inhibisi sitokin pro inflamasi. Baik HDL maupun HDL rekonstitusi mengandung ApoA-1 dan fosfatidilkolin yang berfungsi menghambat *cytokine induced expression* dari VCAM-1, ICAM-1, dan E-Selectin. (Blankenberg S dkk, 2003)

Kadar kolesterol HDL yang rendah sebelumnya disebut berkaitan dengan mortalitas kardiovaskular, namun beberapa studi terakhir seperti yang dilakukan Trimarco dkk., ditemukan bahwa subjek dengan tingkat HDL-C tinggi (diatas rentang normal) memiliki mortalitas yang lebih buruk pada pasien kardiovaskular. Namun, mekanisme patogenetik mendasari hal ini asosiasi masih harus didefinisikan.(Trimarco dkk 2022) Menurut Hamer dkk., menyatakan bahwa peningkatan rasio HDL-C untuk semua penyebab kematian yang diamati pada subjek dengan HDL-C >90 mg/dL tampaknya mempengaruhi peningkatan mortalitas kardiovaskular.(Hamer dkk, 2018) Hirata dkk., melaporkan risiko kematian kardiovaskular aterosklerotik yang jauh lebih tinggi pada individu Jepang dengan tingkat HDL-C yang sangat tinggi. Dalam penelitian lain, yang dilakukan pada individu lanjut usia, rasio bahaya untuk semua penyebab kematian pada HDL-C >90 mg/dL ditemukan didorong oleh mortalitas kardiovaskular dan nonkardiovaskular.(Hirata A, dkk 2018)

Efek berbentuk U (Efek dari kadar yang rendah dan tinggi) dari HDL-C belum banyak dikaitkan dengan stroke iskemik akut. Namun pada penelitian oleh Li H dkk dari China National Clinical Research for Neurological Disease yang mengaitkan insidensi stroke dengan kadar HDL, juga ditemukan bahwa adanya hubungan *U shape*. Penelitian oleh Li H dkk menunjukkan bahwa pada orang sehat dengan nilai HDL kolesterol dibawah dan diatas range normal, ditemukan risiko kejadian stroke yang lebih tinggi dalam 10 tahun periode studi. (Li H dkk,2022).

Mekanisme yang mendasari adanya hubungan kadar HDL yang berbentuk U ini belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa hal yang dipertimbangkan mempengaruhi kondisi ini. Pertama adanya varian genetic, seperti pada *Cholesteryl ester transfer protein* (CETP) yang merupakan protein yang bertugas dalam



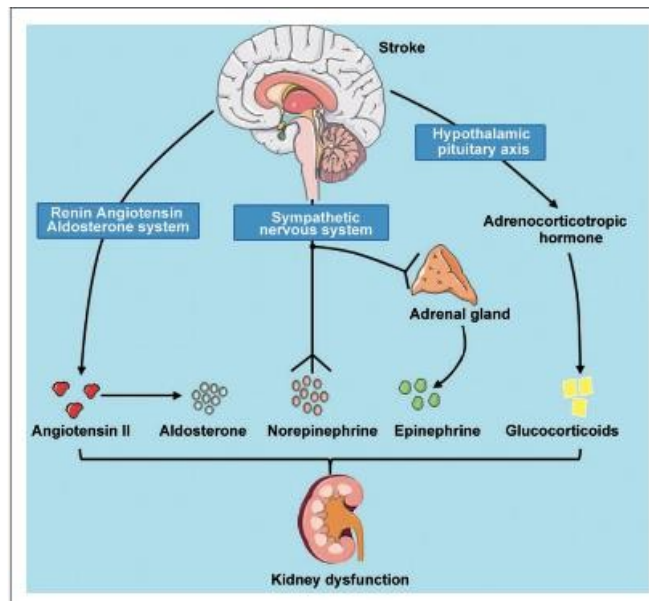
transportasi kolesterol ester dan trigliserida antar lipoprotein. Varian genetik ini dikatakan berhubungan dengan peningkatan risiko stroke. Kedua, bahwa peningkatan HDL yang ekstrim justru dapat menyebabkan HDL mengandung kolesterol berlebih (*cholesterol-overloaded HDL particles*), yang kurang bermakna dalam pencegahan aterosklerosis. Beberapa studi menunjukkan bahwa ditemukan HDL dengan jumlah partikel yang lebih banyak dan lebih besar dapat menjadi predictor kejadian kardiovaskular. Penjelasan ketiga yang mungkin mendasari kondisi ini adalah kadar HDL yang ekstrim berkontribusi dalam disfungsi endothelial. (Li H et al,2022).

### **2.3. Kadar Blood Urea Nitrogen dan Stroke Iskemik.**

Blood Urea Nitrogen (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.<sup>29</sup> 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 terjadi akibat dari penurunan aliran darah ke ginjal dimana menurunkan filtrasi glomerular atau akibat obstruksi saluran kemih dimana menyebabkan tekanan balik dari ekskresi urea. BUN (blood urea nitrogen) dan kadar kreatinin sering digunakan sebagai penanda fungsi ginjal pada pasien stroke iskemik akut. Pada stroke iskemik akut, peningkatan BUN dan kadar kreatinin dapat menunjukkan adanya disfungsi ginjal, yang dapat menjadi prediktor hasil luaran yang lebih buruk pada pasien stroke.(Ravel dkk, 1995).

Otak dan ginjal memiliki fungsi dalam mempertahankan homeostasis cairan ekstraseluler melalui control air dan natrium. Kedua organ ini memiliki karakteristik yang serupa, diantaranya merupakan organ dengan kebutuhan perfusi yang tinggi dan mempertahankan tekanan darah serta perfusi jaringan. Kemiripan dalam karakteristik fisiologis menyebabkan adanya keterkaitan timbal balik antara otak dan ginjal baik dalam keadaan normal maupun dalam keadaan sakit.(Zhao dkk, 2020)

Penyakit cerebrovascular dapat menstimulasi disfungsi ginjal karena regulasi aktivitas ginjal yang terutama di atur oleh otak melalui neural pathway. Mekanisme utama dalam interaksi otak-ginjal adalah melalui *Central-Autonomic Network (CAN)*, maupun system saraf simpatis. CAN merupakan system regulasi yang mengontrol respon neuroendokrin. (Zhao dkk, 2020)



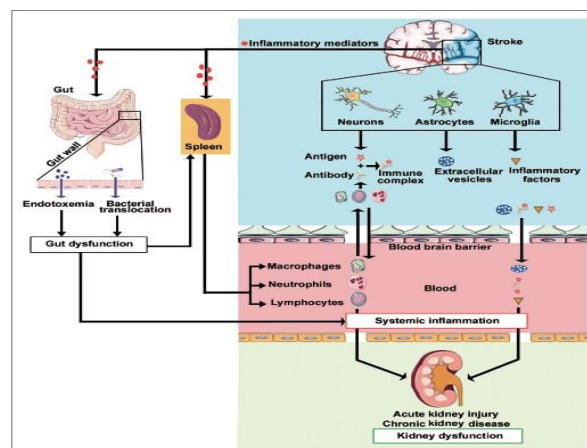
Gambar 2. Peran *central autonomic system* dalam memediasi disfungsi ginjal pasca stroke iskemik. Aktivasi sumbu HPA, perubahan pada sistem saraf simpatis, dan RAAS yang diinduksi oleh stroke dapat mengubah pelepasan hormon dan neurotransmitter, sehingga menyebabkan disfungsi ginjal. (Sumbu HPA: aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal; RAAS: sistem renin- angiotensin-aldosteron.) Lesi parenkim otak yang mempengaruhi CAN atau kompresi di sekitar CAN setelah cedera otak merangsang pusat simpatis superior, jalur motorik visceral, dan akhirnya ujung saraf simpatis yang kemudian melepaskan norepinefrin. (Zhao dkk, 2020)

Aksis hipotalamus-hipofisis dan jalur simpatis. Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal mengatur pelepasan glukokortikoid dari kelenjar adrenal dan diaktifkan langsung teraktivasi setelah cedera otak seperti stroke, sehingga mengubah kadar glukokortikoid serum. (Mracsko dkk, 2014) Glukokortikoid memengaruhi fungsi ginjal dengan memengaruhi fungsi glomerulus dan tubular. (Smets dkk, 2010)

Pada pasien dengan iskemia serebral akut, eksitasi saraf simpatis perifer merangsang kelenjar adrenal untuk mengeluarkan katekolamin ke dalam aliran darah yang mengakibatkan peningkatan level norepinefrin plasma.(Meyer JS dkk 1973) Intensitas tinggi dan durasi eksitasi simpatik yang lama menyebabkan pengikatan katekolamin dan angiotensin II ke reseptornya di arteri ginjal, dan mendorong penyempitan dan kontraksi arteri ginjal yang menyebabkan iskemia ginjal. Selanjutnya, cedera serebral akut sering terlibat dengan peningkatan katekolamin serum dan aktivitas sistem saraf simpatis visceral yang menyebabkan hipertensi. Oleh karena itu, peningkatan katekolamin yang berkepanjangan dapat menyebabkan penyakit ginjal.(Fujii dkk, 2003)

Angiotensin II terlibat dalam patogenesis stroke, dan meningkat dalam plasma pasien dengan stroke ringan. (Masaki dkk, 2014) Sistem renin-angiotensin-aldosteron memainkan peran penting dalam patogenesis disfungsi renal. Angiotensin II mendorong sekresi vasopresin atau hormon antidiuretik (ADH), yang mengatur vasokonstriksi dan retensi air dalam tubuh. Menanggapi stres iskemik setelah stroke, aktivitas sistem saraf simpatis meningkat, yang juga meningkatkan pembentukan ADH.(Joynt dkk, 1981) Aldosteron mengatur regulasi natrium dan kalium ginjal serta tekanan darah. Kadar aldosteron yang tinggi telah dikaitkan dengan hasil luaran stroke yang lebih buruk pada pasien dengan dan tanpa hipertensi. Aldosteron merangsang produksi spesies oksigen reaktif (ROS), menginduksi peradangan dan fibrosis ginjal.(Brown dkk, 2013 )

Oleh karena itu, sistem renin-angiotensin-aldosteron mungkin terlibat dalam mekanisme molekuler disfungsi ginjal akibat stroke.



*Gambar 3. Respon inflamasi dan respon imun memediasi disfungsi ginjal pasca stroke. Pelepasan mediator inflamasi oleh sel otak yang cedera serta disbiosis usus yang diinduksi stroke dapat meningkatkan peradangan sistemik. Peradangan sistemik dan respons imun yang dimediasi oleh limpa kemungkinan memainkan peran sentral dalam mencetus disfungsi ginjal setelah cedera otak.*

Peradangan dan respon imun memainkan peran penting dalam perkembangan patologis stroke. Cedera pada otak meningkatkan ekspresi faktor inflamasi seperti C-reactive protein (CRP), IL-6, IL-1b, ROS, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), matrix metalloproteinase-9 (MMP9) , dan IL-33 di jaringan otak dan darah, serta meningkatkan infiltrasi sel imun, termasuk sel imun adaptif dan sel imun bawaan ke otak. Peradangan dan aktivasi sistem imun merupakan faktor penting dalam perkembangan disfungsi renal.(Libby dkk, 2002)

#### **2.4. Hubungan Kadar HDL Serum dan Rasio BUN/Creatinine terhadap luaran Klinis Stroke Iskemik akut**

Stroke Iskemik akut dan reperfusi menyebabkan beberapa perubahan patofisiologi diantaranya dikenal sebagai kaskade iskemik. Kaskade ini melibatkan serangkaian peristiwa molekuler dan seluler, termasuk pelepasan neurotransmitter eksitatorik, inflamasi, stres oksidatif, dan kegagalan energi seluler yang berkontribusi terhadap kerusakan otak dan kematian sel.

Bukti eksperimental yang dilakukan pada orang sehat menunjukkan bahwa HDL-C mungkin memiliki efek bifasik (pada konsentrasi rendah dan tinggi) dan bahwa pada konsentrasi tinggi HDL-C terjadi gangguan pembentukan sel progenitor endotel dan angiogenesis, yang menunjukkan hilangnya efek perlindungan. Risiko perkembangan CKD yang terkait dengan HDL-C mungkin terkait dengan inflamasi dan stres oksidatif, yang dapat mengakibatkan gangguan fungsional sifat anti-aterogenik HDL-C yang menyebabkan penyakit mikrovaskuler dan disfungsi ginjal. (Bowe dkk, 2016)

Hubungan antara kadar HDL serum dan penurunan fungsi ginjal ditemukan pada beberapa penelitian. Studi kohort retrospektif yang meneliti hubungan parameter lipid dengan kejadian penurunan fungsi ginjal menunjukkan beberapa temuan baru, diantaranya, konfirmasi adanya kontribusi HDL-C pada kadar yang rendah maupun tinggi) terhadap KFD (*Kidney Functional Decline*). Dipertimbangkan bahwa kolesterolemia hiper-HDL yang parah mungkin bersifat aterogenik karena perubahan bentuk partikel HDL dan sifat fungsionalnya. Sebaliknya, pada kondisi gangguan fungsi ginjal terjadi gangguan fungsional HDL-C.

Pada penelitian oleh Moradi dkk, ditemukan suatu keadaan yang ditandai dengan inflamasi, aktivasi sitokin, peningkatan beban inflamasi, dan stres oksidatif. Lebih lanjut, mereka menemukan bahwa terjadi peningkatan konsentrasi HDL teroksidasi dikaitkan dengan peningkatan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Mereka menyimpulkan bahwa stres oksidatif berlebih mungkin menghasilkan HDL disfungsional, dan pasien dengan kolesterol HDL tinggi dalam kondisi stress oksidatif, mungkin memiliki jumlah HDL teroksidasi yang lebih banyak, dan kemudian mengakibatkan peningkatan penyakit kardiovaskular dan kematian akibat penyakit kardiovaskular . Oleh karena itu, pada keadaan inflamasi, seperti pada stroke iskemik akut, dan disfungsi renal, HDL mungkin tidak hanya bersifat disfungsional tetapi juga mempunyai efek buruk dengan meningkatkan peradangan dan menambah beban penyakit kardiovaskular (Moradi, 2014)

## **2.4. Penilaian Hasil Luaran Pasca Stroke**

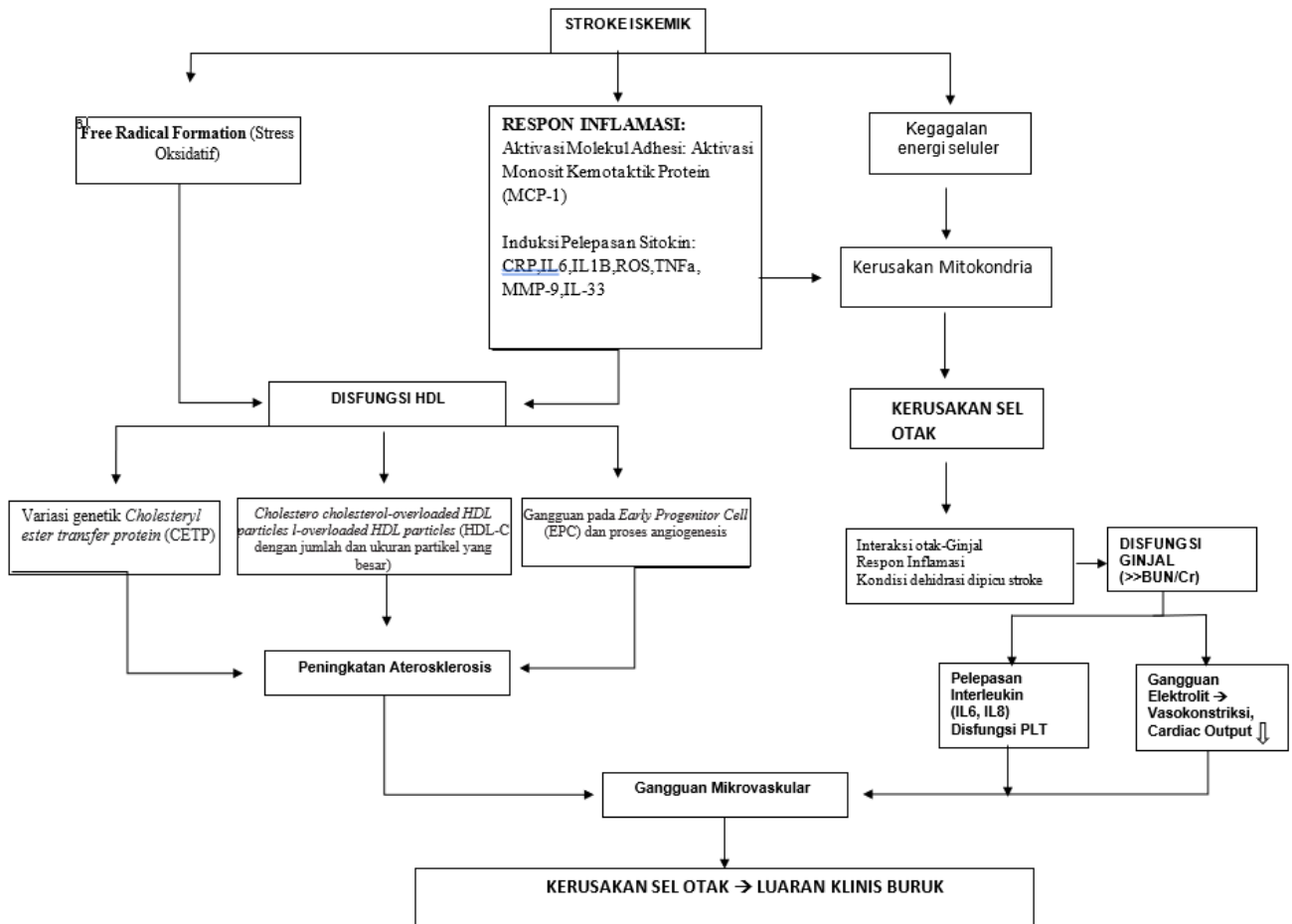
### **2.4.1. *Modified Rankin Scale***

Stroke merupakan penyakit yang menimbulkan disabilitas yang menetap. Luaran klinis jangka pendek maupun jangka panjang stroke sangat berhubungan dengan derajat keparahan stroke, yang diukur dengan NIHSS (Mohr et al., 2011). Terdapat beberapa skor penilaian yang digunakan untuk menilai luaran klinis umum setelah penderita mengalami stroke. 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. Tabel berikut menunjukkan skor penilaian mRS.

Tabel 1. *Modified Rankin Scale (mRS)*

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 aktivitas, 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

## 2.5 Kerangka Teori



## 2.6 Kerangka Konsep

