

**ANALISIS VARIABILITAS TEKANAN DARAH PADA PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT TIPE LAKUNAR DAN NON-LAKUNAR  
SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS**

***ANALYSIS OF BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN LACUNAR  
AND NON-LACUNAR TYPES ACUTE ISCHEMIC STROKES PATIENTS  
AS A PREDICTOR OF CLINICAL OUTCOMES***



**MAULIDA  
C155202005**



**PROGRAM STUDI NEUROLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN KEDOKTERAN SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**ANALISIS VARIABILITAS TEKANAN DARAH PADA PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT TIPE LAKUNAR DAN NON-LAKUNAR  
SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS**

**MAULIDA  
C155202005**



**PEMBIMBING:**

**Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.N(K), DFM  
Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes., Sp.N(K), FINS, FINA  
Prof. Dr. dr. Rina Masadah, Sp.PA(K), M.Phil., DFM**

**PENGUJI :**

**Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.N(K), Subsp.NRE  
dr. Cahyono Kaelan, Ph.D., Sp.PA(K), Sp.N(K), DFM**

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDIN  
MAKASSAR  
2024**

**HALAMAN PENGANTAR**

**ANALISIS VARIABILITAS TEKANAN DARAH PADA PASIEN  
STROKE ISKEMIK AKUT TIPE LAKUNAR DAN NON-LAKUNAR  
SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar dokter spesialis

**Program Studi Neurologi**

MAULIDA  
C155202005

**PROGRAM STUDI NEUROLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER  
SPECIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDIN  
MAKASSAR  
2024**

**HALAMAN PENGESAHAN TESIS**

**ANALISIS VARIABILITAS TEKANAN DARAH PADA PASIEN STROKE  
ISKEMIK AKUT TIPE LAKUNAR DAN NON-LAKUNAR SEBAGAI  
PREDIKTOR LUARAN KLINIS**

Disusun dan diajukan oleh :

**MAULIDA**  
**NIM : C155202005**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 06 Desember 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada  
**Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi**  
**Departemen Neurologi**  
**Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Hasanuddin**  
**Makassar**

**Mengesahkan:**

**Pembimbing Utama,**



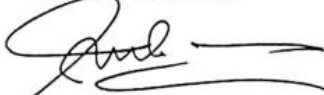
**Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM**  
NIP. 19620921 198811 1 001

**Pembimbing Pendamping,**



**Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA**  
NIP. 19770719 200912 1 003

**Ketua Program Studi Neurologi**  
**Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Hasanuddin**



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

**a.n. Dekan**  
**Wakil Dekan Bidang Perencanaan, Sumber Daya, dan**  
**Alumni Fakultas Kedokteran**  
**Universitas Hasanuddin**



**Prof. dr. Firdaus Hamid, S.Ked., Ph.D., Sp. MK(K)**  
NIP. 19771231 200212 1 002

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS  
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul **"Analisis Variabilitas Tekanan Darah Pada Pasien Stroke Iskemik akut Tipe Lakunar Dan Non-Lakunar Sebagai Prediktor Luaran Klinis"** adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Prof. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S(K), DFM sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Ashari Bahar, M.Kes, Sp.S(K), FINS, FINA sebagai Pembimbing Pendamping. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 06 Desember 2024



**MAULIDA**

NIM : C155202005

## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	i
HALAMAN LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
DAFTAR ISI .....	iii
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR .....	v
DAFTAR LAMPIRAN .....	vi
<b>BAB I    PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1    Latar Belakang .....	1
1.1.1 Patofisiologi Stroke Iskemik.....	4
1.1.2 Regulasi Tekanan Darah dan Faktor Risiko Stroke.....	9
1.1.3 Hubungan Tekanan Darah dan Autoregulasi Otak Pada Pasien Stroke Iskemik Akut.....	15
1.1.4 Fluktuasi Tekanan Darah Mengikuti Sirkadian.....	16
1.1.5 <i>Modified Rankin Scale</i> (mRS).....	17
1.2    Rumusan Masalah.....	18
1.3    Hipotesis Penelitian.....	18
1.4    Tujuan Penelitian.....	18
1.4.1    Tujuan Umum.....	18
1.4.2    Tujuan Khusus .....	18
1.5    Kerangka Teori dan Kerangka Konsep.....	18
1.5.1 Kerangka Teori.....	19
1.5.2 Kerangka Konsep.....	20
1.6    Manfaat Penelitian .....	20
1.6.1    Manfaat Teoritis .....	20
1.6.2    Manfaat Aplikatif.....	20
1.6.3    Manfaat Metodologi.....	21
<b>BAB II    METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	<b>22</b>
2.1    Desain Penelitian .....	22
2.2    Tempat dan Waktu Penelitian.....	22
2.3    Populasi .....	22
2.3.1    Populasi Target.....	22
2.3.2    Populasi Terjangkau .....	22
2.4    Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	22
2.4.1    Kriteria Inklusi.....	22
2.4.2    Kriteria Eksklusi.....	22
2.5    Perkiraan Besar Sampel .....	22
2.6    Cara Pengambilan Sampel .....	23
2.7    Definisi Operasional .....	23
2.8    Alur Penelitian .....	27
2.9    Cara Kerja Penelitian .....	28
2.10   Rencana Analisis Data .....	29
2.11   Izin Studi dan Kelayakan Etik.....	29
<b>BAB III   HASIL PENELITIAN</b> .....	<b>30</b>
3.1    Karakteristik Sampel.....	30
3.2    Tren Variabilitas Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Pada Stroke Iskemik Akut Tipe Lakunar dan Non-Lakunar.....	31
3.3    Penentuan <i>Cut-off</i> Variabilitas Tekanan Darah.....	33
3.4    Hubungan Variabel Terhadap Skor mRS.....	34

3.5	Pengaruh Tipe Stroke Terhadap Hubungan Variabilitas Tekanan Darah dan Skor mRS.....	36
BAB IV	PEMBAHASAN.....	40
4.1	Karakteristik Sampel.....	40
4.2	Penentuan <i>Cut-off</i> Variabilitas Tekanan Darah.....	42
4.3	Hubungan Variabel Terhadap Skor mRS.....	43
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1	Kesimpulan.....	45
5.2	Saran.....	45
	DAFTAR PUSTAKA.....	46
	Lampiran 1 Tabel <i>modified Rankin Scale</i> (mRS) (Sever et al., 2021).....	51
	Lampiran 2 Surat Izin Etik.....	52

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1	Klasifikasi tekanan darah menurut <i>American Heart Association</i> (Ungeret <i>al.</i> , 2020).....	11
Tabel 2	Daftar Operasional.....	23
Tabel 3	Karakteristik Sampel Penelitian.....	30
Tabel 4	Perhitungan <i>Cut-off</i> Variabilitas Sistolik dan Diastolik.....	33
Tabel 5	Hubungan Variabel Bebas dengan Skor mRS.....	34
Tabel 6	Hubungan Variabel Perancu dengan Skor mRS.....	35
Tabel 7	Pengaruh Tipe Stroke Terhadap Variabilitas Tekanan Darah dan Skor mRS.....	37
Tabel 8	Perbandingan Nilai dan Kelompok Variabilitas Tekanan Darah Pada Tipe Stroke Lakunar dengan Skor mR.....	38
Tabel 9	Perbandingan Nilai dan Kelompok Variabilitas Tekanan Darah Pada Tipe Stroke Non-Lakunar dengan Skor mRs.....	39



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar1	Mekanisme Stroke Iskemik (Campbell, 2019).....	9
Gambar 2	Patofisiologi Stroke dan Faktor Risiko (Kitagawa, 2022).....	15
Gambar 3	Irama sirkadian tekanan darah, denyut jantung dan hormon kortisol (Mohd Azmi et al., 2021).....	17
Gambar 4	Kerangka Teori .....	19
Gambar 5	Kerangka Konsep .....	20
Gambar 6	Diagram Alur Penelitian.....	27
Gambar 7	Grafik Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Pada Infark Lakunar dan Non-Lakunar Pada Pemeriksaan Awal .....	32
Gambar 8	Grafik Tekanan Darah Sistolik dan Diastolik Pada Infark Lakunar dan Non-Lakunar Pada Pemeriksaan setelah 15 Menit.....	32
Gambar 9	Kurva ROC Variabilitas Sistolik dan Variabilitas Diastolik.....	33

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1	Lembar <i>modified Rankin Scale</i> (mRS) (Saver et al., 2021).....	51
Lampiran 2	Surat Izin Etik.....	52
Lampiran 3	Naskah Penjelasan Penelitian.....	53
Lampiran 4	Formulir Persetujuan Tertulis.....	55
Lampiran 5	Formulir Data Penelitian.....	56
Lampiran 6	Data Hasil Penelitian.....	59

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*World Health Organization* (WHO) dan *American Heart Association* (AHA)/*American Stroke Association* (ASA) mendefinisikan stroke sebagai sindrom klinis akut berupa defisit neurologis fokal atau global akibat cedera pembuluh darah otak dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain berasal dari pembuluh darah sistem saraf pusat. Kematian sel/jaringan dapat terjadi apabila sebagian otak tidak mendapatkan pasokan darah yang membawa oksigen yang diperlukan oleh karena sumbatan atau pecahnya pembuluh darah yang diakibatkan oleh stroke (Kemenkes RI, 2018). Stroke bukan penyakit tunggal tetapi bisa disebabkan oleh berbagai faktor risiko, proses dan mekanisme penyakit (Murphy, 2020). Stroke diklasifikasikan secara luas menjadi dua kategori; stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik akut adalah kondisi darurat neurologis yang terjadi ketika aliran darah ke otak terhambat, seringkali karena trombosis serebral atau emboli serebral. Kondisi ini menyebabkan kerusakan sel-sel otak akibat kurangnya oksigen dan nutrisi (Unger et al., 2020).

Stroke iskemik adalah salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia, dengan angka kematian global yang diperkirakan meningkat dari 2,04 juta pada 1990 menjadi 4,90 juta pada 2030 (Fan et al., 2023). Laporan dari *World Stroke Organization* (WSO) menunjukkan pada tahun 2019, 12,2 juta orang di seluruh dunia mengalami stroke dan 6,6 juta diantaranya meninggal. Ini membuat stroke menjadi penyebab kematian nomor dua di dunia. Lebih dari 100 juta orang di seluruh dunia telah mengalami stroke dan menjalani kehidupan pasca stroke. Proyeksi menunjukkan bahwa ini akan terus meningkat secara dramatis dalam beberapa dekade mendatang. Jika diakumulasikan 143 juta tahun hidup sehat hilang karena kematian dan kecacatan terkait stroke. Stroke semakin berkembang secara global (*World Stroke Organization*, 2021).

Stroke iskemik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di banyak negara, termasuk Indonesia. Data Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi stroke sekitar 10,95 per 1000 penduduk, meningkat dari 7 per 1000 penduduk pada tahun 2013, menjadikan stroke sebagai penyakit dengan beban biaya terbesar ketiga setelah penyakit jantung dan kanker (Tim Riskesdas, 2019, Kleindorfer et al., 2021). 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).

WHO 2022 menjelaskan bahwa gejala umum yang terjadi pada stroke yaitu wajah, tangan atau kaki yang tiba-tiba kaku atau mati rasa dan lemah, dan biasanya terjadi pada satu sisi tubuh saja. Gejala lainnya yaitu pusing, kesulitan bicara atau mengerti perkataan, kesulitan melihat baik dengan satu mata maupun kedua mata,

sulit berjalan, kehilangan koordinasi dan keseimbangan, sakit kepala yang berat dengan penyebab yang tidak diketahui, dan kehilangan kesadaran atau pingsan. Tanda dan gejala yang terjadi tergantung pada bagian otak yang mengalami kerusakan dan seberapa parah kerusakannya itu terjadi. Stroke juga menimbulkan dampak pada emosional seperti terjadinya depresi dan *pseudobulbar affect (PBA)*, dan dampak pada proses berpikir dan rasa ingin tahu pasien yaitu aphasia, kehilangan memori, dan demensia vaskular (*National Stroke Association*, 2019).

Faktor risiko adalah faktor yang kehadirannya meningkatkan probabilitas kejadian penyakit sebelum fase irreversibilitas. Faktor risiko stroke dibagi menjadi dua yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi terdiri dari faktor keturunan, usia, ras, dan jenis kelamin. Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi yaitu hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes mellitus dan obesitas. Identifikasi suatu faktor risiko stroke sangat penting untuk mengendalikan prevalensi stroke di suatu negara. Dampak buruk penyakit stroke dapat diminimalisir jika serangan stroke dikenali dan mendapatkan pertolongan segera. Pasien yang terkena stroke sangat butuh penanganan tepat sesegera mungkin. Penanganan tepat dari tenaga medis dalam jangka waktu antara 3 hingga 4,5 jam dari gejala awal diharapkan dapat mengurangi risiko kematian dan kecacatan permanen (Sadeq et al., 2022).

Hipertensi dan dislipidemia berkontribusi pada aterosklerosis dan penyumbatan arteri, sementara diabetes menyebabkan kerusakan vaskular melalui mekanisme inflamasi dan oksidatif (Ramroodi et al., 2021). Merokok meningkatkan risiko trombosis dengan mengubah fungsi endotel dan agregasi platelet. Fibrilasi atrium dan penyakit arteri koroner juga meningkatkan risiko stroke melalui mekanisme pembentukan bekuan darah dan aterosklerosis sistemik (Sadeq et al., 2022). Riwayat stroke sebelumnya merupakan prediktor kuat untuk kejadian stroke berulang (Albitar et al., 2020).

Hipertensi merupakan faktor risiko utama untuk stroke iskemik, yang merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan hipertensi memiliki peningkatan variabilitas tekanan darah/*blood pressure volume (BPV)* yang berhubungan erat dengan kejadian dan prognosis stroke iskemik (Yan et al., 2023). Hipertensi secara signifikan meningkatkan risiko stroke iskemik, terutama ketika dikombinasikan dengan faktor risiko lain seperti diabetes dan fibrilasi atrium (Affiati et al., 2023). Selain itu, peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik yang tidak terkontrol secara konsisten telah dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke iskemik pada populasi umum, menekankan pentingnya kontrol tekanan darah yang baik untuk pencegahan stroke (Wang et al., 2020).

Hipertensi juga memainkan peran kunci dalam pemulihan pasca-stroke, dimana variabilitas tekanan darah yang tinggi berhubungan dengan hasil fungsional yang buruk pada pasien stroke iskemik akut (Ningning et al., 2022). Secara keseluruhan, hipertensi tetap menjadi target utama dalam strategi pencegahan stroke iskemik,

dengan pengelolaan tekanan darah yang efektif menjadi kunci untuk mengurangi risiko kejadian pertama dan berulang pada stroke iskemik (Yan et al., 2023).

Stroke iskemik secara anatomis dibedakan menjadi infark lakunar, kortikal, dan subkortikal besar. Infark lakunar terjadi pada otak bagian dalam disebabkan oleh oklusi pada *end-artery perforata*. Stroke yang terjadi pada pembuluh darah kecil, atau infark lakunar, biasanya disebabkan oleh hipertensi kronis yang tidak terkontrol. Hal ini mengakibatkan terjadinya lipohyalinosis dan arteriolosklerosis pada entitas patologis. Stroke jenis ini cenderung terjadi pada bagian-bagian otak seperti ganglia basalis, kapsula interna, thalamus, dan pons (Tadi P & Lui F, 2022).

Hipertensi adalah faktor risiko paling penting dalam semua stroke. Secara umum, diperkirakan bahwa tekanan darah tinggi sangat terkait dengan infark lakunar pada khususnya, tetapi penelitian yang lebih baru menunjukkan bahwa faktor risiko stroke lakunar tidak berbeda dengan subtipe stroke lainnya. Hipertensi pada stroke akut dapat menjadi penanda keparahan stroke dan juga merupakan respon fisiologis untuk mempertahankan perfusi pada penumbra iskemik. Pada 75-80% pasien stroke akut, tekanan darah meningkat sementara dengan penurunan spontan dalam beberapa hari berikutnya. Mekanisme yang tepat dibalik hal ini masih belum jelas. Autoregulasi otak yang terganggu, kompresi daerah otak yang mengatur sistem saraf otonom, rasa sakit, reaksi simpatik akut terhadap ketegangan dan kecemasan penyakit kritis dan rawat inap adalah mekanisme yang mungkin terjadi (Altmann et al., 2015).

Penelitian Altmann et al. (2015) menganalisis perbedaan tekanan darah antara pasien infark lakunar dan non-lakunar, serta dampak hipertensi sebagai faktor risiko yang mungkin bervariasi. Tujuan studi pada penelitian tersebut adalah untuk menyelidiki tekanan darah pada pasien dengan sindrom lakunar namun dengan subtipe anatomi stroke yang berbeda, untuk mengeksplorasi dampak subtipe pada tekanan darah, dan untuk mengidentifikasi faktor risiko stroke yang terkait dengan hipertensi. Penelitian tersebut melibatkan 113 pasien dengan 75% mengalami infark lakunar dan 25% non-lakunar. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien dengan infark lakunar memiliki tekanan darah yang lebih tinggi pada hari ke-3 dibandingkan dengan pasien non-lakunar, meskipun tidak ada perbedaan signifikan dalam keparahan klinis antara kedua kelompok. Studi ini juga menemukan bahwa infark lakunar mungkin secara independen terkait dengan tekanan darah yang lebih tinggi dibandingkan dengan infark non-lakunar dengan keparahan klinis yang sama. Temuan ini menyoroti pentingnya penelitian lebih lanjut mengenai tekanan darah dalam subkelompok etiologi stroke yang berbeda untuk membedakan pengobatan yang sesuai. Penelitian lanjutan harus mempertimbangkan subtipe stroke serta keparahan dan usia pasien untuk memahami lebih lanjut pola perubahan tekanan darah pada stroke (Altmann et al., 2015).

Beberapa penelitian telah berfokus pada hubungan antara subtipe anatomi stroke yang berbeda dan pola perubahan tekanan darah yang berbeda pada stroke akut. Beberapa publikasi telah melaporkan bahwa tekanan darah pada pasien stroke lakunar tampak lebih tinggi sejak hari ke-1 dibandingkan pasien stroke non-lakunar (Guo et al., 2014). Dalam penelitian ini, variasi tekanan darah spontan pada stroke

akut berbeda menurut subtype, dengan penurunan yang lebih ringan pada stroke kardioemboli dibandingkan dengan stroke aterosklerosis pembuluh darah kecil dan stroke aterosklerosis pembuluh darah besar. Tekanan darah sebanding dengan tingkat keparahan klinis stroke pada saat serangan, yang dapat dijelaskan bahwa iskemia serebral dapat memicu respons fisiologis yang menyebabkan tekanan darah yang lebih tinggi (Wajngarten and Silva, 2019). Namun, tidak semua penelitian sepakat bahwa *blood pressure variability* (BPV) secara spesifik mempengaruhi stroke lakunar. Misalnya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa hubungan antara BPV dan hasil klinis lebih relevan untuk subtype stroke lain seperti stroke kardioembolik atau stroke yang terkait dengan aterosklerosis arteri besar (L. Wang et al., 2023).

Variabilitas tekanan darah atau *blood pressure variability* (BPV) merupakan fluktuasi tekanan darah jangka pendek atau jangka panjang. Fluktuasi jangka pendek disebabkan oleh berbagai faktor, antara lain fungsi saraf otonom, refleksi kardiopulmonar, pernafasan tidak normal, terapi anti hipertensi, posisi tubuh, perilaku, suhu tubuh, peradangan, nyeri dan faktor emosional, yang kesemuanya berhubungan erat dengan pasien stroke akut. Peningkatan BPV pada pasien stroke akut diperkirakan berdampak negatif pada cedera otak, dimana iskemia akut mengganggu autoregulasi serebrovaskular dan mengganggu sawar darah otak (*Blood Brain Barrier/BBB*). Peningkatan tekanan darah yang berulang dapat menyebabkan transformasi hemoragik, namun penurunan tekanan darah yang berulang dapat memperburuk iskemia. Penelitian observasional menunjukkan bahwa BPV pada pasien stroke akut merupakan prediktor independen terhadap luaran jangka pendek dan jangka panjang (Todo Kenichi, 2024).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara variabilitas tekanan darah dan kejadian stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar, serta menentukan *cut-off* tekanan darah yang signifikan dalam memprediksi kejadian tersebut. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti yang lebih jelas tentang peran variabilitas tekanan darah sebagai prediktor luaran klinis pada stroke iskemik akut, baik tipe lakunar maupun non-lakunar, serta membantu dalam pengembangan pedoman klinis yang lebih baik untuk pengelolaan tekanan darah pada pasien stroke iskemik.

### **1.1.1 Patofisiologi Stroke Iskemik**

Stroke iskemik dapat disebabkan oleh 3 mekanisme yaitu trombosis, emboli dan penurunan perfusi. Pada trombosis, proses obstruksi mencegah aliran darah ke otak. Faktor risiko paling umum yaitu terbentuknya plak aterosklerosis pada pembuluh darah besar, faktor lainnya termasuk vaskulitis dan diseksi arteri. Plak aterosklerosis terbentuk dari kelebihan jaringan fibrosa dan otot di sub intima serta penumpukan sel-sel lemak. Selanjutnya plak akan menjadi faktor risiko terjadinya agregasi platelet dan deposit fibrin, trombin, dan bekuan darah sehingga terbentuk trombus. Trombus terbagi 2 yaitu trombus arteri (terbentuk ketika ruptur plak aterosklerosis yang menyebabkan terpajannya sel subendotel dan materi prokoagulan dalam plak

dengan darah yang memicu aktivasi dan agregasi platelet) dan trombus vena berkaitan dengan hiperkoagulabilitas plasma (Hui et al. 2024).

Emboli merupakan material yang dapat menyumbat pembuluh darah dan berasal dari sumber lainnya. Emboli terdiri atas campuran trombosit dan plak terfragmentasi yang berasal dari pembuluh darah yang lebih proksimal letaknya seperti aorta, arteri vertebralis, dan arteri karotis. Sumbatan oleh emboli dapat bersifat sementara atau intermitten. Peristiwa emboli terjadi ketika bekuan darah berasal dari lokasi lain di tubuh. Sumber bekuan darah lainnya adalah katup atau ruang jantung, seperti saat bekuan terbentuk di atrium pada fibrilasi atrium dan kemudian masuk ke sirkulasi arteri. Sumber yang lebih jarang meliputi emboli vena, septik, udara, atau lemak (Juli et al., 2022, Hui et al., 2024).

Kegagalan pompa jantung oleh infark miokard/aritmia dan hipotensi sistemik dapat menyebabkan hipoperfusi sehingga menurunkan perfusi ke sel-sel otak secara difus dan bilateral. Dalam kondisi normal, perfusi serebral sekitar 50 mL/100 g/menit. Sel-sel otak mulai mati ketika perfusi menurun hingga di bawah 30%, yaitu kurang dari 15 mL/100 g/menit. Jika berlangsung lama maka akan tercipta kerusakan otak yang permanen/infark. Di sekitar infark, ada area yang hanya mengalami gangguan metabolisme dan hipoperfusi yang bersifat sementara yang disebut sebagai area penumbra. Area penumbra dapat dipertahankan melalui sirkulasi kolateral. Area ini yang masih dapat diselamatkan dan harus mendapatkan reperfusi segera untuk mencegah kerusakan yang lebih luas agar tidak terjadi kecacatan hingga kematian (Hui et al., 2024).

Stroke iskemik terjadi secara mendadak dalam hitungan menit setelah pasokan darah ke jaringan otak terganggu akibat kurangnya suplai darah ke otak, baik oleh bekuan darah yang terbentuk akibat fibrilasi atrium atau trombus yang terbentuk pada endapan lemak yang dikenal sebagai plak aterosklerotik. Area otak yang terkena sering disebut sebagai core iskemik. Dalam hal ini, sebagian besar sel mengalami kematian permanen sebelum efek agen neuroprotektif dapat bekerja. Di sekitar core iskemik terdapat area sel yang dapat diselamatkan yang dikenal sebagai penumbra iskemik, yang sering menjadi target intervensi terapeutik. Interaksi antara mekanisme molekuler dan seluler yang kompleks menghasilkan beberapa manifestasi fenotipik seperti hemiplegia, paraplegia, disartria, dan paresis. Manifestasi lain mungkin terjadi tergantung pada area otak yang pasokan darahnya terhambat. Mirip dengan banyak kondisi neurodegeneratif lainnya, stroke iskemik ditandai oleh berbagai perubahan dalam core iskemik yang terkena dan penumbra di sekitarnya. Perubahan makroskopis dan mikroskopis ini biasanya dikategorikan dalam lima istilah utama: Neuroinflamasi, Eksitotoksisitas, Stres oksidatif, Apoptosis, dan Autofagi. Kematian sel pada stroke iskemik terjadi karena interaksi kompleks antara serangkaian peristiwa patologis yang independen namun saling memperkuat (Salaudeen et al., 2024).

#### 1.1.1.1 Eksitotoksisitas

Pasokan darah yang kontinu sangat penting bagi otak karena otak selalu membutuhkan oksigen dan nutrisi untuk berfungsi dengan baik. Ketika arteri serebral utama tersumbat, pasokan darah ke area otak yang terkena berkurang,

menyebabkan gangguan energi akibat hipoksia dan iskemia yang menghambat produksi ATP. Hal ini mengganggu gradien ion dari saluran ion seperti kalsium ATPase, pertukaran natrium/kalsium, dan natrium/kalium ATPase pada membran plasma dan organel neuron. Akibatnya, kalsium berlebih masuk ke dalam neuron, mengaktifkan enzim yang bergantung pada ion kalsium, dan menyebabkan pelepasan glutamat berlebih serta penurunan pengambilannya kembali. Rangkaian peristiwa ini menyebabkan eksitotoksisitas akibat stimulasi berlebihan *reseptor N-methyl-D-Aspartate (NMDAR)* pada membran neuron pasca-sinaptik, yang menghasilkan *reactive oxygen species (ROS)* dan stres oksidatif, sehingga mengganggu fungsi mitokondria dan menyebabkan kematian neuron. Aktivasi berlebihan reseptor NMDA juga mengganggu plastisitas neuronal, mempengaruhi penuaan, memori, dan pembelajaran, yang menyebabkan penurunan kognitif terkait dengan stroke (Salaudeen et al., 2024).

#### 1.1.1.2 Stres Oksidatif

Ketika aliran darah ke otak terganggu, hal ini menyebabkan gangguan metabolisme energi dan cedera akibat stres oksidatif. Rekanalisasi dan reperfusi setelah obstruksi aliran darah telah terbukti sebagai penyebab cedera yang diinduksi oleh stres oksidatif. Stres oksidatif, yang merupakan mekanisme utama dalam stroke iskemik, mengganggu keseimbangan antara oksidan dan antioksidan, terutama pada sel-sel otak yang kaya akan asam lemak tak jenuh ganda. Faktor-faktor seperti rendahnya kadar antioksidan, tingginya kadar pro-oksidan (misalnya, besi), dan meningkatnya metabolisme oksidatif berkontribusi pada kerusakan oksidatif yang semakin parah (Salaudeen et al., 2024).

#### 1.1.1.3 Neuroinflamasi

Neuroinflamasi yang melibatkan beberapa sel imun, seperti sel imun bawaan dan sel imun adaptif, juga memainkan peran penting dalam stroke iskemik (SI). Cedera otak yang mengikuti stroke iskemik mengakibatkan nekrosis dan apoptosis, memicu reaksi inflamasi yang dikendalikan oleh pelepasan ROS, kemokin, dan sitokin. Proses ini dimulai di mikrosirkulasi dan melibatkan beberapa jenis sel, seperti sel imun bawaan (misalnya, mikroglia) dan sel imun adaptif (misalnya, limfosit), yang menyebabkan kematian neuron. Proses neuroinflamasi tergantung pada situasi, periode, dan jalannya cedera neurologis. Mikroglia memainkan peran ganda dalam neuroinflamasi selama fase akut stroke. MicroRNA, seperti miR-203, telah ditemukan dapat mengurangi cedera iskemia-reperfusi serebral dengan menargetkan mikroglia. Selain itu, polarisasi mikroglia, terutama polarisasi M1, telah dikaitkan dengan memperburuk iskemia serebral. Neuroinflamasi yang intens selama fase akut stroke terkait dengan kerusakan sawar darah otak, cedera neuron, dan hasil yang buruk. Kematian neuron adalah penentu utama morbiditas dan mortalitas yang diinduksi SI, dan keberhasilan pengelolaannya ditentukan oleh sejauh mana hal itu dapat dicegah (Salaudeen et al., 2024).

#### 1.1.1.4 Apoptosis

Apoptosis melibatkan serangkaian peristiwa intrinsik dan/atau ekstrinsik yang menyebabkan penyusutan neuron dan kondensasi sitoplasma hingga akhirnya



membran nukleus terpecah membentuk badan apoptotik. Dalam jalur intrinsik, berkurangnya pasokan nutrisi dan oksigen ke sel mengganggu produksi ATP melalui jalur fosforilasi oksidatif glikolitik normal. Akibatnya, jalur anaerob mendominasi, dan ATP yang dihasilkan tidak cukup untuk mempertahankan aktivitas seluler. Ini menyebabkan ketidakseimbangan ion (masuknya  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  dan keluarnya  $\text{K}^+$ ) dan akumulasi ion kalsium dalam sel, yang menyebabkan pelepasan berlebihan neurotransmitter asam amino eksitatori, terutama glutamat, ke ruang ekstraseluler. Proses ini kemudian diikuti oleh rangkaian peristiwa sitotoksik di nukleus dan sitoplasma, termasuk aktivasi kaspain (dimediasi kaspain), produksi ROS (dimediasi spesies oksigen reaktif) dari metabolisme mitokondria, yang menyebabkan kerusakan membran sel, dan pemutusan DNA (peristiwa yang dimediasi kerusakan DNA) (Salaudeen et al., 2024).

Jalur ekstrinsik, yang sering terjadi secara independen atau bersinergi dengan jalur intrinsik, melibatkan aktivitas faktor sinyal inflamasi yang dilepaskan oleh astrosit, mikroglia, dan oligodendrosit akibat kerusakan serebrovaskular. Faktor-faktor sinyal inflamasi ini termasuk berbagai sitokin proinflamasi dan reseptor, termasuk  $\text{TNF-}\alpha/\beta$ , kemokin, interleukin  $1\beta$ , *TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor* (TRAIL-R), dan *Fas ligand* (FasL). Reseptor-reseptor ini pada membran sel neuron memicu peristiwa apoptotik yang melibatkan sinyal yang diinduksi oleh kaspase-8 yang mengaktifkan kaspase-3 atau BID efektor hilir, yang memediasi apoptosis melalui jalur yang bergantung pada mitokondria (Salaudeen et al., 2024).

Selain apoptosis, kematian sel setelah stroke iskemik juga dapat terjadi melalui salah satu dari lima mekanisme berikut: ferroptosis, fagoptosis, parthanatos, piropoptosis, dan nekroptosis. Memahami interaksi rumit dari jalur kematian sel yang berbeda ini dalam konteks stroke iskemik sangat penting untuk mengembangkan intervensi terapeutik yang ditargetkan. Menggabungkan wawasan dari mekanisme-mekanisme ini dapat membuka jalan bagi strategi yang lebih efektif untuk mengurangi kerusakan neuron dan meningkatkan hasil pada pasien stroke iskemik (Salaudeen et al., 2024).

#### 1.1.1.5 Ferroptosis

Ferroptosis adalah bentuk kematian sel yang baru-baru ini didefinisikan dan telah dikaitkan dengan patogenesis stroke iskemik. Ciri utamanya adalah akumulasi peroksida lipid dan ROS yang bergantung pada besi, yang menyebabkan kerusakan oksidatif dan kematian sel. Dalam stroke iskemik, ferroptosis terbukti berkontribusi terhadap kematian neuron dan kerusakan jaringan. Misalnya, tingkat protein tau larut, yang memediasi transportasi besi, menurun di daerah iskemik setelah stroke, menyebabkan akumulasi besi dan kematian neuron. Penghambatan ferroptosis menggunakan inhibitor spesifik telah terbukti melindungi terhadap kerusakan neuron pada model hewan stroke (Kuriakose et al., 2020).

Regulasi metabolisme besi dan peroksidasi lipid adalah faktor kunci dalam perkembangan ferroptosis. Akumulasi besi yang berlebihan dan mekanisme pertahanan antioksidan yang terganggu, seperti penurunan aktivitas *glutathione peroxidase 4* (GPx4), dapat mendorong peroksidasi lipid dan memicu kematian sel ferroptotik. Oleh karena itu, menargetkan jalur metabolisme besi dan peroksidasi lipid

mungkin mewakili strategi terapeutik potensial untuk stroke iskemik (Kuriakose et al., 2020).

#### 1.1.1.6 Necroptosis

Necroptosis adalah bentuk nekrosis yang diatur yang terjadi sebagai respons terhadap berbagai rangsangan, termasuk iskemia dan inflamasi. Ini dimediasi oleh aktivasi *receptor interacting protein kinase 1* (RIPK1) dan RIPK3, yang pada akhirnya mengarah pada fosforilasi dan aktivasi protein seperti *domain mixed lineage kinase domain-like protein* (MLKL). MLKL kemudian berpindah ke membran plasma, mengganggu integritas membran dan menyebabkan kematian sel. Necroptosis telah terbukti berkontribusi terhadap kematian neuron dalam stroke iskemik. Penghambatan necroptosis melalui inhibisi farmakologis dan genetik RIPK1 telah ditemukan dapat mengurangi kerusakan neuron dan meningkatkan hasil fungsional pada model hewan stroke iskemik. Namun, peran pasti necroptosis dalam stroke iskemik masih belum sepenuhnya dipahami, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan kontribusinya yang tepat terhadap patogenesis stroke iskemik. Bukti klinis mengenai efektivitas inhibitor necroptosis untuk stroke iskemik juga terbatas (Kuriakose et al., 2020).

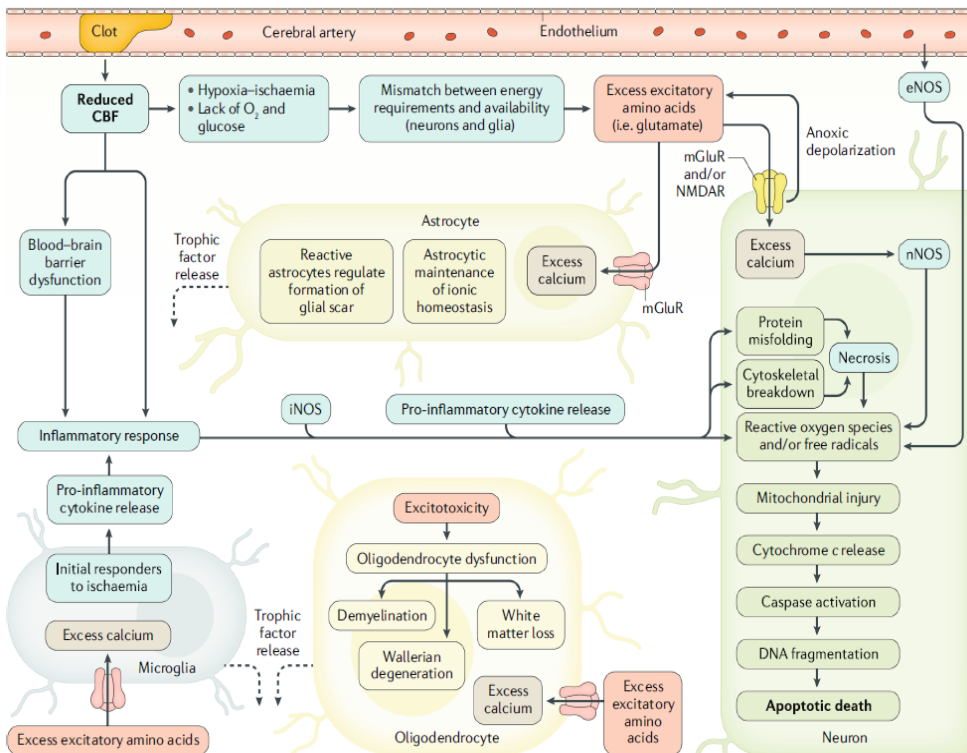
#### 1.1.1.7 Pyroptosis

Ini adalah bentuk kematian sel yang diprogramkan yang terlibat dalam kematian neuron selama stroke iskemik. Pyroptosis dimediasi oleh aktivasi kaspase-1, yang dipicu oleh pembentukan inflamasom sebagai respons terhadap iskemia serebral. Inflamasom adalah kompleks protein multi yang terdiri dari protein sensor NLRP1, NLRP3, dan NLRP4 yang berperan dalam pemrosesan sitokin pro-inflamasi. Selama iskemia serebral, aktivasi inflamasom mengarah pada aktivasi kaspase-1, yang membelah pro-IL-1 $\beta$  dan IL-17 untuk menghasilkan IL-1 $\beta$  dan IL-17, yang keduanya merupakan sitokin pro-inflamasi utama, menyebabkan kematian neuron bersama dengan faktor pro-inflamasi lainnya selama pyroptosis. Oleh karena itu, mekanisme di mana pyroptosis berkontribusi terhadap kematian neuron dalam SI diyakini adalah pelepasan faktor pro-inflamasi dan aktivasi jalur inflamasi, yang menyebabkan neuroinflamasi dan memperburuk kerusakan yang disebabkan oleh iskemia (Kuriakose et al., 2020).

#### 1.1.1.8 Parthanatos

Parthanatos adalah bentuk kematian sel yang diatur yang mungkin merupakan mekanisme kematian neuron dalam stroke iskemik. Ini bergantung pada enzim *poly ADP-ribose polymerase 1* (PARP1) dan diaktifkan oleh kerusakan DNA yang disebabkan oleh stres oksidatif dan kromatinolisis. Berbeda dengan apoptosis, parthanatos tidak menghasilkan pembentukan badan apoptotik dan fragmen DNA kecil, tetapi terjadi tanpa pembengkakan sel dan disertai dengan kerusakan membran plasma. PARP1, yang merupakan protein nukleus yang terkait dengan kromatin, memainkan peran kritis dalam parthanatos dengan mengenali dan memperbaiki patah DNA melalui proses poli (ADP-ribosil)asi yang menggunakan *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD<sup>+</sup>) dan *adenosine triphosphate* (ATP). Parthanatos ditandai dengan penurunan NAD<sup>+</sup> dan inhibisi enzim glikolitik

heksokinase, yang mengarah pada nekrosis, sementara aktivitas PARP1 yang berlebihan dan penurunan  $NAD^+$  lebih lanjut mengganggu proses metabolisme seluler, mempromosikan kematian sel (Web et al., 2022).



**Gambar 1.** Mekanisme Stroke Iskemik (Campbell, 2019)

Oklusi arteri serebral memulai rangkaian respons terjadinya stroke iskemik. Berkurangnya aliran darah otak (ADO) menyebabkan penurunan ketersediaan glukosa dan oksigen serta ketidaksesuaian antara kebutuhan energi dan ketersediaannya di neuron, glia, dan sel endotel. Depolarisasi anoksik dan berkurangnya aktivitas reuptake glutamat menyebabkan peningkatan kadar glutamat ekstraseluler. Hal ini menyebabkan masuknya kalsium ke neuron (melalui reseptor *N-methyl-d-aspartate NMDA*) atau NMDAR dan pelepasan kalsium dari penyimpanan intraseluler di neuron dan glia (*mediated via metabotropic glutamate receptors* (mGluRs)). Disfungsi penghalang darah-otak dan pelepasan molekul sinyal (misalnya, sitokin) dari astrosit, mikroglia, dan oligodendrosit menyebabkan respons inflamasi. Pada neuron, efek kumulatifnya adalah kematian sel yang dimediasi melalui jalur yang berbeda, termasuk nekrosis dan apoptosis (Campbell, 2019).

### 1.1.2 Regulasi Tekanan Darah dan Faktor Risiko Stroke

Variabilitas *blood pressure volume* (BPV) adalah perubahan dalam tekanan darah yang terjadi dari waktu ke waktu dan telah diidentifikasi sebagai faktor risiko signifikan untuk stroke iskemik. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan hipertensi memiliki BPV yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki tekanan darah normal, dan peningkatan BPV ini berhubungan dengan risiko

stroke iskemik yang lebih tinggi serta prognosis yang lebih buruk setelah infark (Kowalczyk & Gasecki, 2020; Yan et al., 2023).

Selama kondisi stroke iskemik akut, proses autoregulasi pembuluh darah otak menjadi terganggu akibat penurunan tekanan perfusi yang melebihi kapasitas kompensasi dan tolerabilitas otak. Sintesis protein terhambat ketika aliran darah otak turun di bawah 50 mL/100 g/menit. Pada 35 mL/100 g/menit, sintesis protein berhenti sepenuhnya, sementara terjadi peningkatan sementara dalam penggunaan glukosa. Ketika aliran darah otak menurun hingga 25 mL/100 g/menit, pemanfaatan glukosa berkurang secara signifikan, memicu glikolisis anaerobik yang menyebabkan asidosis jaringan akibat akumulasi asam laktat. Kegagalan listrik neuron terjadi pada aliran darah otak 16 hingga 18 mL/100 g/menit, diikuti oleh kegagalan homeostasis ion membran pada 10 hingga 12 mL/100 g/menit. Ambang batas ini umumnya menandai awal terjadinya infark (Hui et al., 2024, Salaudeen et al., 2024).

Sementara pada pasien hipertensi, autoregulasi beradaptasi terhadap tekanan arteri yang lebih tinggi. Menurunkan tekanan darah ke tingkat yang normal pada pasien dengan kondisi ini dapat memperburuk disfungsi autoregulasi selama stroke dan menginduksi penurunan aliran darah otak (Hui et al., 2024).

Menjaga tekanan darah pada fase akut stroke iskemik adalah masalah penting dalam perawatan stroke, dengan tekanan darah tinggi yang terjadi pada 70% pasien. Keputusan umum diambil berkaitan dengan pasien yang membutuhkan reperfusi. Pedoman merekomendasikan agar tekanan darah tinggi yang melebihi 185/110 mmHg diturunkan sebelum trombolisis, tetapi tanpa menentukan obat apa yang digunakan dan target tekanan darah yang harus diturunkan (Bath et al., 2022).

Pada pasien yang tidak menerima trombolitik IV atau terapi rekanalisasi intra-arteri, *American Heart Association* (AHA) merekomendasikan untuk tidak memberikan terapi antihipertensi kecuali jika SBP > 220 mmHg atau DBP > 120 mmHg. Pedoman AHA juga menyatakan bahwa menurunkan tekanan darah sebesar 15% selama 24 jam pertama setelah serangan stroke adalah hal yang wajar (bukti untuk rekomendasi ini akan dijelaskan di bagian selanjutnya). Target tekanan darah yang lebih rendah sering dimulai jika ada bukti kerusakan organ akhir akibat peningkatan tekanan darah atau jika tekanan yang meningkat dianggap memperburuk kondisi komorbiditas (Powers et al., 2019).

Wu et al., menjelaskan dalam penelitiannya bahwa BPV yang tinggi selama 48 jam pertama setelah masuk rumah sakit dikaitkan dengan hematoma parenkim dalam Waktu 72 jam setelah masuk rumah sakit pada pasien stroke iskemik akut dengan atrial fibrilasi. Dalam *European Cooperative Acute Stroke Study II* (ECASS-II), dimana pasien diacak untuk menerima rt-PA atau plasebo, BP tinggi dalam 24 jam pertama secara independent dikaitkan dengan transformasi hemoragik dalam 7 hari pertama pada pasien yang diobati dengan rt-PA. Ko et al. menunjukkan bahwa BPV yang tinggi dalam 72 jam pertama secara independent berhubungan dengan transformasi hemoragik dalam 14 hari pertama pada pasien dengan penyakit stroke iskemik akut diobati dengan atau rt-PA. Liu et al. menunjukkan bahwa BPV yang tinggi dalam 24 jam pertama, terutama dalam 6 jam pertama, secara independent

berhubungan dengan transformasi hemoragik dalam 24 jam pertama pada pasien yang diobati dengan rt-PA. Kim et al. menunjukkan bahwa BPV yang tinggi dalam 24 jam pertama setelah terapi rekanalisasi endovaskular berhasil dikaitkan secara independen dengan transformasi hemoragik simptomatik dalam 1 hari setelah terapi endovaskular. BPV yang tinggi pada stroke iskemik akut juga berhubungan dengan *early neurological deterioration* (END) tanpa transformasi hemoragik. Chung et al. menunjukkan bahwa BPV yang tinggi dalam 72 jam pertama secara independen berhubungan dengan END dalam 72 jam pertama pada pasien dengan stroke iskemik akut. Duan et al. juga menunjukkan bahwa BPV yang tinggi dalam 72 jam pertama secara independen dikaitkan dengan END dalam 72 jam pertama pada pasien dengan infark subkortikal kecil tunggal (Todo Kenichi, 2024).

Hipertensi merupakan istilah yang menggambarkan tekanan darah yang lebih tinggi dari nilai normal. Menurut *American Heart Association* 2020, definisi tekanan darah yang normal adalah tekanan darah sistolik kurang dari 120 mmHg dan tekanan darah diastolik kurang dari 80 mmHg. Terminologi tekanan darah meningkat (*elevated*) adalah bila tekanan darah sistolik antara 120–129 mmHg dan tekanan darah diastolik kurang dari 80 mmHg. Sementara itu, hipertensi derajat 1 adalah bila tekanan darah sistolik antara 130-139 mmHg atau tekanan diastolik 80–89 mmHg. Hipertensi derajat 2 adalah tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg atau tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg. Krisis hipertensi merupakan terminologi yang menunjukkan tekanan darah sistolik lebih dari 180 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik lebih dari 120 mmHg (Unger et al., 2020).

**Tabel 1.** Klasifikasi tekanan darah menurut *American Heart Association* (Unger et al., 2020)

Kategori Tekanan Darah	Tekanan Sistolik (mmHg)	dan/atau	Tekanan Diastolik (mmHg)
Normal	Kurang dari 120	dan	Kurang dari 80
Meningkat	120 – 129	dan	Kurang dari 80
Hipertensi Derajat 1	130 – 139	atau	80 – 89
Hipertensi Derajat 2	140 atau lebih	atau	90 atau lebih
Krisis Hipertensi	Lebih dari 180	dan/atau	Lebih dari 120

Secara normal, rata-rata aliran darah otak/ADO (*Cerebral blood Flow/CBF*), pada orang dewasa adalah sekitar 50–55 ml/100g/menit. Selama iskemia otak, penurunan ADO yang kritis menyebabkan pengiriman oksigen dan glukosa yang tidak memadai, memicu evolusi proses patofisiologi stroke. Secara umum, patofisiologi stroke iskemik dapat dikatakan terjadi dalam dua tahap: pada ADO sekitar  $14 \pm 2$  ml/100

g/menit, elektroensefalogram menjadi isoelectric atau respons yang dipicu menjadi abnormal, ini adalah daerah jaringan yang fungsinya terganggu tetapi secara struktural utuh, yang disebut penumbra iskemik dan kerusakan otak di sini bersifat reversibel; ketika ADO berkurang menjadi sekitar 6 ml/100 g/menit, kerusakan otak menjadi tidak dapat dipulihkan dan menghasilkan infark otak, yang disebut cor iskemik. Dalam hal ini, penyelamatan penumbra iskemik adalah sasaran klinis untuk terapi stroke akut (Guo, Y. et al., 2014).

Hipertensi secara signifikan meningkatkan risiko stroke iskemik melalui beberapa mekanisme fisiologis. Salah satu studi menunjukkan bahwa BPV, terutama dalam fase subakut stroke iskemik, dapat meningkatkan risiko kejadian vaskular mayor dalam satu tahun setelah stroke. Hipertensi tidak hanya mempengaruhi risiko awal terjadinya stroke, tetapi juga berperan dalam risiko stroke berulang. Penelitian lainnya menemukan bahwa variasi tekanan darah selama fase akut stroke iskemik dapat berkontribusi terhadap hasil fungsional yang buruk (Ningning et al., 2022).

Perubahan tekanan darah yang mendadak dan tidak terkontrol selama stroke iskemik akut mencerminkan berbagai mekanisme yang berbeda, baik yang terkait dengan stroke maupun epifenomena non-spesifik. Meskipun penelitian observasional menunjukkan bahwa variasi tekanan darah yang ekstrem berhubungan dengan hasil yang lebih buruk, pengelolaan tekanan darah yang optimal setelah stroke iskemik tetap menjadi tantangan (Gasecki et al., 2020). Mengingat pentingnya BPV dalam prognosis stroke iskemik, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi strategi terapeutik yang dapat meminimalkan BPV dalam pengelolaan stroke iskemik (Thatikonda et al., 2020).

Secara keseluruhan, regulasi tekanan darah memainkan peran penting dalam pencegahan dan pengelolaan stroke iskemik. Penelitian telah menunjukkan bahwa BPV yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko stroke iskemik dan hasil yang lebih buruk setelah stroke. Oleh karena itu, pengelolaan tekanan darah yang baik, termasuk pengendalian BPV, sangat penting untuk mengurangi risiko stroke iskemik dan meningkatkan hasil fungsional pasien. Upaya pencegahan harus fokus pada pengendalian tekanan darah yang stabil dan meminimalkan variasi tekanan darah untuk mengurangi beban penyakit global stroke iskemik (Fan et al., 2023).

Hipertensi merupakan faktor risiko utama stroke, tetapi mungkin lebih penting pada stroke lakunar daripada subkelompok lainnya. Tekanan darah tinggi yang berkelanjutan dapat menjadi indikasi hipertensi kronis yang tidak diobati. Pengaruh subtipe stroke yang berbeda pada pola tekanan darah belum dieksplorasi dalam studi observasional atau dalam studi acak terapi penurunan tekanan darah pada stroke akut. Studi terbaru tentang autoregulasi serebral dinamis telah menunjukkan gangguan bilateral (yaitu gangguan autoregulasi pada kedua hemisfer otak) pada pasien dengan infark lakunar, yang menunjukkan patologi kronis pada pembuluh darah kecil. Hipertensi dan regulasi tekanan darah merupakan faktor risiko utama untuk stroke iskemik akut tipe lakunar. Beberapa studi menunjukkan bahwa variasi tekanan darah, baik sistolik maupun diastolik, berhubungan dengan hasil fungsional yang buruk pada pasien stroke iskemik akut (Ningning et al., 2022).

Penelitian juga menemukan bahwa hipertensi meningkatkan risiko stroke berulang pada pasien muda. Selain itu, hipertensi resisten berhubungan dengan kejadian stroke yang lebih tinggi pada penyintas stroke (Sarfo et al., 2020). Variasi tekanan darah harian juga dikaitkan dengan hasil neurologis yang buruk setelah stroke iskemik akut (Yang et al., 2020). Penelitian di Taiwan menunjukkan hipertensi sebagai faktor risiko utama untuk stroke lakunar dibandingkan subtipe stroke lainnya (Tsai et al., 2021). Hipertensi dengan variasi tekanan darah yang tidak stabil meningkatkan risiko stroke iskemik pada pasien hipertensi (Wang C et al., 2020).

Perubahan tekanan darah dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk peningkatan dorongan simpatik, penurunan refleksi arteri dan kardiopulmoner, penurunan kepatuhan arteri, faktor humoral, viskositas darah, dan faktor emosional. Hu et al. mengemukakan hipotesis bahwa disfungsi otonom pada pasien stroke iskemik akut mungkin memiliki efek yang tidak menguntungkan pada hasil melalui cedera otak sekunder yang disebabkan oleh hipoperfusi serebral, gangguan autoregulasi otak, dan komplikasi kardiovaskular. Kondisi-kondisi ini dapat memperburuk iskemia serebral atau menghambat pemulihan, yang mengarah pada hasil fungsional yang buruk setelah stroke iskemik akut (Hu et al., 2023).

Diabetes mellitus (DM) secara signifikan meningkatkan risiko stroke iskemik, terutama stroke lakunar. Penelitian menunjukkan bahwa aterosklerosis, yang umum terjadi pada pasien diabetes, memperburuk keparahan kondisi vaskular. Pasien diabetes memiliki prevalensi aterosklerosis yang lebih tinggi pada pembuluh ekstrakranial, yang menyebabkan peningkatan risiko stroke lakunar dibandingkan dengan pasien non-diabetes (Wei et al., 2019). Selain itu, studi menunjukkan bahwa diabetes adalah faktor risiko signifikan untuk stroke iskemik pada pasien, baik dengan atau tanpa penyakit arteri koroner/*coronary artery disease* (CAD), menunjukkan bahwa DM secara independen meningkatkan risiko stroke (Olesen et al., 2019). Lebih lanjut, pasien diabetes biasanya memiliki berbagai komorbiditas vaskular, termasuk hipertensi dan dislipidemia, yang turut berkontribusi pada insiden stroke lakunar (Homoud et al., 2020).

Inflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis stroke iskemik pada pasien diabetes. Resolusi inflamasi yang terganggu pada individu diabetes dengan stroke iskemik akut merupakan faktor kritis, dengan bukti menunjukkan tingkat *specialized pro-resolving mediator* (SPMs) yang berkurang pada pasien ini (Tang et al., 2021). Komposisi trombus pada pasien diabetes berbeda, ditandai dengan lebih banyak fibrin dan lebih sedikit sel darah merah, yang dapat mempengaruhi keparahan dan hasil stroke (Ye et al., 2020). Selain itu, kontrol glikemik yang buruk dikaitkan dengan hasil stroke yang lebih parah, menekankan pentingnya pengelolaan kadar gula darah pada pasien stroke diabetes (Lee K et al., 2018).

Dislipidemia adalah faktor risiko utama untuk stroke iskemik lakunar. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes lebih sering mengalami dislipidemia dan stroke lakunar dibandingkan dengan pasien non-diabetes (Zafar, 2017). Selain itu, prevalensi dislipidemia dan obesitas sentral sangat tinggi pada pasien dengan stroke iskemik akut, dengan abnormalitas lipid paling umum berupa kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) yang tinggi (Gajurel et al., 2023). Dislipidemia juga

ditemukan pada sekitar 46% pasien stroke iskemik non-kardioembolik di pusat perawatan tersier di Nepal, dengan trigliserida tinggi dan kolesterol total tinggi menjadi temuan yang umum (Gajurel et al., 2023). Lebih lanjut, studi menunjukkan bahwa 80% pasien stroke iskemik di rumah sakit tersier memiliki dislipidemia (Baral et al., 2022).

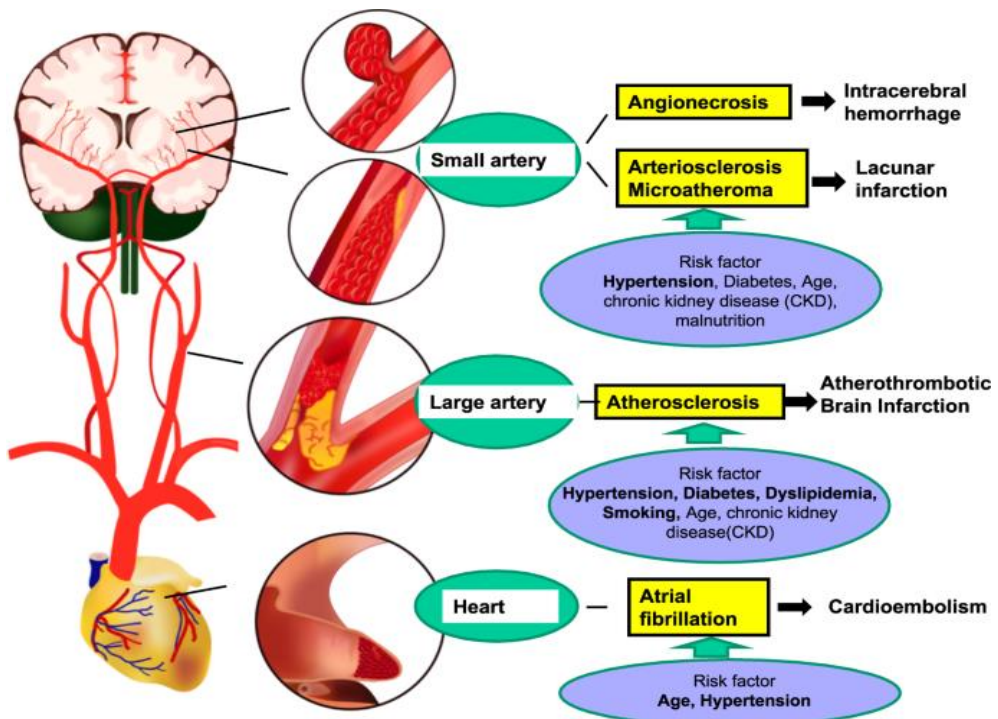
Obesitas secara signifikan meningkatkan risiko stroke iskemik lakunar. Penelitian menunjukkan bahwa pasien obesitas memiliki prevalensi yang lebih tinggi terhadap berbagai faktor risiko vaskular yang berkontribusi pada stroke. Studi menunjukkan bahwa obesitas merupakan faktor risiko utama untuk stroke iskemik pertama dan berulang (Gajurel et al., 2023). Selain itu, penelitian di Korea menunjukkan bahwa individu obes tanpa kelainan metabolik tidak memiliki peningkatan risiko stroke iskemik dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal yang sehat secara metabolik (Lee HJ et al., 2018). Namun, obesitas yang disertai kelainan metabolik secara signifikan meningkatkan risiko stroke iskemik.

Fibrilasi atrium (FA) merupakan faktor risiko utama untuk stroke iskemik, termasuk stroke lakunar. Penelitian menunjukkan bahwa subklinis AF (SCAF) meningkatkan risiko stroke sebesar 2,5 kali lipat, meskipun FA sering kali bertindak sebagai penanda risiko daripada penyebab langsung stroke. Faktor risiko klasik untuk pengembangan FA, seperti usia lanjut, hipertensi, diabetes mellitus, dan penyakit jantung koroner, juga meningkatkan risiko stroke iskemik. Selain itu, studi menunjukkan bahwa sindrom stroke lakunar dapat dipicu oleh infark non-lakunar yang diprediksi oleh keberadaan FA (Giacomozzi et al., 2019).

Pada studi penelitian menemukan bahwa prevalensi stroke lakunar meningkat pada usia sebelum 60 tahun dan menurun setelah 69 tahun pada orang tua. Dari penelitian ini hasil yang sama juga ditemukan pada laki-laki dan perempuan (Cai Z et al., 2019). Pada penelitian terbaru menunjukkan bahwa usia dapat menjadi prediktor memburuknya defisit neurologis pada pasien stroke iskemik, dengan mereka yang berusia di atas 45 tahun memiliki risiko lebih tinggi (Indria MD et al., 2024).

Sebuah studi prospektif menunjukkan bahwa kontrol tekanan darah yang tidak stabil pada pasien hipertensi meningkatkan risiko stroke iskemik, terutama pada perempuan (Wang et al., 2020). Namun, pada sebuah studi yang dilakukan di Indonesia menemukan bahwa jenis kelamin laki-laki, bersama dengan faktor risiko lain seperti hipertensi, dislipidemia, dan diabetes, secara signifikan terkait dengan stroke lakunar (Harris et al., 2018). Studi lainnya di sebuah rumah sakit di Amritsar, Punjab, juga menunjukkan bahwa laki-laki memiliki frekuensi lebih tinggi terkena infark lacunar dibandingkan perempuan (Mohan & Singh, 2018). Selain itu, penelitian dari *Framingham Heart Study* menyoroti bahwa laki-laki memiliki prevalensi lebih tinggi terhadap faktor risiko kardiovaskular yang berhubungan dengan stroke lakunar, seperti merokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan. Penelitian Lioutas menunjukkan bahwa laki-laki memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami stroke iskemik lakunar dibandingkan perempuan (Lioutas et al., 2017).





**Gambar 2.** Patofisiologi stroke beserta faktor risikonya (Kitagawa, 2022)

### 1.1.3 Hubungan Tekanan Darah Dan Autoregulasi Otak Pada Pasien Stroke Iskemik Akut

Autoregulasi serebral adalah mekanisme yang menjaga aliran darah otak tetap stabil meskipun terjadi perubahan tekanan darah sistemik. Pada pasien dengan stroke iskemik akut, autoregulasi otak sering kali terganggu, yang dapat mempengaruhi pengelolaan tekanan darah selama fase akut stroke. Autoregulasi serebral melibatkan vasodilatasi dan vasokonstriksi pembuluh darah otak untuk mempertahankan aliran darah otak yang konstan ketika tekanan darah berubah. Pada tekanan darah yang rendah, pembuluh darah otak akan melebar (vasodilatasi) untuk meningkatkan aliran darah. Sebaliknya, pada tekanan darah yang tinggi, pembuluh darah akan menyempit (vasokonstriksi) untuk mengurangi aliran darah dan melindungi jaringan otak dari kerusakan. Pada stroke iskemik akut, terutama pada area yang terkena iskemia, mekanisme autoregulasi sering kali terganggu. Hal ini menyebabkan aliran darah otak menjadi sangat bergantung pada tekanan darah sistemik. Oleh karena itu, baik penurunan maupun peningkatan tekanan darah secara signifikan dapat berbahaya. Penurunan tekanan darah yang terlalu drastis dapat menyebabkan penurunan aliran darah otak di area yang terkena iskemia, memperburuk kondisi iskemia dan memperluas area infark atau kerusakan jaringan (Bath et al., 2022).

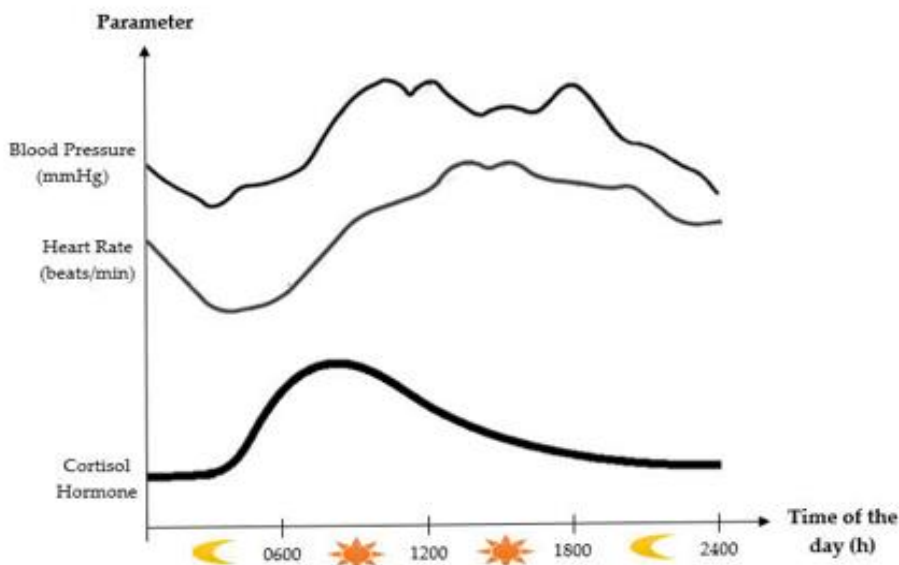
Pasien dengan autoregulasi yang terganggu mungkin tidak dapat menyesuaikan pembuluh darah mereka dengan penurunan tekanan darah, sehingga aliran darah otak menjadi tidak mencukupi. Peningkatan tekanan darah yang berlebihan dapat meningkatkan risiko perdarahan di area yang sudah lemah atau rusak akibat stroke. Tekanan darah yang terlalu tinggi juga dapat meningkatkan edema (pembengkakan) otak dan memperburuk kondisi pasien. Karena pentingnya menjaga aliran darah otak yang adekuat dan menghindari komplikasi akibat tekanan darah yang tidak terkontrol, pengelolaan tekanan darah pada pasien stroke iskemik akut harus hati-hati dan disesuaikan dengan kondisi klinis masing-masing pasien. Pemantauan tekanan darah yang sering dan teratur diperlukan untuk mengidentifikasi perubahan yang signifikan dan menentukan intervensi yang tepat waktu. Target tekanan darah harus diindividualisasikan berdasarkan kondisi pasien, riwayat kesehatan, dan respons terhadap terapi. Penurunan tekanan darah yang moderat dapat dipertimbangkan untuk mengurangi risiko komplikasi tanpa mengurangi aliran darah otak secara berlebihan. Pemilihan obat antihipertensi yang tepat, yang memiliki efek cepat dan dapat dikontrol dengan mudah, sangat penting dalam pengelolaan tekanan darah pada stroke iskemik akut. Obat-obatan yang digunakan harus dipantau dengan cermat untuk menghindari penurunan tekanan darah yang terlalu cepat atau terlalu banyak (Bath et al., 2022).

Hubungan antara tekanan darah dan autoregulasi otak pada pasien dengan stroke iskemik akut sangat kompleks dan kritis. Gangguan autoregulasi dapat membuat aliran darah otak sangat tergantung pada tekanan darah sistemik, sehingga pengelolaan tekanan darah yang hati-hati dan tepat sangat penting untuk menghindari komplikasi dan memperbaiki hasil klinis pasien. Target tekanan darah harus disesuaikan secara individual dan dipantau dengan ketat untuk memastikan aliran darah otak yang optimal dan menghindari risiko tambahan (Bath et al., 2022).

#### **1.1.4 Fluktuasi Tekanan Darah Berdasarkan Irama Sirkadian**

Tekanan darah mengalami perubahan fluktuatif yang berdasarkan irama sirkadian, yakni ritme biologis yang berlangsung selama 24 jam. Ritme ini dipengaruhi oleh siklus tidur dan bangun, aktivitas fisik, dan pola makan. Berikut adalah penjelasan mengenai fluktuasi tekanan darah yang mengikuti irama sirkadian (Li et al., 2018).

Pada pagi hari, tekanan darah cenderung meningkat secara signifikan. Peningkatan ini dimulai beberapa jam sebelum bangun tidur dan mencapai puncaknya pada pagi hari. Peningkatan tekanan darah pagi hari ini dikenal sebagai "*morning surge*" dan dikaitkan dengan aktivasi sistem saraf simpatis, pelepasan hormon stres seperti kortisol, dan peningkatan aktivitas fisik setelah bangun tidur. Peningkatan ini penting untuk mempersiapkan tubuh menghadapi aktivitas harian. Namun, pada beberapa individu, terutama yang memiliki risiko tinggi penyakit kardiovaskular, *morning surge* yang berlebihan dapat meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular seperti serangan jantung dan stroke (Li et al., 2018).



**Gambar 3.** Irama sirkadian tekanan darah, denyut jantung dan hormon kortisol (Mohd Azmi et al., 2021)

Selama siang hari, tekanan darah biasanya stabil pada tingkat yang lebih tinggi dibandingkan dengan malam hari tetapi lebih rendah dari puncak pagi hari. Fluktuasi tekanan darah pada siang hari dipengaruhi oleh aktivitas fisik, stres, dan asupan makanan. Aktivitas fisik yang tinggi atau stres emosional dapat menyebabkan peningkatan sementara tekanan darah. Namun, pada umumnya, tekanan darah siang hari cenderung lebih stabil dibandingkan dengan pagi hari (Faraci et al., 2024).

Pada malam hari, tekanan darah mulai menurun sebagai bagian dari persiapan tubuh untuk tidur. Penurunan tekanan darah malam hari ini disebut "*nocturnal dipping*" dan merupakan bagian dari respon normal tubuh terhadap penurunan aktivitas fisik dan metabolisme selama tidur. Penurunan ini biasanya berkisar antara 10-20% dari tingkat tekanan darah siang hari. Namun, pada beberapa individu, terutama mereka yang menderita hipertensi atau gangguan tidur, penurunan tekanan darah malam hari mungkin tidak terjadi atau terjadi dalam jumlah yang sangat sedikit. Kondisi ini disebut "*non-dipping*" dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular (Li et al., 2018).

#### **1.1.5 Modified Rankin Scale (mRS)**

Skoring mRS merupakan suatu instrumen yang dapat digunakan untuk mengevaluasi derajat disabilitas global pada pasien pasca stroke. Skoring ini digunakan untuk mengevaluasi pemulihan dari stroke. Penilaian mRS dilakukan dengan menanyakan pasien tentang gejala penyakitnya, aktivitas sehari-hari, dan defisit neurologis. Informasi ini digabungkan untuk menentukan tingkat keparahan disabilitas dan fungsional pasien. mRS memiliki 6 tingkat, mulai dari 0 (tanpa gejala) hingga 5 (ketergantungan total). mRS mudah digunakan dan dapat membantu dokter untuk memantau kemajuan pasien dan membuat keputusan pengobatan. Skor penilaian yang paling banyak digunakan di seluruh dunia adalah 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 (Saver et al., 2021).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan signifikan variabilitas tekanan darah antara pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar?
2. Bagaimana hubungan antara variabilitas tekanan darah dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar?
3. Dapatkah variabilitas tekanan darah digunakan sebagai prediktor luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut?

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

1. Terdapat perbedaan signifikan variabilitas tekanan darah antara pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar
2. Variabilitas tekanan darah berhubungan dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut, dimana variabilitas tekanan darah yang lebih rendah berkorelasi dengan luaran klinis yang lebih baik.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengidentifikasi peran variabilitas tekanan darah sebagai prediktor luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar.

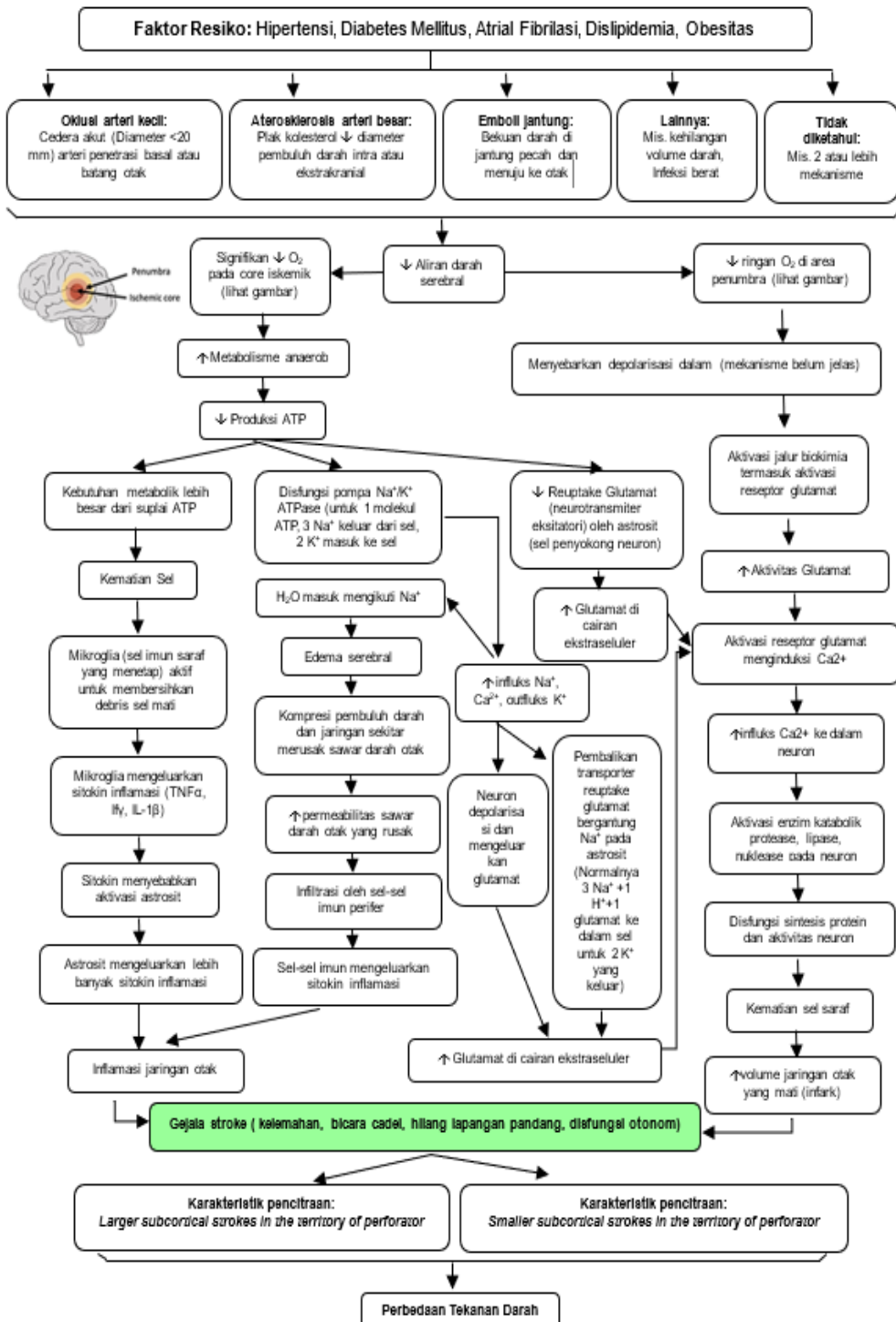
### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur variabilitas tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar maupun non-lakunar
2. Menganalisis perbedaan variabilitas tekanan darah antara pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar
3. Menentukan hubungan antara variabilitas tekanan darah dengan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar.
4. Membandingkan efektivitas variabilitas tekanan darah sebagai prediktor luaran klinis antara pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar.

## **1.5 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep**

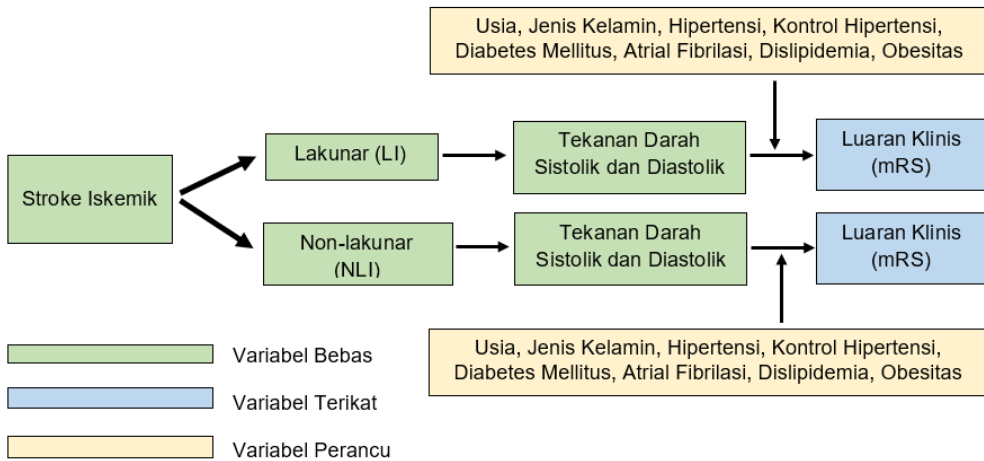
Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori dan kerangka konsep dari penelitian ini:

1.5.1 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

## 1.5.2 Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep

## 1.6 Manfaat Penelitian

### 1.6.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini dapat menambah pemahaman ilmiah mengenai variabilitas tekanan darah pada pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar.
2. Penelitian ini dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pemahaman tentang hubungan antara tekanan darah dengan kejadian stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar.

### 1.6.2 Manfaat Aplikatif

1. Diharapkan dapat meningkatkan kualitas perawatan pasien stroke iskemik dengan menyediakan informasi yang dapat digunakan untuk menyesuaikan pengelolaan tekanan darah berdasarkan tipe stroke.
2. Diharapkan dapat membantu klinisi dalam membuat keputusan yang lebih tepat terkait pengelolaan tekanan darah dan target tatalaksana untuk mengurangi derajat keparahan dan perbaikan luaran klinis pasien stroke iskemik.
3. Diharapkan pemeriksaan tekanan darah dapat dijadikan pemeriksaan rutin dan penting pada pasien stroke iskemik sebagai kontrol guna mencegah kejadian stroke berulang.
4. Mengembangkan pedoman klinis yang lebih spesifik untuk manajemen tekanan darah pada stroke iskemik akut yang bisa diterapkan di fasilitas kesehatan.
5. Meminimalisir komplikasi stroke melalui pendekatan yang lebih terarah dalam mengelola variabilitas tekanan darah.

### **1.6.3 Manfaat Metodologi**

1. Memberikan informasi yang dapat memberdayakan pasien dan masyarakat umum untuk lebih memahami pengaruh tekanan darah sebagai prediktor kejadian stroke iskemik.
2. Menawarkan pendekatan baru dalam penelitian klinis yang dapat diterapkan pada studi lain tentang variabilitas tekanan darah dan luaran klinis.
3. Mengembangkan metode analisis yang komprehensif untuk mengevaluasi hubungan antara variabilitas tekanan darah dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik.
4. Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya terkait variabilitas tekanan darah pada pasien stroke iskemik baik tipe lakunar maupun non-lakunar.

## **BAB II METODOLOGI PENELITIAN**

### **2.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain *cohort prospective*.

### **2.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit pendidikan jejaring pada tahun 2024 hingga jumlah sampel terpenuhi.

### **2.3 Populasi**

#### **2.3.1 Populasi Target**

Populasi penelitian ini adalah semua pasien rawat inap yang didiagnosis stroke iskemik akut di Provinsi Sulawesi Selatan.

#### **2.3.2 Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis stroke iskemik berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, yang berobat dan dirawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring pendidikan selama periode tahun 2024. Data diperoleh melalui pencatatan pada rekam medis dan data primer.

### **2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

#### **2.4.1 Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi penelitian ini:

1. Pasien stroke iskemik serangan pertama
2. Usia 18 tahun hingga 80 tahun
3. Tekanan darah sistolik  $\leq 220$  mmHg dan diastolik  $\leq 120$  mmHg
4. Onset  $< 7$  hari

#### **2.4.2 Kriteria Eksklusi**

Kriteria eksklusi penelitian ini:

1. Pasien dengan diagnosis akhir *Transient Ischemic Attack* (TIA)
2. Pasien transformasi hemoragik dalam 24 jam
3. Pasien stroke iskemik akut dengan tekanan darah sistolik  $\geq 220$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 120$  mmHg yang mendapatkan terapi obat anti hipertensi intravena saat admisi

### **2.5 Besaran sampel**

Sampel penelitian ini adalah pasien dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Estimasi besar sampel minimum yang dibutuhkan pada penelitian ini, digunakan rumus sebagai berikut:.



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

Keterangan:

n= sampel minimal.

Z $\alpha$ = nilai standar alpha (bila alpha 0,05 maka Z $\alpha$ =1,96).

Z $\beta$  = nilai standar beta (bila beta 0,1 maka Z $\beta$ =1,64; bila

0,2=0,84).r= koefisien korelasi minimal yaitu 0,5.

Berdasarkan rumus tersebut, diperoleh besar sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini yaitu 29 orang. Namun, perlu ditambahkan dengan kemungkinan *loss to follow-up* sebesar 10% yaitu totalnya menjadi **32 orang**.

## 2.6 Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian ditentukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

## 2.7 Definisi Operasional

Berikut adalah rincian mengenai definisi operasional yang akan diterapkan dalam penelitian ini:

**Tabel 2.** Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Skala
<b>Variabel Bebas</b>		
Variabilitas tekanan darah sistolik	Tekanan darah sistolik pasien dilakukan pada empat waktu yang berbeda, dimana masing-masing waktu dilakukan pemeriksaan tekanan darah sebanyak dua kali pemeriksaan. Diberikan jeda 15 menit antara pemeriksaan pertama dan kedua. Pengukuran tekanan darah dilakukan pada pagi hari pukul 06.00 WITA, siang hari pukul 12.00 WITA, sore hari pukul 18.00 WITA dan malam hari pukul 24.00 WITA. Pengukuran tekanan darah pada pasien dilakukan selama 3 hari kontinu post admisi.	Numerik Nominal 1. Lebih dari <i>cut-off</i> 2. Kurang dari <i>cut-off</i>

Variabilitas tekanan darah diastolik	Tekanan darah diastolik pasien dilakukan pada empat waktu yang berbeda, dimana masing-masing waktu dilakukan pemeriksaan tekanan darah sebanyak dua kali pemeriksaan. Diberikan jeda 15 menit antara pemeriksaan pertama dan kedua. Pengukuran tekanan darah dilakukan pada pagi hari pukul 06.00 WITA, siang hari pukul 12.00 WITA, sore hari pukul 18.00 WITA dan malam hari pukul 24.00 WITA. Pengukuran tekanan darah pada pasien dilakukan selama 3 hari kontinu post admisi.	Numerik Nominal 1. Lebih dari <i>cut-off</i> 2. Kurang dari <i>cut-off</i>
Stroke iskemik akut	Pasien yang terdiagnosis stroke iskemik pertama kali, onset 1-7 hari, mengalami gejala defisit neurologis fokal atau global yang berkembang secara cepat, berlangsung selama lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab lain yang jelas selain asal vaskular, dengan gejala berupa (1) Kelemahan mendadak atau kelumpuhan (hemiparesis atau hemiplegia) pada satu sisi tubuh, (2) Gangguan bicara mendadak termasuk gangguan bicara (disartria) atau tidak mampu memahami/mengungkapkan kata-kata (afasia), (3) Gangguan penglihatan mendadak, penglihatan kabur atau hilangnya penglihatan di salah satu atau kedua mata (hemianopia), (4) Mati rasa atau kehilangan sensasi mendadak pada wajah, lengan atau kaki terutama di satu sisi tubuh, (5) Kesulitan mendadak dalam berjalan akibat gangguan keseimbangan atau koordinasi (ataksia), (6) Pusing atau vertigo mendadak tanpa penyebab lain, (7) Nyeri kepala mendadak intensitas ringan-sedang, (8) Penurunan	Nominal 1. Lakunar ( <i>small artery occlusion</i> , diameter < 20 mm) 2. Non-lakunar ( <i>large artery atherosclerosis</i> , diameter > 20 mm)

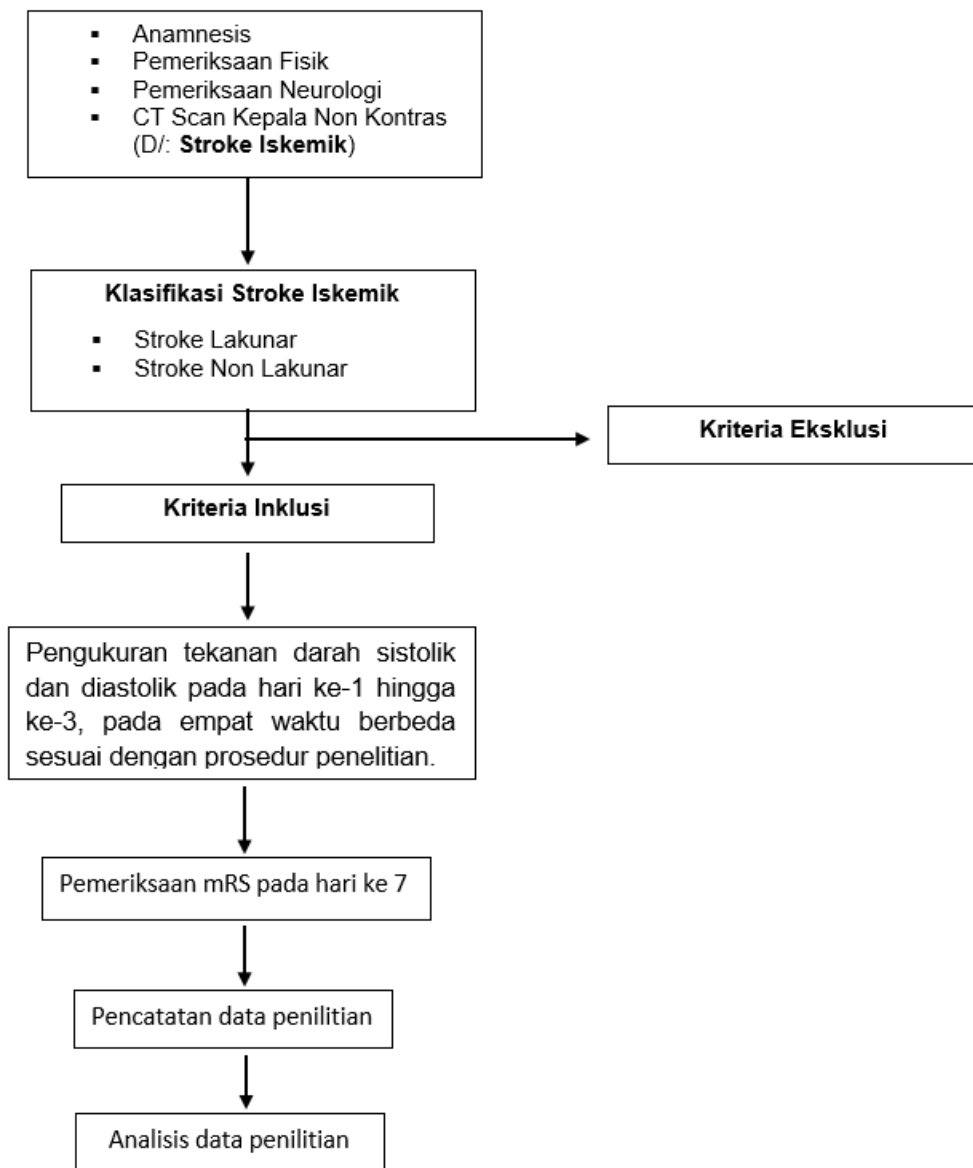
kesadaran atau kebingungan mendadak. Kemudian diagnosa dibuktikan berdasarkan penunjang CT scan kepala/MRI kepala tanpa kontras pada pasien yang dirawat inapikan, mendapat terapi standar stroke dan hidup saat dipulangkan.

<b>Variabel Perancu</b>		
Usia	Usia pasien saat masuk rumah sakit	Nominal 1. $\geq 45$ tahun 2. $< 45$ tahun
Jenis kelamin	Jenis kelamin pasien	Nominal 1. Laki-laki 2. Perempuan
Hipertensi	Status ekanan darah pasien saat masuk rumah sakit	Nominal 1. Hipertensi 2. Tidak hipertensi
Kontrol hipertensi	Kendali tekanan darah pasien dengan atau tanpa obat-obatan antihipertensi	Nominal 1. Terkontrol 2. Tidak terkontrol
Diabetes Mellitus	Pasien memiliki salah satu kriteria berikut; Kadar gula darah sewaktu $\geq 200$ mg/dl Kadar gula darah puasa $\geq 126$ mg/dl Kadar gula darah 2 jam post prandial $\geq 200$ mg/dl atau nilai HbA1c $\geq 6,5$ % atau memiliki riwayat diabetes mellitus berdasarkan anamnesis dan rekam medis.	Nominal 1. Diabetes Mellitus 2. Tidak
Atrial Fibrilasi	Bacaan elektrokardiogram atrial fibrilasi oleh spesialis kardiologi	Nominal 1. Atrial Fibrilasi 2. Tidak
Dislipidemia	Hasil pemeriksaan profil lipid	Nominal 1. Dislipidemia 2. Tidak

Obesitas	Kondisi indeks massa tubuh pasien $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	Nominal 1. Obesitas 2. Tidak
<b>Variabel Terikat</b> <i>Modified Rankin Scale</i> (mRS)	Penilaian luaran klinis pasien stroke	Nominal 1. Baik (0-2) 2. Buruk (3-6)

---

## 2.8 Alur Penelitian



**Gambar 6.** Diagram Alur Penelitian

## 2.9 Cara Kerja Penelitian

1. Mengidentifikasi pasien baru, curiga stroke iskemik akut di IGD RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit pendidikan jejaring Makassar yang dirawatinapkan.
2. Identifikasi pasien berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.
3. Pemeriksaan tekanan darah sistolik dan diastolik pasien dilakukan pada empat waktu yang berbeda, dimana masing-masing waktu dilakukan pemeriksaan tekanan darah sebanyak dua kali pemeriksaan. Diberikan jeda 15 menit antara pemeriksaan pertama dan kedua. Pengukuran tekanan darah dilakukan pada pagi hari pukul 06.00 WITA, siang hari pukul 12.00 WITA, sore hari pukul 18.00 WITA dan malam hari pukul 24.00 WITA. Pengukuran tekanan darah pada pasien dilakukan selama 3 hari kontinu post admisi.
4. Tekanan darah diukur dengan menggunakan Sphygmomanometer manual merk ABN dan Stetoskop dewasa Littman Classic 3.
5. Pasien dalam posisi duduk semi Fowler 30-45 derajat, posisi kepala bersandar di atas bantal, lengan kiri lurus dan rileks di atas kasur, kedua kaki lurus tidak menyilang. Pasien dalam keadaan tenang dan tidak berbicara. Kecuali pasien dengan penurunan kesadaran, pemeriksaan tekanan darah dilakukan dalam posisi tidur terlentang.
6. Memasang manset sphygmomanometer ke lengan atas sebelah kiri, setinggi 2-3 cm di atas siku pasien (otot bicep). Pastikan bahwa manset terpasang cukup ketat, dua jari pemeriksa dapat masuk diantara manset dan lengan pasien.
7. Palpasi arteri brachialis dengan satu jari pada aspek anterior siku fossa cubiti sisi medial sebelum meletakkan stetoskop di lokasi tersebut, pastikan denyut arteri brachialis teraba.
8. Mengukur tekanan darah pasien dengan menentukan tekanan darah sistolik dan diastolik dalam satuan mmHg.
9. Melakukan pencatatan faktor risiko stroke (hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia dan obesitas).
10. Ekspertise CT Scan kepala tanpa kontras sesuai kriteria inklusi dan eksklusi
11. Melakukan pengelompokan pasien stroke iskemik akut tipe lakunar dan non-lakunar berdasarkan ekspertise CT Scan kepala.
12. Melakukan pencatatan skor mRS pada onset hari ke 7 perawatan.
13. Melakukan pengelompokan pasien berdasarkan luaran klinis menjadi pasien dengan skor mRS 0-2 adalah luaran klinis baik dan skor mRS 3-6 adalah luaran klinis buruk.
14. Pengumpulan Data. Peneliti mengumpulkan data yang ada pada lembar kolom excel kemudian memasukkan datanya di SPSS versi 27.0.
15. Analisis Data. Setelah data terkumpul, peneliti kemudian mengolah dan menganalisis data.

16. Penyajian Data. Data disajikan dalam bentuk tabel/gambar disertai narasi tentang tabel/gambar terkait.
17. Melakukan publikasi terhadap hasil penelitian.

### **2.10 Analisis Data**

Data yang terkumpul diolah dengan software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 27.0 dengan analisis deskriptif untuk semua variabel. Uji penentuan *cut-off*, sensitivitas dan spesifisitas ditentukan dengan kurva *Receiver Operating Curve* (ROC). Analisis antar kelompok diuji dengan *T independen* jika data normal dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$  atau *Mann Whittney* jika data tidak terdistribusi normal. Hubungan antara data kategori dan kategori menggunakan uji *Chi Square*. Untuk uji normalitas menggunakan *Kolmogorov Smirnov* karena sampel  $> 50$  jika nilai  $p > 0,05$  maka data terdistribusi normal. Sedangkan untuk mencari variabel yang paling berpengaruh menggunakan regresi logistik, jika nilai  $p < 0.25$  pada uji bivariat maka dapat dimasukkan ke dalam proses regresi logistik.

### **2.11 Izin Studi dan Kelayakan Etik**

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan No. 976/UN4.6.4.5.31/PP36/2024.