

TESIS

**ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS (eGFR) SEBAGAI
PREDIKTOR LUARAN KLINIS
STROKE ISKEMIK AKUT**

*ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE (eGFR) AS A
PREDICTOR OF CLINICAL OUTCOME IN
ACUTE ISCHEMIC STROKE*



BILLI

C155192004

**DEPARTEMEN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**ESTIMASI LAJU FILTRASI GLOMERULUS (*eGFR*) SEBAGAI
PREDIKTOR LUARAN KLINIS
STROKE ISKEMIK AKUT**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

BILLI

Kepada:

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

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**ESTIMASI LAJU FILTRASI GLEMERULUS (eGFR) SEBAGAI
PREDIKTOR LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**

Disusun dan diajukan oleh:

**BILLI
C155192004**

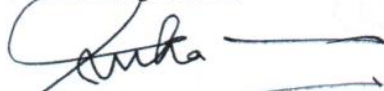
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal **19 DESEMBER 2023**

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing Utama,



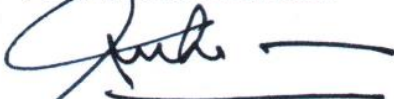
dr. Muhammad Akbar, Ph.D, Sp.S(K), DFM
NIP. 19620921 198811 1 001

Pembimbing Pendamping,



Dr.dr. David Gunawan Umbas, Sp.S(K)
NIP. 19590917 198803 1 001

Ketua Program Studi Neurologi
FK Universitas Hasanuddin



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

Wakil Dekan Fakultas kedokteran
Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
FK Universitas Hasanuddin



Prof.dr. Agussalim Bukhari M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001

PERYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Billi

No. Mahasiswa : C155192004

Program Studi : Neurologi

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (*eGFR*) Sebagai Prediktor Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 19 Desember 2023

Yang menyatakan

A 1000 Rupiah postage stamp is placed next to a handwritten signature. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '1000', 'METRAL TEMPEL', and 'CFCDAJX114064034'. The signature is written in cursive and appears to read 'Billi'.

Billi

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 **ESTIMASI LAJU FILTRASI GLEMERULUS (eGFR) SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT**. Tesis ini tersusun dengan baik berkat kerja keras, ketekunan, kesabaran, bantuan, dan kerja sama dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung.

Pada kesempatan pertama, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Bapak Drs. Eddyanto, Ak, MBA dan Ibu Djusan Suriani, SE, serta saudara saya dr. Carolin, Sp.Ak, 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. David Gunawan Umbas, Sp.S(K) sebagai Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S(K), MARS sebagai Anggota Tim Penilai, serta dr. Mimi Lotisna, 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 Sempa, 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 *CRAN14LIS* dan seluruh teman sejawat PPDS Neurologi yang turut membantu dalam penyelesaian tesis ini. 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; 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, 19 Desember 2023

Yang menyatakan

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Billi', with a horizontal line underneath.

Billi

ABSTRAK

Billi. *Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eGFR) Sebagai Prediktor Luaran Klinis Pada Stroke Iskemik Akut* (dibimbing Muhammad Akbar, David Gunawan Umbas, Firdaus Hamid, Andi Kurnia Bintang, dan Mimi Lotisna).

Pendahuluan: Disfungsi ginjal merupakan faktor risiko terbaru yang diduga mempengaruhi luaran klinis stroke iskemik akut. Dalam hal ini, nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (*eGFR*) digunakan sebagai pendekatan untuk menilai status fungsi ginjal pada pasien stroke iskemik akut. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan hubungan *eGFR* terhadap luaran klinis stroke iskemik akut.

Tujuan: Menentukan peran *eGFR* sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemik akut.

Metode: Diperoleh 70 sample stroke iskemik akut dengan kriteria eksklusi mencakup usia pasien dibawah 18 tahun, onset stroke lebih dari 7 hari, riwayat stroke berulang, riwayat penyakit ginjal kronis, riwayat penyakit sistemik berat, dan riwayat terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*). *eGFR* dihitung dengan rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Dilakukan uji normalitas pada data, selanjutnya menentukan korelasi dan membandingkan *eGFR* dengan luaran klinis baik [*modified Rankin Scale (mRS) 0-2*] dan buruk (*mRS 3-6*) saat hari ke-30.

Hasil: Pada perhitungan statistik diperoleh mean *eGFR* ($p < 0.001$) pada seluruh sample, kelompok luaran baik, dan buruk secara beurutan adalah 59.90 ± 21.09 , 79.79 ± 19.21 , dan 52.49 ± 16.57 . Diperoleh nilai cutoff sebesar $62 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (sensitivitas 80.39%, spesifitas 84.21%).

Diskusi: Dalam penelitian ini kelompok luaran buruk memiliki mean *eGFR* yang lebih rendah dibandingkan kelompok luaran baik ($52,49 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ vs $79,79 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), dengan nilai *cut-off* sebesar $62 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (sensitivitas 80.39%, spesifitas 84.21%) cenderung memiliki luaran klinis yang lebih buruk.

Simpulan: Berdasarkan hasil penelitian ini, *eGFR* memiliki hubungan dengan luaran klinis serta dapat secara objektif memprediksi luaran klinis hari ke-30 stroke iskemia akut.

Kata kunci: Stroke, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*, *modified Rankin Scale (mRS)*, nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (*eGFR*).

ABSTRACT

Billi. *Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) as a Predictor of Clinical Outcomes in Acute Ischemic Stroke (supervised by Muhammad Akbar, David Gunawan Umbas, Firdaus Hamid, Andi Kurnia Bintang, and Mimi Lotisna).*

Introduction: Renal dysfunction is a new risk factor that is thought to influence the clinical outcome of acute ischemic stroke. In this case, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) value is used as an approach to assess kidney function status in acute ischemic stroke patients. This study aims to find the relationship between eGFR and clinical outcomes of acute ischemic stroke.

Aim: Determine the role of eGFR as a predictor of clinical outcome of acute ischemic stroke.

Methods: 70 acute ischemic stroke samples were obtained with exclusion criteria including patient age under 18 years, stroke onset more than 7 days, history of recurrent stroke, history of chronic kidney disease, history of severe systemic disease, and history of renal replacement therapy. eGFR is calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula. A normality test was carried out on the data, then determined the correlation and compared eGFR with good [modified Rankin Scale (mRS) 0-2] and poor (mRS 3-6) clinical outcomes on the 30th day.

Results: In statistical calculations, the mean eGFR ($p < 0.001$) for all samples, good and bad outcome groups was respectively 59.90 ± 21.09 , 79.79 ± 19.21 , and 52.49 ± 16.57 . The cutoff value was $62 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (sensitivity 80.39%, specificity 84.21%).

Discussion: In this study the poor outcome group had a lower mean eGFR than the good outcome group ($52.49 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ vs $79.79 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), with a cut-off value of $62 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (sensitivity 80.39%, specificity 84.21%) tended to have worse clinical outcomes.

Conclusion: Based on the results of this study, eGFR has a relationship with clinical outcomes and can objectively predict clinical outcomes on day 30th of acute ischemic stroke.

Key words: Stroke, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), modified Rankin Scale (mRS), estimated glomerular filtration rate (eGFR).

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Hipotesis Penelitian	5
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Stroke Iskemik	7
2.2 Disfungsi Ginjal	12
2.3 Hubungan Antara eGFR dengan Stroke Iskemik Akut	20
2.4 Kerangka Teori	23
2.5 Kerangka konsep	24
BAB III METODOLOGI	25
3.1 Jenis Penelitian	25
3.2 Waktu dan Tempat penelitian	25

3.3 Populasi Penelitian.....	25
3.4 Sampel penelitian.....	25
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	26
3.6 Cara Kerja.....	27
3.7 Variabel Penelitian	27
3.8 Definisi Operasional	28
3.9 Alur Penelitian	32
3.10 Analisis data dan Uji Statistik	33
3.11 Izin Penelitian dan Kelayakan etik.....	33
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	34
BAB V PEMBAHASAN	39
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47
Lampiran	63

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Modified Rankin Scale (mRS)	12
Tabel 2. Nilai Laju Filtrasi Glomerular	20
Tabel 3. Subtipe stroke berhubungan dengan disfungsi ginjal	22
Tabel 4. Karakteristik dasar subjek penelitian pada kedua kelompok .	35
Tabel 5. Karakteristik dasar subjek penelitian terhadap kategori <i>eGFR</i>	36
Tabel 6. Perbandingan nilai rerata <i>eGFR</i> pada pasien stroke iskemik akut dengan luaran klinis baik dan buruk.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme molekuler dari stroke.....	9
Gambar 2. Peran jaringan otonom pusat dalam memediasi disfungsi ginjal setelah stroke iskemik.....	14
Gambar 3. Respon inflamasi dan imun memediasi disfungsi ginjal setelah stroke.....	16
Gambar 4. Kurva ROC hubungan eGFR terhadap luaran Klinis.....	38

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

American Heart Association/American Stroke Association mendefinisikan stroke sebagai suatu sindrom klinis akut berupa defisit neurologis fokal/global yang dikaitkan dengan cedera pembuluh darah (infark, perdarahan) dari sistem saraf pusat. Hingga saat ini stroke merupakan tantangan besar dalam bidang kesehatan global. Stroke menjadi penyebab utama kecacatan fisik pada orang dewasa, dan penyebab kematian nomor dua pada negara maju. Stroke bukan penyakit tunggal tetapi bisa disebabkan oleh berbagai faktor risiko, proses dan mekanisme penyakit (Murphy, 2020; Sacco et al. 2013).

Di Indonesia, stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan. Prevalensi stroke adalah 0,0017% dipedesaan Indonesia dan 0,022% di perkotaan Indonesia (Kusuma et al., 2009). Dalam studi RISKESDAS tahun 2019, prevalensi keseluruhan dari stroke adalah 10,9 per 1.000.000 (Kemenkes, 2019). Menurut data BPJS Kesehatan, pada tahun 2016, biaya perawatan kesehatan stroke sebesar 1,43 triliun rupiah pada tahun 2016, kemudian naik menjadi 2,19 triliun Rupiah pada tahun 2017, dan pada tahun 2018 mencapai 2,57 triliun rupiah (Venketasubramanian et al., 2022).

Usia tua, hipertensi, diabetes, dislipidemia, penyakit jantung, merokok dan alkohol adalah faktor risiko yang telah diketahui berkaitan dengan stroke (O'Donnell et al., 2016). Disfungsi ginjal juga merupakan faktor risiko yang kuat dari penyakit kardiovaskular, termasuk stroke (Go et al., 2004; Ninomiya et al., 2008; McCullaugh et al., 2008). Investigasi terbaru dari penelitian *Get with the Guidelines-Stroke* menemukan bahwa pada 232.236 pasien dengan stroke akut, lebih dari setengahnya memiliki disfungsi ginjal (Husseini et al., 2017). Selain itu, ada asosiasi gradual antara penurunan eGFR dan risiko kejadian kardiovaskular, termasuk stroke (Wang et al., 2018).

Penyakit serebrovaskular seperti stroke dapat memicu disfungsi ginjal karena kejadian stroke menimbulkan gangguan pada beberapa sistem, yaitu: sistem renin angiotensin aldosterone (*RAAS*), sistem saraf simpatis, dan sistem aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Selain itu, respon inflamasi dan imun memediasi disfungsi ginjal setelah kejadian stroke (Chwojnicky et al., 2016; Zhao et al., 2020). Menurut laporan Liu dkk, disfungsi ginjal akut yang parah meningkatkan ekspresi kemokin proinflamasi di otak, meningkatkan piknosis neuron, menginduksi mikrogliosis dan astrogliosis di otak, mengganggu sawar darah otak, dan merusak fungsi motorik pada otak dibandingkan dengan kontrol (Liu et al., 2008).

Salah satu kejadian yang diduga berperan terhadap derajat keparahan dan luaran klinis stroke adalah disfungsi sistem renal. Otak

dan ginjal bertindak bersama untuk mempertahankan keadaan homeostasis cairan ekstraseluler dengan mengendalikan keseimbangan natrium dan air. Kedua organ menunjukkan beberapa karakteristik fisiologis umum: pertama, ginjal dan otak adalah organ utama berhubungan dengan perfusi dan mendapat aliran darah yang relatif besar selama siklus jantung; kedua, dengan variasi dalam tekanan darah arteri, baik otak dan ginjal berusaha untuk mempertahankan perfusi konstan melalui autoregulasi; dan ketiga, terdapat hubungan hemodinamik parallel diantara sistem vaskular pada kedua organ tersebut (Husseini et al., 2017; Wang et al., 2018; Zhao et al., 2020).

Pada penelitian Zhao dkk tahun 2020 menunjukkan terdapat interaksi organ sistemik dalam memodulasi luaran klinis setelah stroke dan mendiskusikan efek dari stroke pada organ seperti ginjal. Pendekatan terapi pada cedera sekunder pada organ perifer setelah stroke mungkin merupakan sarana penting untuk mempromosikan pemulihan secara keseluruhan, dan diperlukan penelitian untuk menjelaskan hubungan diantara berbagai organ (Zhao et al., 2020).

Penelitian-penelitian yang ada hingga saat ini berfokus pada peran gangguan ginjal dalam menginduksi kejadian stroke. Namun, efek gangguan disfungsi ginjal akibat kejadian stroke relatif belum sepenuhnya tereksplorasi (Zhao et al., 2020). Dalam beberapa tahun terakhir, disfungsi ginjal telah diidentifikasi sebagai faktor risiko baru

yang diduga mempengaruhi prognosis stroke, dan perkiraan laju filtrasi glomerulus (*estimated glomerular filtration rate, eGFR*) adalah satu dari parameter yang digunakan sebagai pendekatan (Widhi et al., 2018).

Beberapa penelitian telah meneliti hubungan eGFR saat masuk dengan kematian di rumah sakit dan kematian/kecacatan saat pulang pada pasien stroke iskemik akut. Penelitian-penelitian tersebut dilakukan oleh Eun dkk tahun 2021, Widhi dkk tahun 2018, dan Wang dkk tahun 2014, ketiganya menemukan bahwa pada stroke akut, terutama stroke iskemik, eGFR rendah secara signifikan terkait dengan kematian di rumah sakit dan kematian / kecacatan saat dipulangkan. (Eun et al.,2021; Widhi et al.,2018; Wang et al.,2014). Namun hingga saat ini belum ada penelitian yang membandingkan hubungan antara eGFR sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemik akut, baik jika digunakan terpisah maupun jika digunakan bersama di Indonesia. Diharapkan hasil penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman mengenai mekanisme disfungsi ginjal akibat stroke iskemik akut dan menemukan hubungan eGFR sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemik akut.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat hubungan eGFR dengan luaran klinis stroke iskemik akut?

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

1.3.1 Terdapat hubungan eGFR dengan luaran klinis stroke iskemik akut

1.3.2 Semakin rendah nilai eGFR, semakin buruk luaran klinis stroke iskemik akut

1.4 TUJUAN PENELITIAN

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui nilai prediktif eGFR terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

1.4.2.1 Mengukur nilai eGFR pada stroke iskemik akut

1.4.2.2 Mengukur luaran klinis stroke iskemik akut

1.4.2.3 Menetapkan nilai prediktif eGFR dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1.5.1 Memberikan informasi ilmiah mengenai eGFR sebagai prediktor luaran klinis stroke iskemik akut.

1.5.2 Diharapkan dapat membuka wawasan dan target tatalaksana baru untuk mengurangi derajat keparahan dan perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik akut.

1.5.3 Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait eGFR pada stroke.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. STROKE ISKEMIK

2.1.1. Pendahuluan

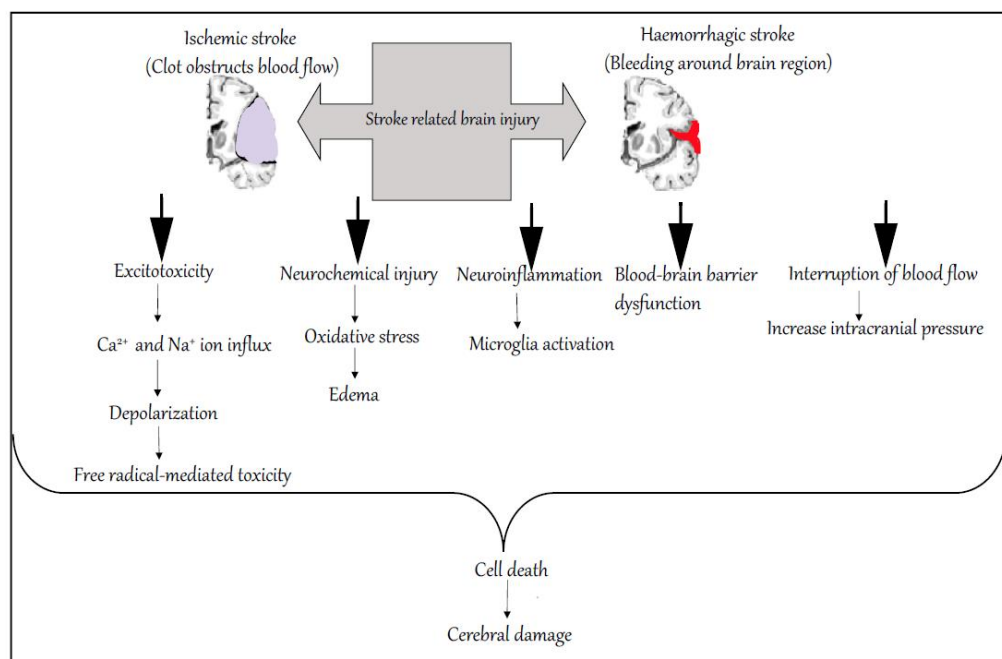
Stroke didefinisikan oleh *American Heart Association/American Stroke Association* sebagai sindrom klinis akut akibat dari gangguan fungsi otak fokal (atau global dalam kasus koma) yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain berasal dari pembuluh darah. Stroke diklasifikasikan secara luas menjadi dua kategori; stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi karena penyumbatan pembuluh darah yang memberikan suplai darah ke otak sedangkan stroke hemoragik terjadi karena pecahnya pembuluh darah yang menyebabkan tumpahan darah di rongga intrakranial. Bergantung pada lokasi tumpahan darah, stroke hemoragik dapat diklasifikasikan seperti perdarahan intraserebral atau perdarahan subaraknoid. Sekitar 60-80% dari semua stroke adalah iskemik (Caplan, 2016; Sacco et al., 2013).

2.1.2. Patofisiologi

Stroke iskemik terjadi akibat kejadian trombotik atau emboli di otak. Pada trombosis, aliran darah otak berkurang akibat penyempitan pembuluh yang disebabkan oleh plak aterosklerosis. Plak aterosklerosis dapat ruptur sehingga membentuk thrombus sehingga menyebabkan stroke trombotik. Pada stroke emboli, penurunan aliran darah ke daerah otak disebabkan oleh emboli; aliran darah ke otak berkurang, menyebabkan stres berat dan kematian sel sebelum waktunya (nekrosis). Nekrosis diikuti dengan disrupsi membran plasma, pembengkakan organel dan bocornya isi seluler ke ruang ekstraseluler, dan hilangnya fungsi saraf (Kuriakose, 2020).

Daerah yang mengalami iskemik, terjadi penurunan kadar adenosine triphosphate (ATP) sehingga terjadi kegagalan pompa kalium dan natrium serta peningkatan kadar laktat intraseluler. Kegagalan pompa kalium dan natrium menyebabkan depolarisasi dan peningkatan pelepasan neurotransmitter glutamat. Depolarisasi meningkatkan kadar kalsium intraseluler, sedangkan glutamat yang dilepaskan akan berikatan dengan reseptor glutamate yaitu N-metil-D-Aspartat (NMDA) dan α -amino-3-hydroxy5-methyl-4-isonazolipropionid-acid (AMPA), yang selanjutnya

akan menyebabkan masuknya kalsium intraselular. Kalsium intraselular memicu terbentuknya radikal bebas, nitrit oksida (NO), inflamasi dan kerusakan DNA melalui jalur enzimatik seperti Ca²⁺-ATPase, calcium-dependent 10 phospholipase, protease, endonuclease, dan kaspase yang keseluruhannya berkontribusi terhadap kematian sel (Gambar 1). (A Rasyid et al., 2017; Kuriakose, 2020).



Gambar 1. Mekanisme molekuler dari stroke (Kuriakose, 2020)

2.1.3. Derajat Klinis dan Luaran Klinis Stroke Iskemik

Beberapa faktor telah dibuktikan secara langsung maupun tidak langsung dapat mempengaruhi derajat dan luaran klinis stroke iskemik. Beberapa studi menunjukkan kecenderungan yang lebih buruk pada jenis kelamin

perempuan dibanding laki-laki. Penjelasan yang mendasari fenomena ini masih kontroversial (Santalucia et al., 2013; Corso et al., 2014). Faktor lain yang mempengaruhi adalah atrial fibrilasi. Pasien dengan atrial fibrilasi akan mengalami luaran lebih buruk dan memiliki defisit neurologi yang lebih berat dibandingkan pasien tanpa atrial fibrilasi. Meskipun demikian angka mortalitas akhir dilaporkan tidak berbeda (Kongsawadi et al., 2019; Ragelyt  et al., 2019). Selanjutnya, tekanan darah merupakan prediktor pada kasus stroke iskemik. Peningkatan tekanan darah berkaitan dengan luaran jangka pendek dan jangka panjang yang lebih buruk pada stroke iskemik akut (Liu et al., 2019; the Stroke Registry in Chang Gung Healthcare System Investigators et al., 2016). Volume dan lokasi stroke juga mempengaruhi derajat klinis stroke iskemik. Volume infark yang luas akan memberikan derajat dan luaran klinis yang lebih buruk akibat luasnya keterlibatan area otak yang cedera, serta dapat menyebabkan edema serebri yang lebih masif. Berdasarkan lokasi, pasien dengan infark di hemisfer kiri dilaporkan memiliki severitas klinis yang lebih buruk dibandingkan infark pada hemisfer kanan karena hemisfer kiri lebih rentan untuk mengalami gangguan fungsional jika terdapat penurunan aliran darah otak (Hedna et al., 2013; Laredo et al., 2018).

Beberapa faktor sistemik yang dapat mempengaruhi derajat dan luaran klinis yaitu hipertensi, hiperglikemia, dan demam. Tekanan darah yang ekstrim, baik sangat rendah ataupun sangat tinggi, berkaitan dengan derajat klinis yang buruk pasca stroke iskemik. Tekanan darah yang rendah dapat menyebabkan hipoperfusi pada daerah iskemik, sedangkan tekanan darah yang tinggi dapat menyebabkan cedera reperfusi dan berujung pada edema sekunder atau bahkan perdarahan. Selanjutnya, kadar gula darah yang tinggi saat rawat inap berkaitan dengan luaran dan derajat klinis yang buruk pasca stroke iskemik. Hiperglikemia dapat memicu terjadinya edema serebri dan bahkan perdarahan. Beberapa penelitian telah memperlihatkan bahwa gula darah >140 mg/dl berkaitan dengan derajat klinis yang buruk. Terakhir, demam dapat meningkatkan pelepasan glutamat, memicu radikal bebas, kerusakan sawar darah otak, edema, dan meningkatkan kebutuhan oksigen jaringan melalui peningkatan kecepatan metabolik serebral (Elsheikh et al., 2020; Rabinstein et al., 2019).

2.1.4. Modified Rankin Scale

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 (Mohr et al., 2011; Saver et al., 2021).

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

2.2. DISFUNGSI GINJAL

2.2.1. Pendahuluan

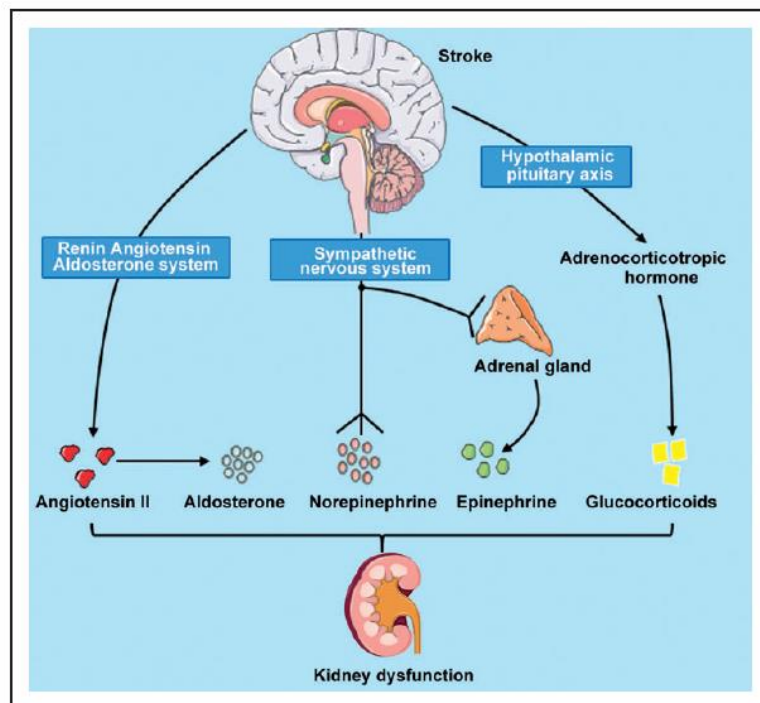
Secara terminologi, gangguan ginjal merupakan suatu kondisi ketidakmampuan ginjal untuk mengekskresikan zat sisa metabolisme (nitrogenik) dari darah. Gangguan ginjal dibagi menjadi akut dan kronis. Ketika seorang pasien

mempunyai kebutuhan terapi pengganti ginjal, kondisinya disebut penyakit ginjal stadium akhir. Fungsi ginjal meliputi: mengatur elektrolit dan keseimbangan cairan; ekskresi sisa metabolisme (nitrogenik, obat); dan sintesis hormon (eritropoietin dan insulin). Menurut kriteria *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, *Acute Kidney Injury (AKI)* didiagnosis dengan salah satu dari berikut: (1) peningkatan kreatinin sebesar 0,3 mg/dL dalam 48 jam, (2) peningkatan kreatinin menjadi 1,5 kali lipat dalam 7 hari terakhir, atau (3) volume urin kurang dari 0,5 mL/kg/jam selama 6 jam. Terminologi terbaru AKI mencakup seluruh spektrum klinis dari disfungsi ginjal berupa peningkatan ringan kreatinin serum hingga gagal ginjal yang nyata (Luo et al., 2014; Kellum et al., 2012).

2.2.2. Disfungsi Ginjal Pada Stroke Iskemik Akut

Stroke dapat menyebabkan disfungsi ginjal karena fungsi ginjal diatur oleh otak melalui jalur neuronal. Interaksi otak-ginjal melibatkan *central autonomic network (CAN)* dan sistem saraf simpatik (Gambar 2). *CAN* merupakan sistem regulasi terintegrasi yang mengontrol fungsi motorik organ visceral dan respon neuroendokrin. Kejadian stroke mempengaruhi *CAN* yang kemudian akan merangsang pusat

simpatik sentral, jalur motorik visceral, dan akhirnya melepaskan norepinefrin. Korteks primer dan rostromedial pada otak merupakan pusat kendali otonom ginjal (Morree et al., 2016; Zhao et al., 2020).



Gambar 2. Peran jaringan otonom pusat dalam memediasi disfungsi ginjal setelah stroke iskemik (Zhao et al., 2020).

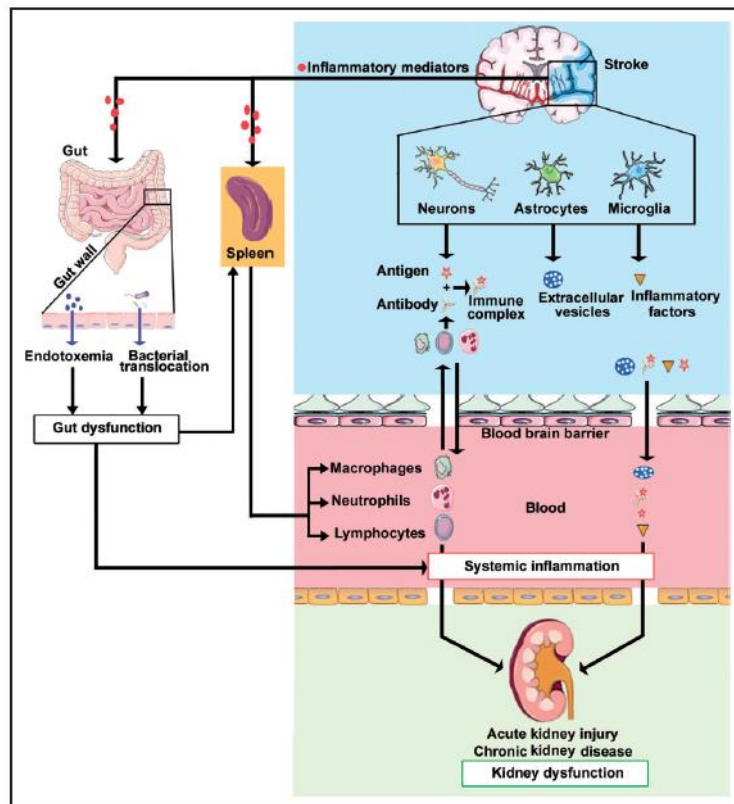
Aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal mengatur pelepasan glukokortikoid dari kelenjar adrenal dan dapat langsung terstimulasi setelah cedera pada otak seperti stroke, sehingga meningkatkan kadar glukokortikoid pada darah. Glukokortikoid menyebabkan disfungsi ginjal dengan mempengaruhi fungsi glomerulus dan tubulus. Pemaparan kronis glukokortikoid dapat menyebabkan menurunkan

eGFR. Pada keadaan stroke iskemik akut, terjadi eksitasi saraf simpatis perifer sehingga kelenjar adrenal mengeluarkan katekolamin ke dalam aliran darah yang mengakibatkan peningkatan norepinefrin plasma yang menyebabkan hipertensi. Oleh karena itu, peningkatan katekolamin kronis dapat menyebabkan penyakit ginjal (Mracsko et al., 2014; Nongnuch et al., 2014).

Angiotensin II meningkatkan sekresi vasopresin atau hormon antidiuretik (*ADH*), yang mengatur vasokonstriksi dan retensi air dalam tubuh. Sebagai respon terhadap stres iskemik setelah stroke, aktivitas sistem saraf simpatik akan meningkat, yang juga meningkatkan *ADH*. Eksperimen *in vivo* telah menunjukkan beberapa mekanisme yang diperantarai angiotensin II menyebabkan disfungsi ginjal pada stroke iskemik (Mogi et al., 2014).

Jalur sinyal perifer antar organ akibat stroke diatur oleh respon inflamasi, autoregulasi, sistem neuroendokrin serta oleh vesikel ekstraseluler (*extracellular vesicles, EVs*) (Gambar 3). Stroke iskemik akut menyebabkan sirkulasi *EVs* pada trombosit sehingga memicu pembentukan trombin yang berkorelasi secara signifikan dengan keparahan stroke. Koagulopati sistemik menyebabkan trombus kecil yang dapat menyebabkan obstruksi vaskular, iskemia ginjal, dan

disfungsi ginjal (Husseini et al., 2017; Wang et al., 2018; Zhao et al., 2020).



Gambar 3. Respon inflamasi dan imun memediasi disfungsi ginjal setelah stroke (Zhao et al., 2020).

2.2.3. Peran Autoregulasi dalam Memediasi Disfungsi Ginjal setelah Stroke

Dalam keadaan fisiologis, proses autoregulasi mengatur sirkulasi aliran darah otak dan ginjal melalui mekanisme miogenik dan metabolik (Castro et. al. 2018; Zhao et al., 2020). Saat terjadi stroke, otak akan kehilangan mekanisme autoregulasi (Ropper et al., 2019), melalui

modulasi aktivitas saraf simpatik dan sistem renin-angiotensin aldosterone (*RAAS*) akan menyebabkan gangguan pada mekanisme autoregulasi organ ginjal yang kemudian memediasi disfungsi ginjal. Bukti terbaru menunjukkan bahwa disfungsi ginjal dikaitkan dengan transformasi hemoragik, edema serebral, dan kerusakan yang lebih besar dari sustansia alba (Chwojnicky et al. 2016; Zhao et al., 2020).

Dalam studi Castro dkk tahun 2018 menemukan korelasi yang signifikan antara penurunan nilai eGFR dan penurunan mekanisme autoregulasi di otak serta dapat menyebabkan luaran stroke yang lebih buruk (Castro et. al. 2018).

2.2.4. Peran Respon Inflamasi dan Imunitas Dalam Memediasi Disfungsi Ginjal setelah Stroke

Inflamasi dan respons imun berperan penting dalam perkembangan patologis stroke. Kejadian stroke meningkatkan ekspresi faktor inflamasi seperti protein C-reaktif (CRP), IL-6, IL-1 β , *Reactive Oxygen Species (ROS)*, tumor necrosis factor- α (TNF- α), matriks 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

kekebalan merupakan faktor penting dalam perkembangan disfungsi ginjal (Herter et al., 2014; Imig et al., 2013).

Rekrutmen sel neutrofil ke dalam ginjal merupakan karakteristik dalam patogenesis *acute kidney injury (AKI)*. Degranulasi neutrofil menyebabkan pelepasan oksigen radikal bebas, protease, myeloperoksidase dan beberapa sitokin, yang memperparah cedera jaringan ginjal. Respon inflamasi dan imun juga turut memediasi disfungsi ginjal setelah stroke (Gambar 3). Pelepasan mediator inflamasi oleh sel-sel otak yang cedera serta disbiosis usus yang diinduksi oleh stroke dapat meningkatkan peradangan sistemik. Peradangan sistemik dan respon kekebalan tubuh yang dimediasi oleh limpa kemungkinan memainkan peran sentral dalam menyebabkan disfungsi ginjal setelah stroke. (Herter et al., 2014; Imig et al., 2013; Sproston et al. 2018; Zhao et al. 2020).

2.1.1. Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus (eGFR)

Laju filtrasi glomerulus merupakan indeks global terbaik untuk: menilai fungsi ginjal yang berkorelasi langsung dengan fungsi ginjal, untuk mengklasifikasikan tahapan disfungsi ginjal, dan untuk menghitung dosis obat. Kreatinin adalah produk sisa dari metabolisme otot, yang dihasilkan

secara relatif konstan. Kreatinin (113 Dalton), tidak terikat dengan protein, disekresi melalui proses filtrasi glomerulus. Konsentrasi kreatinin bergantung pada massa otot, jenis kelamin, dan dapat berubah sesuai dengan diet protein (Cusumano et al., 2021; Levey et al., 2011; Mihardja et al., 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Jamshidi dkk menunjukkan bahwa faktor risiko penurunan secara langsung maupun tidak langsung terhadap eGFR termasuk hipertensi, diabetes, dislipidemia, obesitas dan merokok (Jamshidi et al., 2020).

Disfungsi ginjal didefinisikan dengan nilai eGFR <60 ml/menit per 1,73 m² dihitung menggunakan rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*:

$$GFR = 141 \times \min(S_{cr}/k, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times (1.018 \text{ if female}) \times (1.159 \text{ if African American})$$

Formula CKD-EPI (revisi 2021) yang digunakan: $GFR = 141 \times \min(S_{cr}/k, 1)^{\alpha} \times \max(S_{cr}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Usia} \times 1.018$ [pada wanita] $\times 1.159$ [pada ras *black*], di mana S_{cr} adalah kreatinin serum, k adalah 0,7 untuk wanita dan 0,9 untuk pria, α adalah -0,329 untuk wanita dan -0,411 untuk pria, min menunjukkan S_{cr}/k minimum atau 1, dan maks menunjukkan S_{cr}/k maksimum atau 1. Hingga saat ini, belum

ada konsensus koreksi koefisien untuk ras Asia (Cusumano et al., 2021; Inker et al., 2021).

Tabel 2. Nilai Laju Filtrasi Glomerular (Stevens et al., 2012)

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

2.3 Hubungan Antara eGFR Dengan Stroke Iskemik Akut

Setelah kejadian stroke, defisit neurologis menyebabkan disfagia dan disabilitas, efek fisiologis termasuk perubahan tekanan darah dan *cerebral salt wasting*, serta prosedur pemeriksaan dan tatalaksana medis, semuanya berpotensi berkontribusi untuk menimbulkan *acute kidney injury* (AKI) (Arnold et al., 2019).

Gangguan ginjal menyebabkan penurunan eGFR dan meningkatkan albuminuria, bersamaan dengan akumulasi toksin uremik bahwa mencapai otak serta merusak sawar darah otak dan memicu proses inflamasi oleh mediator proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dll. Toksin ini meningkat stres oksidatif dan juga menyebabkan disfungsi endotel yang selanjutnya dapat berkontribusi untuk arteriosklerosis dan disfungsi trombosit. Disfungsi ginjal juga menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit, yang secara langsung mempengaruhi vasoregulasi dan meningkatkan tekanan darah.

Secara keseluruhan semua proses ini mungkin mengubah homeostasis dan berdampak buruk pada otak (Shah et al., 2021).

Disfungsi ginjal didiagnosis dengan mengukur klirens kreatinin, proteinuria, cystatin C, albuminuria, eGFR, urinalisis untuk mengevaluasi leukosit dan sel darah merah, serum elektrolit, kalsium serum, dan kadar hormon paratiroid. Di antara parameter ini, eGFR adalah yang paling umum digunakan untuk mengidentifikasi. eGFR biasanya secara tidak langsung dinilai dari kadar serum endogen penanda filtrasi, seperti kreatinin atau cystatin C (Cusumano et al., 2021).

Pada pasien dengan lacunar infark, penurunan eGFR dan proteinuria terkait dengan hiper-intensitas substansia alba, perdarahan mikro pada otak, dan pembesaran ruang perivaskular. Kerusakan ginjal ditandai dengan proteinuria dan insufisiensi ditemukan tergantung secara berbeda pada subtipe stroke. Pasien yang menderita stroke subtipe kardioemboli menunjukkan kerusakan ginjal dan insufisiensi ginjal, sedangkan stroke hemoragik (subkortikal dan subarachnoid) pasien terutama menunjukkan proteinuria. Kelainan ginjal yang berbeda terkait dengan berbagai subtipe stroke dirangkum dalam Tabel 4 (Chung et al. 2014).

Tabel 3. Subtipe stroke berhubungan dengan disfungsi ginjal

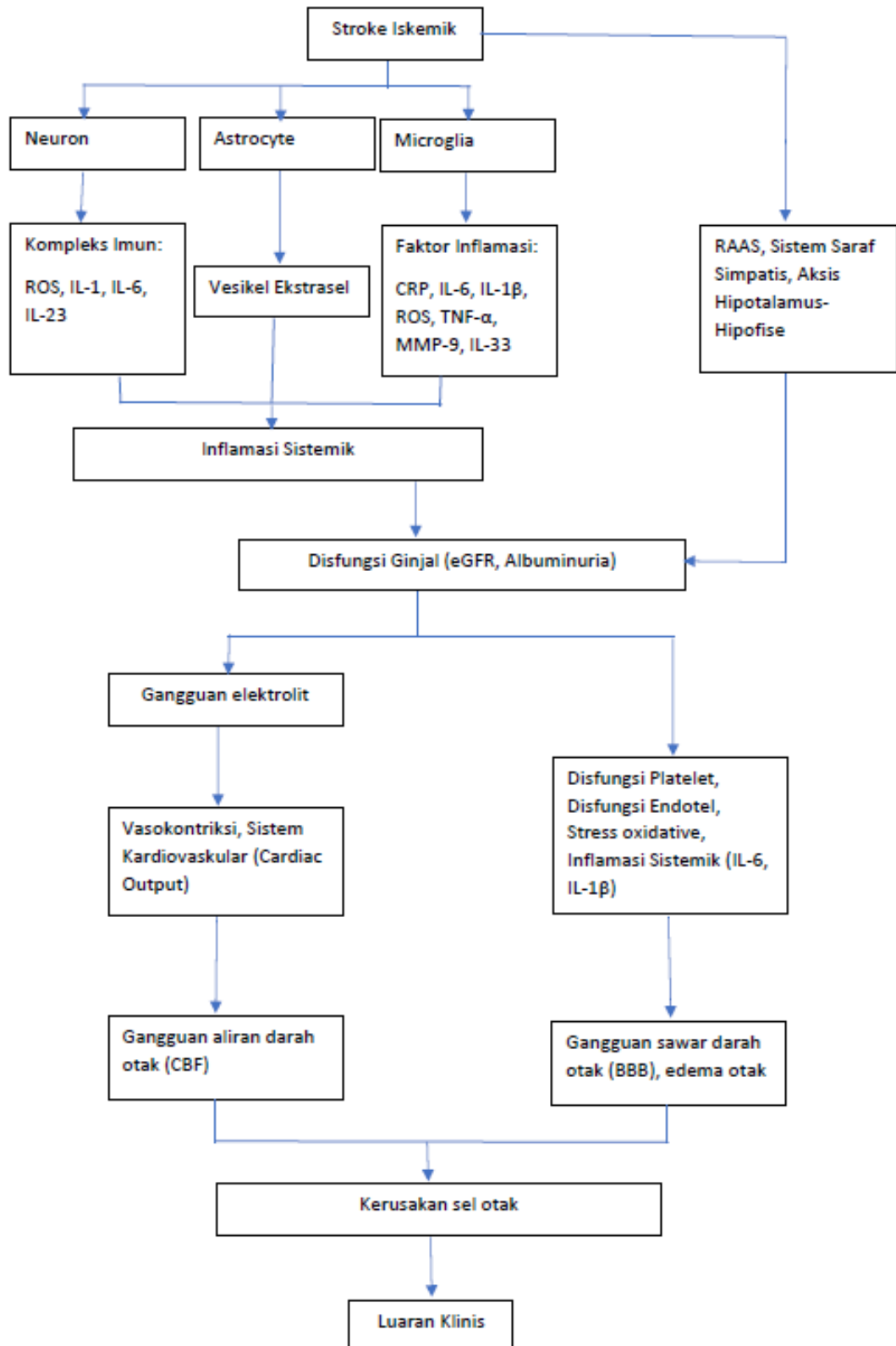
(Chung et al., 2014)

Stroke subtype	Kidney abnormalities
Acute ischemic stroke	<ul style="list-style-type: none"> • Reduced creatinine clearance • Increased serum creatinine, urea, uric acid concentrations • Albuminuria • Decreased eGFR
Lacunar stroke	<ul style="list-style-type: none"> • Decreased eGFR • Proteinuria • Increased urine albumin/creatinine ratio
Cardioembolic stroke	<ul style="list-style-type: none"> • Renal insufficiency • Proteinuria
Hemorrhagic stroke (subcortical and subarachnoid)	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria
Large artery atherosclerotic stroke	<ul style="list-style-type: none"> • Low eGFR associated with stroke severity

Beberapa penelitian telah meneliti asosiasi eGFR saat masuk dengan kematian di rumah sakit dan kematian/kecacatan saat pulang pada pasien stroke iskemik akut, salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Widhi dkk tahun 2018, yang menemukan bahwa pada stroke akut, terutama stroke iskemik, eGFR rendah secara signifikan terkait dengan kematian di rumah sakit dan kematian / kecacatan saat dipulangkan. Selain itu, eGFR tinggi ditemukan terkait dengan kematian/kecacatan saat pulang (Widhi et al., 2018).

Dalam penelitian Castro dkk tahun 2018, penanda serum disfungsi ginjal dapat digunakan sebagai pengganti fungsi integritas mikrovaskular serebral yang dapat membantu mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi untuk komplikasi seperti transformasi hemoragik dan mungkin memberikan target terapi di masa depan (Castro et al.,2018).

KERANGKA TEORI



2.5. KERANGKA KONSEP

