

**PERAN HEAT SHOCK PROTEIN 70 DAN HEAT SHOCK PROTEIN 60
TERHADAP DERAJAT FUNGSIONAL PENDERITA
STROK ISKEMIK TROMBOTIK AKUT**

**Kajian Faktor Risiko Strok
(Umur, Jenis Kelamin, Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, dan Perokok)
Terhadap Volume Infark, Kadar HSP70, Kadar HSP60 dan NIHSS**

**THE ROLE OF HEAT SHOCK PROTEIN 70 AND HEAT SHOCK
PROTEIN 60 TOWARD THE FUNCTIONAL STATUS OF
ACUTE THROMBOTIC ISCHEMIC STROKE PATIENTS**

**Studies of Stroke Risk Factors
(Age, Sex, Hypertension, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, and Smoker)
Against Volume Infarction, levels of HSP70, HSP60 and NIHSS**



**Bertha Jean Que
NP: P0200309078**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PERAN HEAT SHOCK PROTEIN 70 DAN HEAT SHOCK PROTEIN 60
TERHADAP DERAJAT FUNGSIONAL PENDERITA
STROK ISKEMIK TROMBOTIK AKUT**

**Kajian Faktor Risiko Strok
(Umur, Jenis Kelamin, Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, dan Perokok)
Terhadap Volume Infark, Kadar HSP70, Kadar HSP60 dan NIHSS**

**THE ROLE OF HEAT SHOCK PROTEIN 70 AND HEAT SHOCK
PROTEIN 60 TOWARD THE FUNCTIONAL STATUS OF
ACUTE THROMBOTIC ISCHEMIC STROKE PATIENTS**

**Studies of Stroke Risk Factors
(Age, Sex, Hypertension, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, and Smoker)
Against Volume Infarction, levels of HSP70, HSP60 and NIHSS**



**Bertha Jean Que
NP: P0200309078**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

DISERTASI

**PERAN HEAT SHOCK PROTEIN 70 DAN HEAT SHOCK PROTEIN 60
TERHADAP DERAJAT FUNGSIONAL PENDERITA
STROK ISKEMIK TROMBOTIK AKUT**

**Kajian Faktor Risiko Strok
(Umur, Jenis Kelamin, Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, dan Perokok)
Terhadap Volume Infark, Kadar HSP60, Kadar HSP70 dan NIHSS**

disusun dan diajukan oleh:

Bertha Jean Que
No. Pokok: P0200309078

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
pada tanggal 15 Juli 2013

Menyetujui
Komisi Penasehat

Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, Sp.S.(K). MM
Promotor

Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D.
Ko-Promotor

dr. Cahyono Kaelan, Ph.D., Sp.S.
Ko-Promotor

Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK.
Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran

Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D.
Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Ir. Mursalim
Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

DAFTAR TIM PENGUJI

- Promotor : Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, Sp.S.(K), MM.
- Ko-Promotor : Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D.
dr. Cahyono Kaelan, Ph.D., Sp.S.
- Anggota : Prof. Dr. dr. Suhartono Taat Putra, MS.
: Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK.
: Prof. dr. Rosdiana Natsir, PhD.
: dr. Muhammad Akbar, Sp.S., PhD.
: dr. Uleng Bahrin, PhD., Sp.PK.

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Bertha Jean Que
No. Pokok : P0200309078
Program Studi : S3 (Strata Tiga) Ilmu Kedokteran
Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Makassar.

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 Juni 2013

Yang Menyatakan

Bertha Jean Que



UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar. Telp. (0411)5780103, Fax (0411) 581431.
Contact person dr. Agussalim Bukhari,PhD,SpGK (HP. 081241850858), email: agussalimbukhari@yahoo.com

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
Nomor : 0148 /H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2012

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, setelah melalui pembahasan dan penilaian, pada rapat tertanggal **14 Desember 2011**, telah memutuskan, protokol penelitian berjudul:

Kajian Terhadap Kompleksitas Iskemik Otak dengan Menganalisa Peran Pelindung dari Heat Shock Protein 70 dan Pengaruh Proinflamatori dari Heat Shock Protein 60 Terhadap Prognostik Strok Iskemik Trombotik Akut

dengan Peneliti Utama: **dr. Bertha Jean Que, SpS, MKes**

No. Register

U	H	1	1	1	2	0	3	0	7
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

yang diterima pada tanggal: **1 Desember 2011**

Perbaikan diterima tanggal: **21 Februari 2012**

dapat disetujui untuk dilaksanakan di RSUD dr. M. Haulussy Ambon.

Persetujuan Etik ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian.

Pada akhir penelitian, **laporan pelaksanaan penelitian** harus diserahkan kepada KEPK Fakultas Kedokteran Unhas. Jika ada perubahan protokol dan /atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Makassar, 23 Februari 2012

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fak. Kedokteran Unhas

Ketua

Prof.Dr.dr.Suryani As'ad,M.Sc,Sp.GK
NIP 19600504 1986 01 2 002

Sekretaris

dr.Agussalim B.MMed,Ph.D,SpGK
NIP 19700821 1999 03 1 001

PRAKATA

Puji dan Syukur kepada **Tuhan Yang Maha Kuasa** atas segala penyertaan dan pertolonganNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.

Strok adalah salah satu sindrom neurologi yang merupakan ancaman terbesar bagi manusia yang dapat menimbulkan kecacatan sampai dengan kematian. Angka kejadian strok di Indonesia meningkat dengan tajam, bahkan saat ini Indonesia merupakan negara dengan jumlah penderita strok terbesar di Asia. Angka kejadian strok yang terus meningkat menyebabkan angka kematian dan kecacatan makin tinggi. Keadaan ini yang membuat penulis tertarik untuk meneliti tentang strok.

Berbagai tantangan dan hambatan penulis hadapi selama penyusunan disertasi ini, namun berkat bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dan tentu hanya karena kemurahanNya sehingga semua dapat dilalui sampai disertasi ini selesai.

Begitu banyak pihak yang terlibat dalam penyusunan disertasi ini, sehingga pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis mengucapkan banyak terima kasih pertama-tama kepada **Prof. Dr. dr. Idrus A. Paturusi, SpOT.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin, kepada **Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran, kepada **Prof. Dr. Ir. Mursalim, MSc.**, selaku Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, kepada **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK.**, selaku Ketua Program Doktor (S3) Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Doktoral (S3) di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada **Prof. Dr. dr. Amiruddin Aliah, Sp.S.(K), MM.**, selaku promotor yang dengan setia dan sabar mau meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan saran yang sangat berguna bagi penyelesaian disertasi ini. Kepada **Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D.**, selaku ko-promotor yang senantiasa memberikan masukan, bimbingan, arahan dan koreksi yang teliti walaupun dengan waktu

yang sangat terbatas ditengah kesibukan, kepada **dr. Cahyono Kaelan, Ph.D., Sp.S.**, selaku ko-promotor yang dengan penuh pengertian senantiasa memberikan masukan, bimbingan dan arahan untuk perbaikan disertasi ini. **Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK.**, selaku anggota tim penguji disertasi dan Pembimbing Mata Kuliah Penunjang Disertasi (MKPD) yang selalu meluangkan waktu untuk memberikan perhatian sekaligus bimbingan serta senantiasa mendorong penulis untuk segera menyelesaikan disertasi. Kepada **Prof. Dr. dr. Suhartono Taat Putra, MS.**, selaku Pembimbing Mata Kuliah Penunjang Disertasi (MKPD) Mekanisme Molekuler Strok, anggota tim penguji disertasi eksternal yang telah meluangkan waktu memberikan ide dan wacana penelitian, kemudian membimbing, mengoreksi, dan memberikan masukan kepada penulis dengan tidak henti-hentinya. Kepada **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS.**, selaku Pembimbing Mata Kuliah Penunjang Disertasi (MKPD) Metode Penelitian dan Biostatistik, yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan masukan dan arahan yang berharga kepada penulis ditengah keterbatasan waktu dan kesehatan. Kepada **Prof. dr. Rosdiana Natsir, PhD.**, selaku penguji yang senantiasa memberikan masukan dan arahan demi perbaikan disertasi ini. Kepada **dr. Muhammad Akbar, Sp.S., Ph.D.**, selaku penguji yang telah memberikan masukan yang baik untuk perbaikan disertasi ini. Kepada **dr. Uleng Bahrn, Ph.D., Sp.PK.**, selaku penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan yang membangun kepada penulis guna penyempurnaan disertasi ini. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melindungi dan membalas segala kebaikan.

Ucapan terima kasih juga penulis haturkan kepada semua **Staf Dosen Pengajar** yang tidak dapat kami sebutkan satu per satu, yang telah membekali penulis dengan hal-hal yang baik dan benar sehingga memberikan disertasi ini dapat selesai dan tersusun dengan baik. Kepada **Rekan Mahasiswa Program Doktor (S3) Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin** seangkatan maupun tidak seangkatan yang telah memberikan dukungan dan dorongan moril kepada penulis dalam usaha menyelesaikan disertasi ini. Kepada **Tim Laboratorium Prodia Ambon** dan **Jakarta** yang

telah membantu melakukan pemeriksaan sampel. Kepada **Stella Que** yang terkasih, co-ass **Ira** dan **Stenly** yang sudah banyak membantu dalam penyelesaian disertasi ini. Tuhan yang Maha Kuasa membalas segala kebaikan mereka.

Rasa hormat yang mendalam buat teman terkasih **dr. Refendy Hasanussi, SpTHT-KL., MARS. (Alm)** yang telah berpulang mendahului kami dalam masa pendidikan, semoga beliau mendapat tempat yang indah di sisi Yang Maha Kuasa.

Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada **Karel A. Ralalalu**, selaku Gubernur Provinsi Maluku beserta jajarannya yang telah memberikan perhatian dan bantuan materil maupun moril kepada penulis selama kuliah, penelitian sampai dengan penulisan disertasi ini. Kepada **Prof. Dr. Thomas Pentury, MSi.**, selaku Rektor Universitas Pattimura Ambon beserta jajarannya yang dengan sukacita telah membantu memberikan fasilitas penunjang baik materil maupun moril guna penyelesaian disertasi ini. Ucapan terima kasih penulis haturkan kepada **Direktur RSUD M. Haulussy Ambon** beserta seluruh staf struktural maupun non struktural yang dengan penuh pengertian memberikan izin dan kesempatan serta bantuan kepada penulis untuk melakukan penelitian di RSUD M. Haulussy Ambon.

Penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua orang yang dengan sukarela ikut ambil bagian sebagai sampel penelitian, baik itu sebagai sampel kasus maupun sampel kontrol. Rasa hormat yang mendalam kepada almarhumah **Ny. F.T.**, 41 tahun. Almarhumah adalah salah satu sampel strok, dengan faktor risiko yang banyak (hipertensi-diabetes mellitus-dislipidemia) tetapi memberikan pengaruh yang sangat ringan pada derajat fungsional, sehingga pasien minta pulang sebelum faktor risiko terkontrol, aktifitas di rumah dan di kantor dilakukan seperti biasa, seperti tidak pernah mengalami strok dan tidak pernah kontrol. Satu bulan satu minggu kemudian beliau masuk RS dalam keadaan tidak sadar dan meninggal. Semoga beliau mendapat tempat di sisi Yang Maha Kuasa.

Ucapan terima kasih yang tulus kepada semua teman sejawat di Ambon, yang dengan suka cita membantu memberikan dukungan, bantuan,

motivasi, semangat serta dorongan moril yang sangat berarti bagi penulis.

Ucapan terima kasih disertai rasa hormat yang tinggi, kasih sayang, serta penghargaan yang tiada taranya penulis haturkan kepada ayahanda **Louis Henk Que (Alm)** dan ibunda tercinta **Esther Riupassa** yang telah membesarkan, mendidik, mendoakan, dan membantu dalam kasih sayang sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada adik-adik tercinta **Atje, Ricky, Sandra, Andre** masing-masing beserta keluarga, yang dengan sukacita memberikan dukungan, motivasi, dukungan doa, dan membantu menjaga anak terkasih saat ditinggal.

Kepada suami tercinta **Sammy Amaheka** atas pengertian, kesetiaan, dorongan, serta selalu memberikan semangat yang tidak hentinya sampai dengan selesainya penulisan disertasi ini. Kepada anak kekasih **Ben Joshua** yang dengan kepolosannya telah kehilangan waktu yang panjang akan kebersamaan dengan penulis tetapi juga sebagai penghibur disaat penulis mengalami hambatan menyelesaikan disertasi ini. Tuhan Maha Pengasih selalu membalas kebaikan dan ketulusan hati.

Akhirnya, kepada **semua pihak**, dan **teman sejawat** yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu tetapi telah dengan suka rela membantu memberikan kontribusi bagi terselesaikannya disertasi ini, penulis ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya, Tuhan Yang Maha Kuasa dan Maha Baik memberikan balasan yang setimpal dengan segala kebaikan yang diberikan bagi penulis.

Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan aplikasi klinis dalam masyarakat.

Makassar, 24 Juni 2013

Bertha Jean Que

ABSTRACT

Bertha Jean Que. *The Role of Heat Shock Protein 70 and Heat Shock Protein 60 Toward The Functional Status of Acute Thrombotic Ischemic Stroke Patient (Studies of Stroke Risk Factors (Age, Sex, Hypertension, Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, and Smoker) Against Volume Infarction, levels of HSP60, HSP70 and NIHSS) (supervised by: Amiruddin Aliah, Irawan Yusuf, Cahyono Kaelan)*

Abstract.

Background. *Clinical experience suggests that the functional status of stroke patients is not directly proportional to the number of risk factors, this means that there are other factors that influence the status of functional role. The aim of this study is to explain the changes in levels of HSP70 and HSP60 associated with changes the functional status of stroke which measured with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in acute thrombotic ischemic stroke. **Method.** This research is quantitative research is an observational analytic, with a longitudinal observational design (prospective cohort study) and case control. Data was collected by consecutive sampling. Examination of serum levels of HSP70, HSP60 and assessment of NIHSS done in three times at the same time they are \leq 48 hours, 72 hours and 120 hours. **Results.** There is a significant difference ($P < 0.05$) levels of HSP60 and HSP70 between patients with acute ischemic stroke (cases) with normal people (control). Change dynamic level of HSP70, HSP60 and NIHSS, according time of examination there is a significant difference. Level of HSP70 shaped the decline curve followed by the NIHSS improvement, while the levels of HSP60 formed a pattern opposite to the NIHSS. Curve levels of HSP70 and HSP60 levels to get to the point value of HSP60 and HSP70 normal (control). In general, there was no effect of risk factors on extensive infarction, NIHSS, HSP70 and HSP60, except the variable age to HSP70, which in the elderly (70-75 years) levels of HSP70 is higher than other age groups. **Conclusion.** HSP70 and HSP60 can serve as an indicator to prediction degree of functional the acute thrombotic ischemic stroke. Changes in levels of HSP70 and HSP60 followed by the pattern of change in NIHSS towards improvement. Risk factors are the cause of stroke but do not affect the NIHSS.*

Keywords. *Acute Thrombotic Ischemic Stroke, HSP60, HSP70, Risk Factor, NIHSS*

ABSTRAK

Bertha Jean Que. *Peran Heat Shock Protein 70 dan Heat Shock Protein 60 Terhadap Derajat Fungsional Penderita Strok Iskemik Trombotik Akut (Kajian Faktor Risiko Strok (Umur, Jenis Kelamin, Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, dan Perokok) terhadap Volume Infark, Kadar HSP60, Kadar HSP70 dan NIHSS)* (dibimbing oleh: **Amiruddin Aliah, Irawan Yusuf, Cahyono Kaelan**)

Latar Belakang. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa derajat fungsional penderita strok tidak berbanding lurus dengan jumlah faktor risiko, ini berarti ada faktor lain yang mempengaruhi derajat fungsional. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan perubahan kadar *Heat Shock Protein* (HSP)70 dan HSP60 dikaitkan dengan perubahan derajat fungsional yang diukur dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada penderita strok iskemik trombotik akut. **Metode.** Penelitian ini adalah penelitian kuantitatif bersifat *observasional* analitik, dengan rancangan *observasi longitudinal* (studi kohort prospektif) dan *case kontrol*. Data dikumpulkan secara *consecutive sampling*. Pengambilan darah untuk HSP70, HSP60 dan penilaian NIHSS dilakukan tiga kali dalam waktu yang bersamaan yakni ≤ 48 jam, 72 jam dan 120 jam. **Hasil.** Analisis uji beda memperlihatkan perbedaan bermakna ($p < 0.05$) kadar HSP70 dan kadar HSP60 antara penderita strok iskemik trombotik akut (kasus) dengan orang normal (kontrol). Dinamika perubahan kadar HSP70, HSP60 dan nilai NIHSS berdasarkan waktu pengambilan, menunjukkan perbedaan yang bermakna, yakni kurve kadar HSP70 mengalami penurunan diikuti kurve penurunan NIHSS menuju perbaikan sedangkan kurve kadar HSP60 berbanding terbalik dengan kurve NIHSS. Dalam penelitian ini Volume Infark tidak berbanding lurus dengan banyaknya faktor risiko, dan tidak memberikan dampak perubahan terhadap nilai NIHSS, kadar HSP70 dan HSP60. **Kesimpulan.** HSP70 dan HSP60 dapat dipakai sebagai indikator untuk memprediksi derajat fungsional strok iskemik trombotik akut. Perubahan kadar HSP70 dan kadar HSP60 membentuk arah berlawanan, diikuti pola perubahan NIHSS menuju perbaikan. Faktor risiko merupakan penyebab strok namun tidak mempengaruhi NIHSS.

Kata Kunci. Strok Iskemik Trombotik Akut, HSP60, HSP70, Faktor Risiko, NIHSS

DAFTAR ISI

SAMPUL LUAR	-
SAMPUL DALAM	<i>i</i>
LEMBAR PENGESAHAN	<i>ii</i>
DAFTAR TIM PENGUJI	<i>iii</i>
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	<i>iv</i>
REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK	<i>v</i>
PRAKATA	<i>vi</i>
ABSTRACT	<i>x</i>
ABSTRAK	<i>xi</i>
DAFTAR ISI	<i>xii</i>
DAFTAR GAMBAR	<i>xiv</i>
DAFTAR TABEL	<i>xv</i>
DAFTAR SINGKATAN	<i>xvi</i>
1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.4. Manfaat Penelitian	7
2 TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Definisi Strok	9
2.2. Klasifikasi Strok	9
2.2.1. Klasifikasi Strok Iskemik Secara Klinis	9
2.2.2. Klasifikasi Strok Iskemik Berdasarkan Patogenesis	10
2.3. Faktor Risiko Strok	11
2.3.1. Hipertensi	12
2.3.2. Diabetes Melitus	13
2.3.3. Dislipidemia	14
2.3.4. Merokok	14
2.3.5. Usia	14
2.3.6. Jenis Kelamin	15
2.4. Gambaran Klinik Strok	15
2.5. Pengelolaan Strok Iskemik	16
2.6. Patofisiologi Strok Iskemik Trombotik	18
2.6.1. Peran Neuron, Glia, dan Neurotransmitter	22
2.6.2. Patologi Seluler Strok Iskemik	25
2.6.3. Stres pada Strok	31
2.6.4. Kematian Sel Apoptosis dan Nekrosis pada Strok Iskemik	34
2.6.5. Peran Heat Shock Protein Terhadap Strok Iskemik	35
2.6.6. Peran HSP70 Sebagai Chaperone, Antiapoptotik, dan Antiinflamasi	38
2.6.7. Dimana dan Kapan HSP70 Diekspresikan?	43
2.6.8. Peran HSP Pada Aterosklerosis	43
2.6.9. Peran HSP Ekstraseluler	46
2.7. Pengukuran Derajat Fungsional Strok	47
2.8. Pencitraan Otak Pada Strok	51

2.9.	Kerangka Teori	53
2.10.	Kerangka Konsep	54
2.11.	Hipotesis	55
3	METODE PENELITIAN	56
3.1.	Desain Penelitian	56
3.2.	Populasi dan Sampel	56
3.3.	Waktu dan Tempat Penelitian	57
3.4.	Cara Pengambilan Data	57
3.5.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	57
3.6.	Besar Sampel	58
3.7.	Kriteria Drop Out	59
3.8.	Identifikasi Variabel	59
3.9.	Definisi Operasional	59
3.10.	Prosedur Penelitian	63
3.11.	Pengolahan dan Analisis Data	66
3.12.	Kerangka Operasional Penelitian	67
4	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	70
4.1.	Karakteristik Umum Sampel Penelitian	70
4.2.	Deskriptif Demografi Sampel Penelitian	70
4.3.	NIHSS, Kadar HSP60, Kadar HSP70 Terhadap Waktu Pengambilan Sampel Strok (Kasus)	74
4.4.	Asosiasi Kadar HSP60 dan Kadar HSP70 Terhadap NIHSS Sampel Strok (Kasus)	76
4.5.	Rasio HSP70/HSP60 Terhadap NIHSS Sampel Strok (Kasus)	77
4.6.	Kadar HSP60 dan Kadar HSP70 Berdasarkan Kelompok Umur Terhadap Waktu Pengambilan Sampel Strok (Kasus)	79
4.7.	Karakteristik Kadar HSP60, Kadar HSP70, dan Rasio HSP70/HSP60 Berdasarkan Kelompok Umur Sampel Non Strok (Kontrol)	81
4.8.	Kadar HSP60 dan Kadar HSP70 Berdasarkan Kelompok Umur Sampel Strok (Kasus)	82
4.9.	Rasio HSP70/HSP60 Berdasarkan Waktu Pengambilan Sampel Strok (Kasus)	83
4.10.	Karakteristik Volume Infark, Kadar HSP60 \leq 48 jam, Kadar HSP70 \leq 48 jam dan NIHSS \leq 48 jam Terhadap Faktor Risiko Sampel Strok (Kasus)	83
4.11.	Karakteristik Faktor Risiko Terhadap NIHSS Sampel Strok	87
5	PEMBAHASAN	89
6	KESIMPULAN DAN SARAN	101
6.1.	Kesimpulan	101
6.2.	Saran	102
	DAFTAR PUSTAKA	104
	LAMPIRAN	111

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Uraian	Hal
2.1.	Perkiraan cascade dari kerusakan pada iskemik serebral fokal.	26
2.2.	Efek manfaat dan kerusakan dari inflamasi.	28
2.3.	Profil temporal dari ekspresi gen dan kejadian seluler terkait yang muncul setelah iskemik serebral fokal pada tikus.	29
2.4.	Mekanisme Kematian sel neuronal iskemik.	30
2.5.	Stabilitas proteostasis dan proteome	33
2.6.	Mekanisme aktivasi HSP.	36
2.7.	Perlindungan dari apoptosis oleh HSP70, mempunyai efek pada beberapa step dalam cascade kematian apoptosis.	39
2.8.	Struktur HSP70	42
2.9.	Srtuktur HSP60	45
4.1.	Profil NIHSS, kadar HSP60 dan kadar HSP70 terhadap waktu pengambilan sampel stroke (kasus)	74
4.2.	Asosiasi kadar HSP60 dan kadar HSP70 terhadap NIHSS	76
4.3.	Kecenderungan NIHSS dan rasio HSP70/HSP60 terhadap waktu pengambilan sampel.	77
4.4.	Asosiasi Rasio HSP70/HSP60 terhadap NIHSS.	77
4.5.	Karakteristik rasio HSP70/HSP60 berdasarkan kelompok umur sampel stroke	81

DAFTAR TABEL

Tabel	Uraian	Hal.
4.1.	Karakteristik subjek penelitian sampel strok (kasus) dan non strok (kontrol)	71
4.2.	Karakteristik NIHSS, kadar HSP60 dan kadar HSP70 berdasarkan waktu pengambilan sampel strok (kasus).	74
4.3.	Karakteristik NIHSS dan Rasio HSP70/HSP60 berdasarkan waktu pengambilan sampel strok (kasus).	77
4.4.	Karakteristik kadar HSP60 berdasarkan kelompok umur terhadap waktu pengambilan sampel strok (kasus).	79
4.5.	Karakteristik kadar HSP70 berdasarkan kelompok umur terhadap waktu pengambilan sampel strok (kasus).	79
4.6.	Karakteristik rasio HSP70/HSP60 berdasarkan kelompok umur terhadap waktu pengambilan sampel strok (kasus)	80
4.7.	Karakteristik uji beda mean kadar HSP60 dan kadar HSP70 berdasarkan kelompok umur sampel non strok (kontrol).	81
4.8.	Karakteristik uji beda mean kadar HSP60 berdasarkan waktu pengambilan sampel strok (kasus).	82
4.9.	Karakteristik uji beda mean kadar HSP70 berdasarkan waktu pengambilan sampel strok (kasus).	82
4.10.	Karakteristik uji beda rasio HSP70/HSP60 sampel strok (kasus).	83
4.11.	Hasil uji beda Umur terhadap Volume Infark, kadar HSP60, kadar HSP70 dan NIHSS terhadap Kelompok Umur sampel strok (≤ 48 jam).	83
4.12.	Hasil uji beda Jenis Kelamin terhadap Volume Infark, kadar HSP60, kadar HSP70 dan NIHSS sampel strok (≤ 48 jam).	84
4.13.	Hasil uji beda Hipertensi terhadap Volume Infark, kadar HSP60, kadar HSP70 dan NIHSS sampel strok (≤ 48 jam).	84
4.14.	Hasil uji beda Diabetes Mellitus terhadap Volume Infark, kadar HSP60, kadar HSP70 dan NIHSS sampel strok (≤ 48 jam).	85
4.15.	Hasil uji beda Dislipidemia terhadap Volume Infark, kadar HSP60, kadar HSP70 dan NIHSS sampel strok (≤ 48 jam).	85
4.16.	Hasil uji beda Merokok terhadap Volume Infark, kadar HSP60, kadar HSP70 dan NIHSS sampel strok (≤ 48 jam).	85
4.17.	Hasil uji beda banyaknya faktor risiko (dapat dimodifikasi) yang diderita terhadap Volume Infark, kadar HSP60, kadar HSP70 dan NIHSS sampel strok (≤ 48 jam).	86
4.18.	Karakteristik faktor risiko terhadap NIHSS ≤ 48 jam sampel strok.	88

DAFTAR SINGKATAN

ADO	: Aliran Darah Otak
AIF	: <i>Apoptosis-Inducing Factor</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
AMPA	: <i>A-Amino-3-Hydroxy-5-methyl-4- Propionate</i>
ASA	: <i>American Stroke Association</i>
ATP	: <i>Adenosin Trifosfat</i>
Akt-Bcl-2	: <i>Akt - B-cell Lymphoma 2</i>
AMPA	: <i>Amino-3-Hidroxy-5-Methyl-Isoxazolpropionic Acid</i>
Apaf-1	: <i>Apoptotic protein-activating factor-1</i>
Bad	: <i>Bcl-2-associated Death Protein</i>
Bax	: <i>Bcl-2 – associated protein-X</i>
Bid	: <i>Bcl 2 interacting death protein</i>
CARD	: <i>Caspase Recruitment Domain</i>
CBF	: <i>Cerebral Blood Flow</i>
CT Scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
ELAM	: <i>Endothelial Leucocyte Adhesion molecule</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ESO	: <i>European Stroke Organisation</i>
FADD	: <i>Fas- associated death domain</i>
FGF-2	: <i>Fibroblast Growth Factor-2</i>
HSE	: <i>Heat Shock Elemen</i>
HSF	: <i>Heat Shock Factor</i>
HSP70	: <i>Heat Shock Protein 70</i>
HSP70-1	: Kadar HSP70 ≤ 48 jam (saat masuk rumah sakit)
HSP70-2	: Kadar HSP70 Hari ke-3_72 jam (masa perawatan)
HSP70-3	: Kadar HSP70 hari ke-5_120 jam (masa perawatan)
HSP60	: <i>Heat Shock Protein 60</i>
HSP60-1	: Kadar HSP60 ≤ 48 jam (saat masuk rumah sakit)
HSP60-2	: Kadar HSP60 Hari ke-3_72 jam (masa perawatan)
HSP60-3	: Kadar HSP60 hari ke-5_120 jam (masa perawatan)
HIF 1	: <i>Hypoxia inducible factor-1</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IL	: <i>Inter-leukin</i>
IRF-1	: <i>Interferon Regulatory Factor-1</i>
JNK	: <i>c-jun N-Terminal Protein Kinase</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyt Chemotactic Protein-1</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
NIHSS-1	: Nilai NIHSS ≤ 48 jam (saat masuk rumah sakit)
NIHSS-2	: Nilai NIHSS Hari ke-3_72 jam (masa perawatan)
NIHSS-3	: Nilai NIHSS hari ke-5_120 jam (masa perawatan)
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aaspartate</i>
NF-κB	: <i>Nuclear Faktor kappa B</i>
OxLDL	: <i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>

PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SMC	: <i>Smooth Muscle Cell</i>
SSP	: <i>Sistem Saraf Pusat</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Aactivator of Transcription</i>
TCD	: <i>Transcranial Doppler Ultrasound</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Fenomena klinis yang terjadi pada pasien strok dalam perawatan sehari-hari di rumah sakit, kadang pasien dengan faktor risiko yang sedikit atau pasien dengan kondisi yang mulai stabil, tiba-tiba dapat mengalami kelumpuhan yang lebih berat atau mengalami penurunan kondisi menjadi lebih buruk. Sudah banyak diketahui tentang prevalensi, insiden dan faktor risiko terhadap strok, tetapi masih kurang pengetahuan tentang *outcome* atau keluaran dari strok (Mohr, 2011). Kekawatiran masyarakat tentang faktor risiko dan tanda peringatan strok besar lainnya tidak terbukti. Luepker dan kawan-kawan mengatakan bahwa penurunan mortalitas strok dalam hal ini strok iskemik kemungkinan akibat perbaikan dalam penanganan strok akut, tetapi kebanyakan orang masih berpikir bahwa hal tersebut terjadi karena adanya perbaikan pada deteksi dan penanganan hipertensi (Mohr, 2011).

Strok adalah salah satu sindrom neurologi yang merupakan ancaman terbesar bagi manusia yang dapat menimbulkan kecacatan sampai dengan kematian. Epidemiologi strok yang mempelajari tentang frekwensi, distribusi dan determinan penyakit menunjukkan bahwa studi tentang berbagai hal yang berkaitan dengan strok masih banyak yang perlu dipelajari dan diteliti lebih lanjut. Sebagai contoh, risiko relatif faktor risiko saja masih banyak yang belum jelas. Pengaruh berbagai proses patologik, multi faktorial, lokasi,

tipe strok juga masih memerlukan analisis lebih lanjut (Misbach, 2011).

Prevalensi, insidens, angka kematian dan kecacatan strok iskemik akut masih tinggi (Ilyas, 2009). Pencegahan penurunan kualitas hidup pada penderita dan keluarga, pasca strok juga menjadi salah satu tujuan utama dalam penanganan strok (Handayani, 2009). Oleh karena itu perlu adanya indikator yang dapat dipakai untuk memprediksi derajat fungsional strok sehingga pasien dan keluarga dapat dipersiapkan sejak awal. Dalam beberapa referensi, dikatakan bahwa dalam kondisi strok dimana terjadi stres oksidatif, neuron dan glia mengeluarkan *heat shock protein* (HSP) (Yenari, 2005). Hingga saat ini Peran HSP70 dan HSP60 pada strok belum banyak diungkapkan karena kebanyakan masih dengan hewan coba.

Strok adalah penyakit yang sering dijumpai, mempunyai mortalitas tinggi dan merupakan penyebab utama kecacatan pada orang dewasa. Di Indonesia, strok menunjukkan angka kematian tertinggi yaitu sebesar 15,4% (Riskesda, 2007). Angka kejadian stroke di Indonesia meningkat dengan tajam, bahkan saat ini Indonesia merupakan Negara dengan jumlah penderita strok terbesar di Asia (Yastroki, 2007). Saat ini strok menempati urutan ketiga penyebab kematian setelah penyakit jantung dan kanker. Di Amerika Serikat, dari rata-rata 600.000 pasien baru setiap tahun, hampir 30% mengalami kematian, 20-30% lumpuh berat dan cacat permanen (Mohr, 2011). Menurut *International Epidemiological Studies (World Development Report)* terdapat 4,7 juta orang meninggal setiap tahun karena strok (Guzick, 2009). Strok adalah permasalahan yang terus meningkat di negara berkembang, 87% kematian yang disebabkan oleh strok, terjadi di

negara berkembang (Tuomilehtu, 2010). Jumlah pasien stroke di RSUD dr. M. Haulussy Ambon, khususnya di bangsal saraf (lokasi penelitian), jumlah pasien stroke tahun 2010, sebanyak 298 orang, yaitu 223 orang (77.16%) diantaranya dengan stroke iskemik dan yang meninggal 31 orang (13.90%). Tahun 2011 pasien stroke 248 orang, 178 orang (71.77%) diantaranya penderita stroke iskemik, yang meninggal 27 orang (15.17%). Tahun 2012, 185 orang penderita stroke, yang mana 125 orang (67.57%) dengan stroke iskemik dan yang meninggal 43 orang (34.40%). Dari data di atas terlihat bahwa angka kesakitan dan angka kematian makin tinggi di Indonesia. Dengan kondisi yang memprihatinkan ini, diperlukan suatu indikator yang dapat memprediksi keluaran dari pasien stroke. Apakah HSP70 dan HSP60 dapat menjawab hal tersebut?

Otak merupakan organ yang sangat kompleks. Otak manusia terdiri dari milyaran neuron yang membuat triliunan koneksi penting untuk fungsi normal otak sehari-hari. Meskipun otak hanya memiliki berat 2% dari total berat badan, tetapi merupakan organ dengan aktivitas metabolisme yang sangat tinggi, memerlukan 25% glukosa dan oksigen dari kebutuhan total tubuh. Metabolisme energi level tinggi seperti ini sering menimbulkan stres oksidatif (Mohr, 2011).

Mekanisme kerusakan otak setelah terjadi stroke cukup kompleks, membuat para pakar masih terus mengembangkan teori yang menyangkut *ischaemic brain injury*, yakni *energy failure*, *excitotoxicity*, akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS), program kematian sel dan proses inflamasi (Culmsee, 2007). Kematian sel iskemik terutama dipicu oleh

iskemik fokal yang berkaitan dengan perubahan sekunder. Strok diawali dengan kerusakan pada dinding pembuluh darah (disfungsi endotel) dan berlanjut dengan kerusakan di tingkat seluler. Sel otak yang sangat sensitif di tingkat seluler adalah neuron dan glia (Hossmann, 2010).

Heat Shock Protein (HSP) adalah sekelompok protein yang terbentuk sebagai salah satu respon dari sel saat mengalami stres. HSP pertama kali dilaporkan pada tahun 1974 yaitu pada sel *drosophila* yang mengalami stres berupa pemberian rangsang panas, setelah penelitian berjalan 16 tahun maka diduga bahwa HSP berfungsi sebagai *Moleculer Chaperones*, yaitu memperbaiki protein yang mengalami *misfolding*, *unfolding* atau *abnormal folded protein* (Albar, 2008). Banyak penelitian membuktikan efek protektif dari HSP, tetapi masih terbatas pada model tikus, dan penelitian pada hewan coba tersebut tidak merefleksikan kondisi klinis (Kalmar, 2009). HSP70 merupakan suatu *molecular chaperone* yang melindungi sel dari berbagai stres. Penelitian eksperimental pada tikus dengan pemberian Fv-HSP70 pada iskemik serebral fokal sebagai neuroproteksi, hasil yang didapat terjadi penurunan volume infark hampir 68% dan secara bermakna terjadi perbaikan fungsi sensorimotor (Zhan, 2010). Penelitian tentang HSP60 belum terlalu banyak dilakukan seperti HSP70, dalam beberapa referensi dikatakan bahwa HSP60 turut berpartisipasi dalam folding dari protein mitokondria tetapi dilain pihak, HSP60 terdeteksi pada permukaan membran sel endotel manusia yang mengalami stres (Kimura, 2012). HSP60 merupakan HSP mitokondria utama yang terekspresi pada kadar yang tinggi di dalam sel normal (Kirchhoff, 2002). HSP60 ekstraseluler

mempunyai pengaruh yang berbeda. Telah diamati bahwa HSP60 ekstraseluler dapat mempercepat terjadinya proses apoptosis. Masih diperlukan penelitian lanjut untuk memecahkan teka-teki dari HSP60, apakah sebagai protektor atau pencetus kerusakan sel (Knowlton, 2008).

Dalam penelitian ini, dinilai pengaruh faktor risiko terhadap kejadian stroke yang dibuktikan dengan CT scan kepala untuk melihat tingkat keparahan dari stroke. Pada stroke iskemik, neuron dan glia yang mengalami kerusakan akan mengeluarkan HSP. HSP70 dan HSP60 yang diukur dalam penelitian ini adalah kadar ekstraseluler yang diharapkan dapat dipakai sebagai indikator untuk menggambarkan kerusakan di tingkat sel. Apakah perubahan kadar HSP70 dan HSP60 menuju kemajuan atau kemunduran dinilai dengan NIHSS yang merupakan manifestasi derajat fungsional stroke.

Penelitian ini akan memperkuat peran HSP70 sebagai anti-inflamasi dan HSP60 sebagai pro-inflamasi dalam konteks iskemik otak pada manusia, karena hal ini merupakan mekanisme proteksi yang baru (novel).

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah ada perubahan kadar HSP70, kadar HSP60 dan nilai NIHSS pada pengambilan pertama (≤ 48 jam), kedua (72 jam) dan ketiga (120 jam) ?
2. Apakah ada pengaruh perubahan kadar HSP70 dan HSP60 terhadap derajat fungsional stroke (NIHSS)?
3. Apakah ada perbedaan kadar HSP70 dan kadar HSP60 antara kelompok stroke (kasus) dan kelompok non stroke (kontrol)?

4. Bagaimanakah asosiasi kadar HSP70, kadar HSP60 dan rasio HSP70/HSP60 terhadap NIHSS kelompok strok?
5. Apakah ada perbedaan kadar HSP70 dan kadar HSP60 kelompok strok dan non strok berdasarkan kelompok umur?
6. Apakah ada perbedaan Volume Infark, kadar HSP70, kadar HSP60 dan NIHSS dihubungkan dengan faktor risiko strok yang dapat dimodifikasi (Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Merokok) dan yang tidak dapat dimodifikasi (umur, jenis kelamin)?
7. Apakah ada pengaruh jumlah faktor risiko terhadap Volume Infark, kadar HSP70, kadar HSP60 dan nilai NIHSS?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menjelaskan peran kadar HSP70 dan kadar HSP60 terhadap derajat fungsional strok pada penderita strok iskemik trombotik akut

2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui perubahan kadar HSP70, kadar HSP60 dan nilai NIHSS pada pengambilan pertama (≤ 48 jam), kedua (72 jam) dan ketiga (120 jam)
2. Membuktikan ada pengaruh perubahan kadar HSP70 dan HSP60 terhadap derajat fungsional strok (NIHSS)
3. Menjelaskan terdapat perbedaan kadar HSP70 dan kadar HSP60 antara kelompok strok (kasus) dan kelompok non strok (kontrol)

4. Menjelaskan asosiasi kadar HSP70, HSP60 dan rasio HSP70/HSP60 terhadap NIHSS kelompok strok
5. Menjelaskan perbedaan kadar HSP70 dan kadar HSP60 kelompok strok dan non strok berdasarkan kelompok umur.
6. Mengetahui perbedaan Volume Infark, kadar HSP70, kadar HSP60 dan nilai NIHSS dikaitkan dengan faktor risiko strok yang dapat dimodifikasi (Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Merokok) dan yang tidak dapat dimodifikasi (umur dan jenis kelamin).
7. Mengetahui ada pengaruh jumlah faktor risiko terhadap Volume Infark, kadar HSP70, kadar HSP60 dan nilai NIHSS

1.4. Manfaat Penelitian

1. Aspek Pengembangan Ilmu
 1. Memberikan kontribusi dalam bidang *neuroscience* dengan mengungkap profil kadar HSP70 dan kadar HSP60 pada strok.
 2. Menambah pengetahuan tentang patofisiologi strok yang kompleks dengan memahami peran kadar HSP70 dan HSP60 sebagai antiinflamasi dan proinflamasi.
2. Aspek Aplikasi

Apabila terbukti perubahan kadar HSP70 dan kadar HSP60 sangat berperan dalam memprediksi derajat fungsional penderita strok, maka:

 1. Dapat dipertimbangkan HSP70 dan HSP60 dipakai sebagai

salah satu petanda dalam perbaikan klinis strok iskemik trombotik akut.

2. Serum HSP70 dan HSP60 dapat dipergunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya, khususnya dengan menemukan formula atau obat yang dapat mengendalikan kadar HSP70 dan kadar HSP60.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Strok

Sesuai batasan WHO (1989), strok adalah gangguan fungsi otak yang mengakibatkan defisit neurologis fokal (atau global), timbul mendadak (akut), berlangsung lebih dari 24 jam (atau berakhir dengan kematian sebelum 24 jam), yang disebabkan tidak lain selain gangguan vaskular otak (Guzick, 2009; Aggarwal, 2010).

2.2. Klasifikasi Strok

Secara garis besar strok dibagi dua, yakni strok iskemik dan strok perdarahan. Dua kategori ini merupakan suatu kondisi yang berlawanan. Pada strok hemoragik kranium yang tertutup mengandung darah akibat pecah pembuluh darah sedangkan pada strok iskemik terjadi gangguan ketersediaan darah pada suatu area di otak sehingga kebutuhan oksigen dan nutrisi area tersebut terganggu (Gofir, 2009).

2.2.1. Klasifikasi Strok Iskemik Secara Klinis

Perjalanan klinis pasien dengan strok iskemik akan sebanding dengan tingkat penurunan aliran darah ke jaringan otak. Secara klinis strok iskemik diklasifikasikan menjadi empat, yaitu (Gofir, 2009):

1. *Transient Ischemic Attack* (TIA), adalah suatu gangguan akut dari fungsi fokal serebral yang gejalanya berlangsung kurang dari 24 jam dan disebabkan oleh thrombus atau emboli. Berdasarkan definisi strok

yang sudah dibahas di atas, maka TIA ini sebenarnya tidak termasuk ke dalam kategori strok karena durasinya yang kurang dari 24 jam. Diagnosis TIA hanya berdasar keterangan pasien saja, karena dokter jarang melihat sendiri peristiwanya.

2. *Reversible Ischemic Neurological Deficit* (RIND), seperti pada TIA gejala neurologis dari RIND juga akan menghilang, hanya saja perlangsungannya lebih lama, yaitu lebih dari 24 jam, bahkan sampai 21 hari. RIND biasanya membaik dalam waktu 24-48 jam, sedangkan PRIND (*Prolonged Reversible Ischemic Neurological Deficit*) akan membaik dalam beberapa hari, maksimal 3-4 hari.
3. *Stroke In Evolution (Progressing Stroke)*, pada bentuk ini gejala/tanda neurologis fokal terus memburuk setelah 48 jam. Kelainan atau defisit neurologik yang timbul berlangsung secara bertahap dari yang bersifat ringan menjadi lebih berat.
4. *Complete Stroke Non-Haemorrhagic*, adalah kelainan neurologis yang ada sifatnya sudah menetap, tidak berkembang lagi. Kelainan neurologis yang muncul bermacam-macam, tergantung daerah otak mana yang mengalami infark.

2.2.2. Klasifikasi Strok Iskemik Berdasarkan Patogenesis

Berdasarkan patogenesis, strok iskemik dibagi menjadi empat, yaitu (Norrving, 2010):

1. Strok iskemik trombotik.
2. Strok iskemik emboli.
3. Strok iskemik karena sebab lain (misalnya; kelainan hematologi).

4. Strok iskemik oleh sebab lain yang belum diketahui (*cryptogenic infarction*).

2.3. Faktor Risiko Strok

Faktor risiko strok adalah sebuah karakteristik pada seorang individu yang mengindikasikan bahwa individu tersebut memiliki peningkatan risiko untuk kejadian strok dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki karakteristik tersebut. Faktor risiko terdiri atas faktor risiko yang dapat dimodifikasi, yakni hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, merokok dan lain-lain, dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yakni umur, jenis kelamin, ras, hereditas (Gofir, 2009).

Bagaimana faktor risiko dapat merubah dinding pembuluh darah otak? Banyak faktor risiko kardiovaskuler meningkatkan produksi dari *reactive oxygen species* (ROS) dan memicu inflamasi pada sistemik dan pembuluh darah otak. Sumber vaskuler predominant dari ROS adalah superoksid-produksi enzim oksidasi NADPH, *xanthine oxidase*, enzim mitokondrial, dan *nitric oxide synthase* (NOS), suatu keadaan yang mana enzim ini menghasilkan *superoxide* dari NO. Banyak efek kerusakan dari stres oksidatif pada pembuluh darah berkaitan dengan inaktivasi dari NO melalui radikal bebas *superoxide*, yang akan mengurangi bioavailabilitas NO dan menghambat fungsinya sebagai vasodilator. Hilangnya efek *vasoregulator* dari NO endotel menyebabkan vasokonstriksi dan mengurangi respon NO terhadap vaskuler, dengan suatu efek negatif pada regulasi dari aliran mikrovaskuler. Hilangnya antiagregat, antiproliferatif dan anti-sel

adhesi mempengaruhi NO menimbulkan agregasi platelet, adhesi leukosit pada sel endotel dan proliferasi otot polos, inilah langkah kunci terjadinya inflamasi vaskuler. ROS dapat secara langsung menyebabkan inflamasi melalui peningkatan permeabilitas sawar darah otak melalui pengambilan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan dengan memicu ekspresi dari sitokin, gen proinflamatori melalui aktivasi NFκB. (Moskowitz, 2010).

2.3.1. Hipertensi

Hipertensi adalah faktor risiko utama stroke. Hasil penelitian dari 28 rumah sakit di Indonesia, hipertensi sebesar 73,9% (Misbach, 2011).

Peningkatan risiko stroke terjadi seiring dengan peningkatan tekanan darah. Walaupun tidak ada nilai pasti korelasi antara peningkatan tekanan darah dengan risiko stroke, diperkirakan risiko stroke meningkat 1,6 kali setiap peningkatan 10 mmHg tekanan darah sistolik, dan sekitar 50% kejadian stroke dapat dicegah dengan pengendalian tekanan darah (Gofir, 2009).

Peningkatan tekanan darah sering didapatkan pada saat serangan akut stroke. Beberapa data penelitian memperlihatkan peninggian tekanan darah pada stroke akut akan berisiko terjadinya perdarahan (perluasan hematoma atau transformasi hemoragik) dan memperberat udem, sebaliknya dengan menurunkan tekanan darah terlalu cepat akan mempengaruhi tekanan perfusi serebral, terjadi gangguan autoregulasi sehingga akan memperburuk keluaran (*International Stroke Trial*). Sebagian besar ahli tidak merekomendasikan terapi hipertensi pada stroke iskemik akut, kecuali terdapat hipertensi berat yang menetap yaitu tekanan darah sistolik > 220 mmHg atau distolik > 120 mmHg. Penurunan tekanan darah dilakukan

secara bertahap 20 - 25% (Misbach, 2011).

2.3.2. Diabetes Mellitus

Diabetes merupakan faktor risiko stroke dan dihubungkan dengan meningkatnya mortalitas akibat pengaruh terhadap pembuluh darah. Etiologi stroke pada diabetes sering mengenai mikrovaskuler berupa nekrosis fibrinoid, yang menyebabkan infark kecil subkortikal yang disebut stroke lakunar, namun dapat juga mengenai pembuluh darah besar intrakranial. Walaupun ada bukti bahwa terdapat hubungan erat antara diabetes dengan stroke baik dari studi epidemiologi maupun studi patofisiologis, pengendalian dan penurunan kadar serum gula darah tidak menunjukkan penurunan risiko terjadinya stroke. Namun, kontrol gula darah mungkin memiliki efek protektif terhadap stroke. Kemungkinan risiko stroke dapat diperkecil lagi jika penanganan diabetes yang terjadi lebih agresif. Harus pula diingat kontrol terhadap hiperglikemia juga berarti kontrol terhadap komplikasi vaskuler lainnya yang dampaknya mengurangi juga risiko stroke. Meta-analisis terhadap 32 penelitian menunjukkan bahwa pasien tanpa riwayat diabetes yang mengalami stroke iskemik tetapi mengalami kenaikan kadar glukosa yang berhubungan dengan peningkatan risiko tiga kali lipat untuk mortalitas jangka pendek dan peningkatan risiko penyembuhan fungsional yang buruk dibandingkan dengan kadar glukosa yang rendah. Kemungkinan penjelasan untuk hal tersebut diatas antara lain hiperglikemi mungkin secara langsung bersifat toksik pada otak yang iskemik, karena terjadi akumulasi laktat dan asidosis intraseluler dalam otak yang iskemik. Kemungkinan terjadi kerusakan iskemik yang lebih besar sebagai akibat dari vasculopati serebral

yang mendasari dibandingkan mereka yang tidak mengalami hiperglikemi stres (Gofir, 2009; Misbach, 2011).

2.3.3. Dislipdemia

Menurut hasil penelitian yang telah ada, serum kolesterol total merupakan variabel independen dan bermakna mempunyai hubungan dengan timbulnya penyakit jantung koroner baik pada wanita maupun pria. Angka kejadian ini berhubungan dengan usia, kejadiannya lebih banyak pada usia diatas 60 tahun. Pada strok iskemik yang disebabkan oleh aterosklerosis, peranan hiperkolesterolemia ini belum konsisten. Dari hasil penelitian di 28 rumah sakit di Indonesia, faktor risiko hiperkolesterolemia didapatkan 16,4% dari seluruh subjek penelitian (Misbach, 2011)

2.3.4. Merokok

Merokok merupakan faktor risiko kuat terjadinya infark miokard dan kematian mendadak. Merokok meningkatkan risiko strok trombotik dan perdarahan subarachnoid juga sudah diterima secara luas. Para peneliti mengemukakan hipotesis merokok akan meningkatkan tekanan darah secara temporer. Meta-analisis dari 32 studi terpisah, menyimpulkan bahwa merokok bermakna sebagai kontributor untuk insiden strok pada pria maupun wanita di semua tingkatan usia (Misbach, 2011)

2.3.5. Usia (Umur)

Usia rata-rata strok dari data 28 rumah sakit di Indonesia adalah 58,8 tahun \pm 13,3 tahun, usia rata-rata wanita lebih tua dari pria, 60,4 \pm 13,8 tahun untuk wanita dan 57,5 \pm 12,7 tahun untuk pria. Usia kurang dari 45 tahun sebanyak 12,9% dan lebih dari 65 tahun sebanyak 35,8%. Dari data

ini terlihat peningkatan kejadian strok yang berkorelasi dengan bertambahnya usia, demikian halnya dengan penelitian *Framingham* terdapat korelasi yang bermakna antara kejadian strok dengan bertambahnya usia (Misbach, 2011).

2.3.6. Jenis Kelamin

Hasil dari suatu penelitian yang bertujuan untuk menganalisa berdasarkan jenis kelamin, gambaran klinis, tipe strok dan keluaran pada individu yang terserang strok pertama kali, ditemukan rata-rata kejadian strok lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria (53,8% vs 46,2%). Studi *Framingham* kejadian pada pria rata-rata 2,5 kali lebih besar dari wanita (Misbach, 2011)

2.4. Gambaran Klinis Strok

Beberapa gambaran klinik dari strok iskemik (Islam, 2000; Mohr, 2011):

1. Strok Trombotik. Biasanya terjadi saat istirahat/tidur malam, yang mana terjadi defisit fokal ,yang memberat secara gradual, sering disertai hipertensi, dengan gambaran CT scan kepala berupa area hipodens.
2. Strok Embolik. Serangan saat aktivitas sehari-hari, tidak saat tidur. Defisit fokal sering maksimal saat serangan. Tekanan darah biasanya Normal. Dapat ditemukan aritmia jantung, fibrilasi atrial, kelainan katup jantung, bising karotis atau tanda sumber embolik lain.CT scan kepala, berupa area hipodens. Pada infark hemoragik tampak area

hiperdens.

3. Infark Lakunar. Gambaran klinik dapat berupa salah satu di bawah ini:
 1. Strok motorik murni
 2. Strok sensorik murni
 3. Strok sensorimotorik

2.5. Pengelolaan Strok Iskemik

Dalam dekade terakhir ini penanganan dini strok akut telah berubah secara dramatik. Intervensi umumnya lebih ditekankan pada 48 jam awal setelah serangan. Akses untuk beberapa dari terapi ini mungkin tidak universal, disesuaikan dengan ketersediaan lokal. Aspek lain dari *stroke care* adalah kerjasama yang baik dan komunikasi inter-disiplin lebih penting (O'Brien, 2010).

Oleh karena jendela terapi dalam pengobatan strok akut sangat pendek, maka evaluasi dan diagnosis klinik harus dilakukan dengan cepat, sistematis dan cermat (AHA/ASA, *Class I, level of evidence B*). Evaluasi gejala dan tanda dini strok akut meliputi beberapa hal sebagai berikut (Perdossi, 2011):

1. Anamnesis, terutama mengenai gejala awal, waktu awitan, aktivitas penderita saat serangan, gejala lain seperti nyeri kepala, mual, muntah, rasa berputar, kejang, gangguan visual, serta faktor risiko strok (hipertensi, diabetes dan lain-lain).
2. Pemeriksaan neurologis dan skala strok. Pemeriksaan neurologis terutama pemeriksaan saraf kranialis, rangsang selaput otak, sistem

motorik, sikap dan cara jalan, refleks, koordinasi, sensorik dan fungsi kognitif. Skala strok yang dianjurkan saat ini adalah NIHSS (AHA/ASA, *Class I, level of evidence B*).

Untuk intervensi akut, salah satu dari yang sangat bermakna selama dua dekade terakhir telah diperkenalkan trombolisis intravena sebagai suatu standard terapi terhadap populasi yang terseleksi dengan baik dari pasien dengan strok iskemik akut. Saat ini, satu-satunya trombolitik agen yang mendapat izin di Eropa untuk terapi strok iskemik adalah *recombinant-tissue plasminogen activator* (rtPA), alteplase. Kriteria inklusi dan eksklusi pemakaian rTPA cukup ketat, diantaranya pasien datang kurang dari 3 jam setelah onset. Kriteria yang sangat ketat ini, menyebabkan rtPA meskipun merupakan rekomendasi utama tetapi jarang digunakan (O'Brien, 2010; Perdossi, 2011).

Pemberian antiplatelet, dalam hal ini aspirin dengan dosis awal 300-325 mg, dalam 24-48 jam setelah serangan dianjurkan untuk strok iskemik akut (diagnosa harus pasti dengan CT scan kepala), dilanjutkan dengan dosis yang lebih rendah 75 – 300 mg (AHA/ASA, *class I, level of evidence A*).

Pemberian neuroprotektan belum menunjukkan hasil yang efektif, sehingga sampai saat ini belum dianjurkan (AHA/ASA, *Class III, level of evidence A*). Namun citicolin sampai saat ini masih memberikan manfaat pada strok akut. Dosis 2 x 1000 mg intravena selama tiga hari dan dilanjutkan dengan oral 2 x 1000 mg selama tiga minggu (O'Brien, 2010; Perdossi, 2011).

Penatalaksanaan hipertensi pada strok akut. Sebagian besar (70% – 94%) pasien strok akut mengalami peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg. Penelitian di Indonesia didapatkan kejadian hipertensi pada pasien strok akut sekitar 73,9%. Sebesar 22,5 – 27,6% diantaranya mengalami peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 180 mmHg (BASC: *Blood Pressure in Acute Strok Collaboration* 2001; IST: *International Strok Trial* 2002). Penurunan tekanan darah yang tinggi pada strok akut sebagai tindakan rutin tidak dianjurkan, karena kemungkinan dapat memperburuk keluaran neurologis. Pada sebagian besar pasien, tekanan darah akan turun dengan sendirinya dalam 24 jam pertama setelah serangan strok. Berbagai *guideline* (AHA/ASA 2007 dan ESO 2009) merekomendasikan penurunan tekanan darah yang tinggi pada strok akut agar dilakukan secara hati-hati dengan memperhatikan beberapa kondisi, antara lain: pada pasien strok iskemik akut, tekanan darah diturunkan sekitar 15% (*sistolik* maupun *diastolik*) dalam 24 jam pertama setelah serangan apabila tekanan darah sistolik lebih dari 220 mmHg atau tekanan darah diastolik lebih dari 120 mmHg (O'Brien, 2010; Perdossi, 2011).

2.6. Patofisiologi Strok iskemik Trombotik

Dua pertiga depan kedua belahan otak dan struktur subkortikal mendapat darah dari sepasang arteri karotis interna, sedangkan sepertiga bagian belakang yang meliputi serebelum, korteks oksipital bagian posterior dan batang otak memperoleh darah dari sepasang arteri vertebralis kanan dan kiri yang kemudian bersatu menjadi arteri basilaris. Kedua arteri utama

ini disebut sistem karotis interna dan sistem vertebrobasiler. Kedua sistem ini beranastomosis membentuk sirkulus arteriosus Willisii. Sirkulus ini merupakan lingkaran tertutup dan berada di dasar hipotalamus dan kiasma optikum (Baehr, 2012).

Terminologi penyakit pembuluh darah otak adalah abnormalitas otak akibat proses patologik pada pembuluh darah otak. Proses ini dapat berupa penyumbatan lumen pembuluh darah oleh thrombosis atau emboli, pecahnya dinding pembuluh darah otak menyebabkan perdarahan, perubahan permeabilitas dinding pembuluh darah dan perubahan viskositas maupun kualitas darah sendiri. Perubahan dinding pembuluh darah otak serta komponen lain dapat bersifat primer karena kelainan kongenital atau degeneratif, atau bersifat sekunder yang disebabkan proses lain seperti pecah atheroma atau aterosklerosis, hipertensi, diabetes dan lain-lain, oleh karena itu, penyebab stroke sangat multifaktorial (Misbach, 2011).

Studi populasi telah menunjukkan bahwa sekitar 50% gangguan serebrovaskuler iskemik akut merupakan komplikasi trombotik atau emboli dari aterosklerosis yang mengenai pembuluh darah besar dan sedang, 25% akibat patologi arteri kecil (stroke lakunar), 20% akibat kardial emboli dan 5% akibat penyebab yang jarang (Norrving, 2010).

Iskemik otak adalah keadaan yang ditandai oleh gangguan aliran darah ke otak yang membahayakan fungsi neuron tanpa menimbulkan kerusakan yang menetap, sedangkan infark otak timbul karena iskemik yang lama dan berat disertai gangguan fungsional dan struktur yang menetap (Moskowitz, 2010).

Strok trombotik terjadi melalui serangkaian proses (Hossmann, 2011):

1. Trombosis, yang mengakibatkan oklusi pembuluh darah otak.
2. Iskemia, atau berkurangnya aliran darah ke otak yang mengakibatkan kematian sel otak.

Trombosis. Proses trombosis berawal dari rusaknya lapisan endotel pembuluh darah. Kerusakan endotel dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain pecah plak aterosklerotik, berkaitan dengan faktor risiko: hipertensi dan sebagainya. Paparan struktur sub-endotelium secara langsung oleh aliran darah mengakibatkan trombosis melekat pada struktur sub-endotelium tersebut. *Von Willebrand Factor* (vWF) menghubungkan sub-endotelium dengan *reseptor glikoprotein* (GPIb-IX dan GPIIb-IIIa) pada trombosit. Sedangkan *reseptor glikoprotein* yang lain (GPIa-IIa) merupakan tempat perlekatan antara trombosit satu dengan lainnya.

Proses adhesi ini mengakibatkan trombosit teraktivasi dan berubah bentuk. Trombosit yang teraktivasi akan melepaskan beberapa bahan kimia, antara lain ADP (*adenosin difosfat*) yang mengakibatkan agregasi trombosit, AA (*asam arakidonat*) yang selanjutnya akan dimetabolisasi menjadi tromboksan-A₂, suatu *vasokonstriktor* yang sangat kuat dan dapat mengakibatkan agregasi trombosit, serta bahan eikosanoid lainnya, seperti prostaglandin F_{2α} dan *serotonin* yang juga menyebabkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit.

Pengelupasan endotel juga akan mengaktivasi proses koagulasi, yang mengakibatkan pembentukan fibrin di daerah tersebut. Telah diketahui bahwa jaringan subendotelium (*tissue factor*) yang terpapar plasma darah,

merupakan awal jalur ekstrinsik dalam proses koagulasi. Pembentukan trombus yang terdiri dari agregasi trombosit dan akumulasi fibrin pada pembuluh darah otak, mengakibatkan oklusi pembuluh darah otak tersebut. Oklusi tersebut mengakibatkan berkurangnya aliran darah yang memasok bagian otak tertentu.

Iskemia. Meskipun berat otak hanya kira-kira 2% dari berat badan, namun otak membutuhkan pasokan sebanyak 20% dari darah yang dipompa jantung. Dalam keadaan normal, aliran darah otak (ADO) berkisar antara 50-55 ml per 100 gram otak/menit. Dalam keadaan tersebut otak mengkonsumsi sekitar 45 ml oksigen/menit, atau sama dengan 20-25% dari seluruh oksigen yang dikonsumsi tubuh (Islam, 2000; Gusev, 2003).

Otak menggunakan glukosa sebagai satu-satunya sumber tenaga. Dalam keadaan cukup oksigen, berlangsung proses glikolisis aerobik yang menghasilkan tenaga 36 molekul ATP (adenosin trifosfat) dari 1 molekul glukosa. Sedangkan dalam keadaan iskemik, terjadi metabolisme anaerobik dari 1 molekul glukosa hanya menghasilkan 2 molekul ATP serta asam laktat. ATP sangat dibutuhkan oleh sel otak untuk memelihara integritas sel, menjaga stabilitas ion, terutama ion kalium intraseluler serta ion natrium dan kalsium ekstraseluler. Karena otak tidak mempunyai kemampuan untuk menyimpan tenaga, maka otak sangat membutuhkan pasokan darah yang mengandung oksigen dan kadar glukosa yang cukup, secara konstan dan terus menerus. Dalam hal ini, otak mempunyai mekanisme *autoregulasi* untuk menjamin stabilitas pasokan tersebut (Gusev, 2003).

Mekanisme *autoregulasi* adalah mekanisme otak sendiri untuk

mempertahankan jumlah aliran darah yang sesuai kebutuhan jaringan otak. Pada keadaan iskemia sedang atau berat, mekanisme *autoregulasi* menjadi tidak berdaya lagi. Dalam keadaan ini, sel otak kekurangan tenaga (ATP) dan mengalami *asidosis* akibat peningkatan asam laktat, sehingga terjadi gangguan fungsi otak. Kematian sel otak yang menetap (*ireversibel*) mulai terjadi ketika ADO menurun hingga 10 ml/100 gram otak/menit (Hossmann, 2010). Jumlah aliran darah ke otak (CBF) biasanya dinyatakan dalam cc/menit/100 gram otak. Nilainya tergantung pada tekanan perfusi otak (*Cerebral Perfussion Pressure/ CPP*) dan resistensi serebrovaskuler (*Cerebrovascular Resistance/ CVR*) $CBF = CPP/CVR = MABP-ICP/CVR$. Komponen CPP ditentukan oleh tekanan darah sistemik (*Mean Arterial Blood Pressure/ MABP*) dikurangi dengan tekanan intrakranial (TIK/ICP), sedangkan komponen CVR ditentukan oleh beberapa faktor, yaitu tonus pembuluh darah otak, struktur dinding pembuluh darah dan viskositas darah yang melewati pembuluh darah otak.

Aliran darah otak merupakan patokan utama dalam menilai vaskularisasi regional di otak. Melalui pemeriksaan dengan menggunakan emisi sinar (*Positron Emmision Tomography/ PET*) diketahui bahwa aliran darah otak bersifat dinamis. Artinya dalam keadaan istirahat nilainya stabil tetapi pada saat melakukan kegiatan fisik maupun psikis, aliran darah regional akan meningkat sesuai dengan aktivitas. (Misbach, 2011)

2.6.1. Peran Neuron, Glia dan Neurotransmitter

Neuron dan prosesusnya serta sinaps berperan pada alur informasi pada sistem saraf. Di sinaps, informasi dihantarkan dari satu neuron ke

neuron berikutnya melalui zat kimia yang dikenal sebagai neurotransmitter. Sel terbanyak di sistem saraf pada kenyataannya bukanlah neuron, tetapi sel glia (disebut juga glia atau neuroglia). Sel tersebut tidak berperan langsung pada pengolahan dan transmisi informasi namun sel tersebut memiliki peran pendukung yang tidak tergantikan agar neuron tetap berfungsi. Tiga jenis sel glia pada sistem saraf pusat adalah sel astroglia (astrokit), oligodendroglia (oligodendrosit) dan sel mikroglia. Astrokit terbagi menjadi dua jenis, protoplasmik dan fibrilaris.

Pada susunan saraf yang intak, astrokit berperan untuk mempertahankan lingkungan internal (homeostasis) terutama dengan mempertahankan konsentrasi ion. Penonjolan astrokit yang halus menyelubungi masing-masing sinaps, menyekatnya dari lingkungan sekitar sehingga neurotransmitter tidak dapat keluar dari celah sinaps. Bila terjadi kerusakan pada sistem saraf pusat, astrokit berperan dalam pembentukan jaringan parut (gliosis). Oligodendrosit membentuk selubung mielin di sistem saraf pusat. Sel mikroglia adalah fagosit yang teraktivasi pada proses inflamasi dan degeneratif yang mengenai sistem saraf (Bolton, 2009; Baehr, 2012).

Komunikasi interseluler secara normal bergantung pada keberadaan neurotransmitter serta energi di sinaps. Neurotransmitter ini secara difus akan berinteraksi dengan reseptor di post-sinaptik untuk selanjutnya memberikan respon sel tersebut sebagai metabolisme. Neurotransmitter eksitatorik seperti glutamate dan aspartat akan menstimulasi sel post-sinaptik, sementara *gamma-aminobutyric-acid* (GABA) akan bekerja sebaliknya. Keadaan defisit

energi lokal seperti pada iskemik akan menyebabkan depolarisasi neuron dan glia yang kemudian memicu aktivasi dari kanal Ca^{++} serta sekresi asam amino eksitatorik glutamate di ekstrasel. Selain itu, sel yang mengalami iskemik tidak mempunyai kemampuan untuk memetabolisme atau memecah neurotransmitter eksitatorik tersebut akibat terganggunya enzim pemecah pada iskemik, sehingga terjadi penumpukan glutamate di sinaps. Glutamat yang berlebih akan berikatan dengan tiga reseptor glutamate, yaitu *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) dan reseptor metabotropik. Ikatan dengan reseptor NMDA menyebabkan masuknya ion Na^+ dan Ca^{++} ke dalam sel melalui kanal ion. Meningkatnya ion Na^+ dan Ca^{++} mengakibatkan masuknya cairan H_2O yang berlebihan karena dalam keadaan iskemik pompa ion tidak berfungsi. Aktivasi reseptor AMPA yang berlebihan juga menyebabkan gangguan homeostasis, disertai masuknya cairan H_2O ke dalam sel menyebabkan udem toksik serta merupakan faktor penyebab sel lisis (nekrosis). Kejadian ini secara primer ditemukan di daerah infark, berbeda dengan di penumbra yang kematian selnya sering akibat terjadinya apoptosis dan inflamasi.

Pada nekrosis, struktur sel menjadi hancur secara akut disertai dengan reaksi inflamasi, makrofag akan menyerbu dan memfagosit sisa sel. Sedangkan pada apoptosis tidak terjadi reaksi inflamasi, melainkan struktur sel akan menciut (*shrinkage*). Selain proses kematian neuron pada strok akut, integrasi antar neuron dan matriks sekitarnya terutama sel glia dan endotel kapiler juga berperan penting (Moskowitz, 2010).

2.6.2. Patogenesis Seluler Strok Iskemik

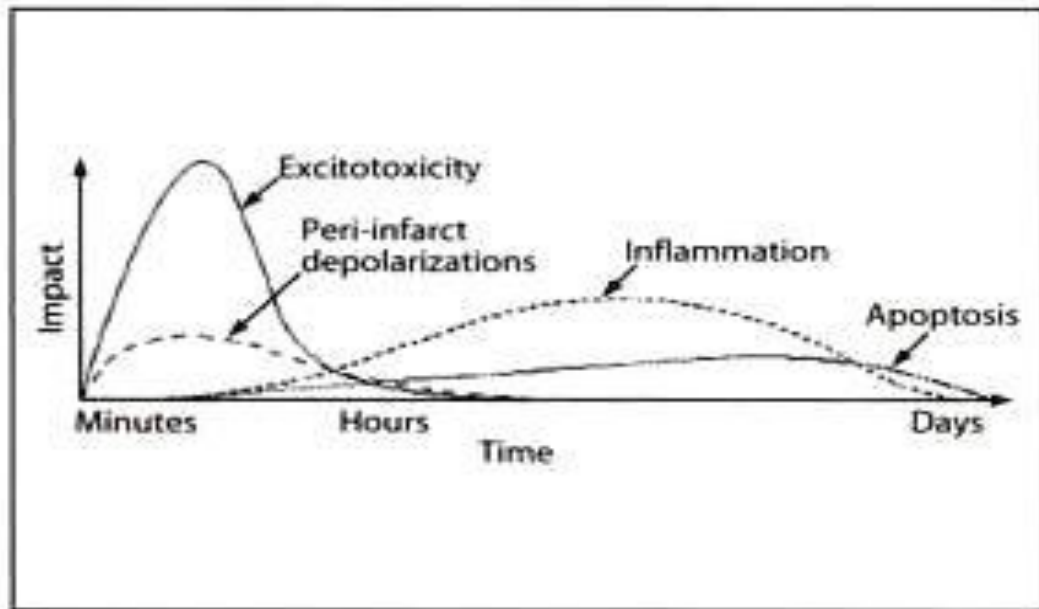
Pada inti teritorial arteri otak yang tersumbat tanda yang paling dini muncul dari *cellular injury* adalah pembengkakan neuron atau penyusutan, sitoplasma mengalami *microvacuolation*, yang mana secara struktural berkaitan dengan pembengkakan mitokondria. Perubahan ini berpotensi dapat kembali (reversible) jika aliran darah diperbaiki sebelum membran mitokondria menjadi ruptur (Hossmann, 2010).

Kematian sel iskemik terutama dipicu oleh iskemik fokal yang berkaitan dengan reaktif dan perubahan sekunder. Sel otak yang sangat sensitif adalah neuron, diikuti dengan glia, oligodendrosit-astrodit dan sel vaskuler. Perubahan yang sangat penting terjadi diawal 1–2 jam pertama, yaitu terjadi pembengkakan astrositoma perineuronal dan perivascular; kemudian setelah 4–6 jam *blood brain barrier* mengalami kerusakan menimbulkan udem vasogenik; setelah 1–2 hari sel inflamatori berakumulasi di seluruh daerah infark. Infark otak berkembang dalam tiga fase (Hossmann, 2010):

1. Fase akut: dalam beberapa menit setelah onset iskemia; depolarisasi terminal dari membran sel.
2. Fase subakut: dalam 4 – 6 jam; kerusakan sel molekul, inti (*core*) infark meluas ke periinfark penumbra.
3. Fase lanjut: beberapa hari sampai minggu; udem vasogenik, inflamasi dan kemungkinan program kematian sel.

Patofisiologi strok iskemik akut meliputi dua rangkaian proses, yaitu sebagai berikut:

1. Vaskular, hematologi atau *cardiac event* yang menyebabkan penurunan awal (dan perubahan berikutnya) pada aliran darah otak lokal,
2. Perubahan kimia seluler yang diakibatkan oleh iskemia dan yang mana dapat menimbulkan nekrosis neuron, glia dan sel otak lainnya.



Gambar 2.1. Perkiraan cascade dari kerusakan pada iskemik serebral fokal (Dikutip dari Warlow, 2001).

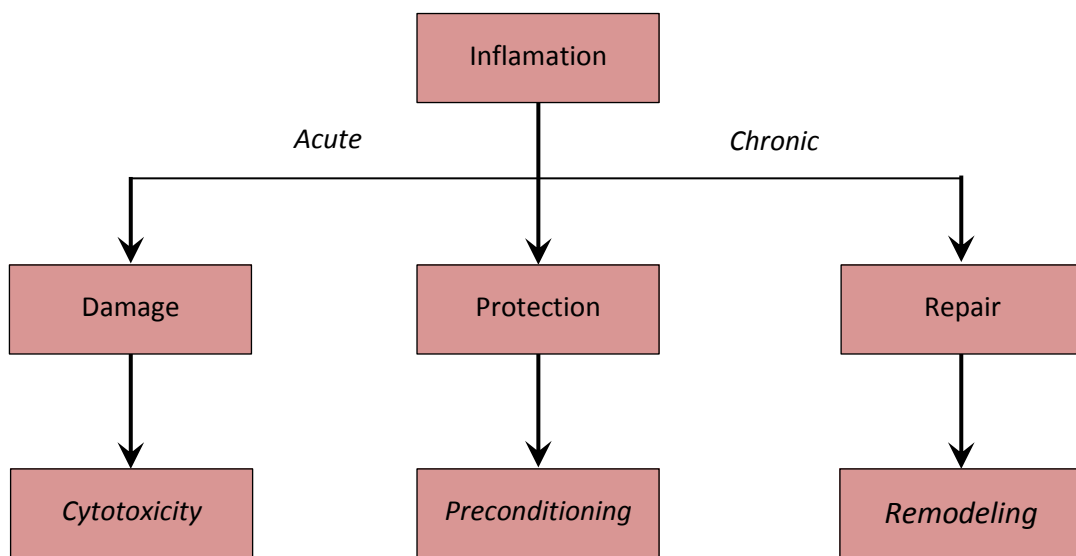
Nekrosis sel saraf tersebut di atas dapat terjadi dan bergantung pada beberapa hal sebagai berikut (Gambar 2.1):

1. Berat dan lama Iskemia Serebral. Transisi dari CBF normal ke oligemia serebral, iskemik penumbra dan infark jaringan yang muncul, bergantung pada berat dan lamanya iskemia otak. Penumbra iskemik dapat didefinisikan sebagai suatu area dari iskemik yang berat, secara fungsi terganggu, tetapi merupakan jaringan otak yang masih *survive* tetapi berisiko menjadi infark, yang dapat diselamatkan dan

dipulihkan, jika direperfusi sebelum mengalami kerusakan yang ireversibel (itulah konsep '*time is brain*'). Pada manusia tidak jelas berapa lama iskemik otak dapat *survive* dan masih dapat diselamatkan dengan reperfusi atau pengukuran untuk melindungi neuron dari kematian. Dengan kata lain, durasi dari "*time window*" untuk efektif intervensi terapi belum diketahui.

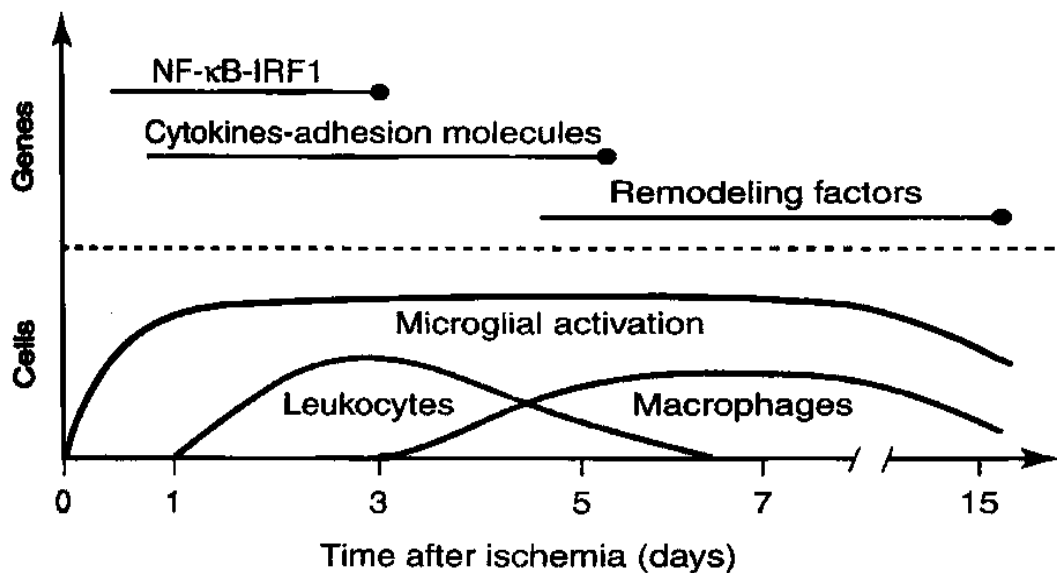
2. Reperfusi dan Kerusakan Otak. Pada monyet, oklusi arteri serebri media yang berlangsung 30 menit atau lebih sering menimbulkan kerusakan jaringan, dan oklusi yang berlangsung lebih 60 menit seringkali menyebabkan infark. *Recovery* singkat dari fungsi metabolik dimungkinkan dengan reperfusi setelah periode iskemik selama 60 menit, dan reperfusi dalam 4-8 jam dapat mengurangi ukuran lesi. Pada manusia, sebagaimana pernyataan diatas, PET studi menunjukkan jaringan yang *viable* (penumbra) sampai 17 jam setelah strok iskemik, selama reperfusi (secara spontan atau dengan pengobatan) kemungkinan efektif.
3. Fase dan Mediator Kematian Sel. Dengan reduksi yang berkepanjangan dari aliran darah otak di bawah 10 ml/100 g otak per menit, terjadi iskemik nekrosis (infark). Ini merupakan suatu bentuk *fulminant* dari kematian sel yang berkaitan dengan kegagalan membran plasma, pembengkakan dari sel dan organela internal, degradasi protein dan kerusakan DNA. Mekanisme yang dapat menimbulkan kematian sel iskemik belum dapat dipastikan tetapi mempertimbangkan bukti eksperimen pada rodent memperlihatkan

terdapat empat rangkaian dalam cascade kerusakan iskemik serebral: *excitotoxicity* (dalam menit), depolarisasi peri-infark (menit sampai jam), inflamasi (jam sampai hari) dan apoptosis (hari). Mediator utama dari kematian sel adalah: peningkatan konsentrasi cytosolic Ca^{2+} intraseluler (dan kemungkinan konsentrasi zinc), produksi radikal bebas dan asidosis (Gambar 2.1).



Gambar 2.2. Efek manfaat dan kerusakan dari inflamasi. Inflamasi menyebabkan *cytotoxicity* dalam kondisi akut tetapi juga penting untuk proteksi otak dalam kondisi tolerans iskemik. Inflamasi mengatur tahap untuk perbaikan jaringan dan, merupakan manfaat selama fase pemulihan setelah stroke. (Dikutip dari Mohr, 2011).

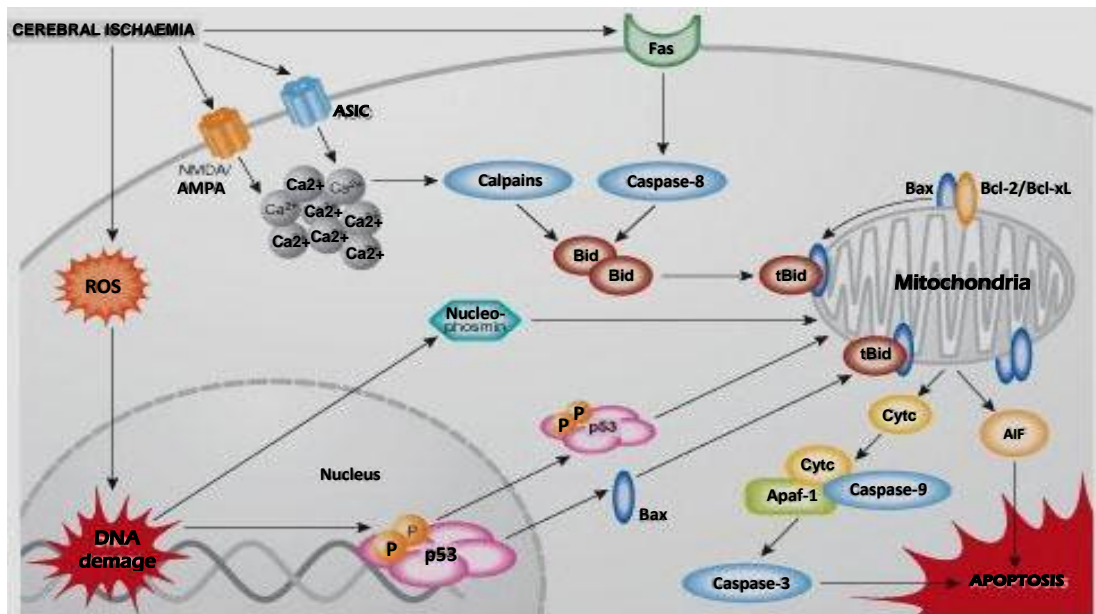
Tingkat awal dari inflamasi dimulai beberapa jam setelah onset iskemik dengan karakteristik munculnya ekspresi adhesi molekul di endotel pembuluh darah dan leukosit di sirkulasi juga merupakan strategi protektif. Leukosit bergerak melewati endotel keluar dari sirkulasi dan penetrasi ke jaringan parenkim otak yang mengakibatkan reaksi inflamasi. Bagian mayoritas dari inflamasi ditentukan oleh populasi dari sel mikroglia yang disebut juga efektor imun dari susunan saraf pusat. Mikroglia adalah fagosit



Gambar 2.3. Profil temporal dari ekspresi gen dan kejadian seluler terkait yang muncul setelah iskemik serebral fokal pada tikus. Aktivasi dari faktor transkripsi inflamatori menyebabkan ekspresi dari sitokin dan molekul adhesi. Molekuler ini merubah perjalanan dari leukosit (neutrofil dan limfosit) dan makrofag terhadap *blood brain barrier* dan ke dalam otak. Mikroglia menjadi aktif dan berkontribusi terhadap reaksi inflamatori. NF- κ B, IRF-1 (Dikutip dari Mohr, 2011).

aktif dan merupakan target utama yang sanggup menghasilkan sitokin dan enzim pro-inflamasi. Oleh sebab itu, inhibisi terhadap aktivitas mikroglia juga merupakan strategi protektif pada strok eksperimental dan pemberian antagonis sitokin mengurangi volume infark pada hewan coba. Pengaruh iskemik akut yang disebabkan oleh penurunan suplai sirkulasi ke otak (penurunan glukosa dan oksigen) akan berakibat pada perubahan tatanan biokimia di otak. Hal ini yang merupakan penyebab kematian dari jaringan otak. Dalam pengamatan neovaskularisasi di daerah infark dan peri-infark berkaitan dengan *survival* penderita strok membuktikan bahwa angiogenesis merupakan proses kompensasi atau proteksi yang sekaligus merupakan target terapi strok. Pada penelitian hewan model strok ditemukan bahwa

neovaskularisasi akan terbentuk dalam kurun waktu yang singkat yakni satu sampai tiga hari setelah terjadinya penyumbatan. Kejadian ini secara bersamaan akan meningkatkan ekspresi dari neuron, sel mikroglia, astrosit dan molekul angiogenik *Vascular Endothel Growth Factor* (VEGF) (Moskowitz, 2010; Misbach 2011).



Gambar 2.4. Mekanisme kematian sel neuronal iskemik.

Sangat dini setelah onset dari defisit perfusi fokal, mekanisme excitotoxic dapat merusak neuron dan glia. *Excitotoxicity* memicu sejumlah kejadian yang selanjutnya dapat mematikan jaringan. Kejadian tersebut, antara lain peri-infarct depolarisasi, dan lebih jauh perlambatan mekanisme oleh inflamasi dan program kematian sel. Axis-x menunjukkan evolusi dari cascade terhadap waktu, sementara axis-y membantu mengilustrasikan pengaruh masing-masing elemen dari cascade pada *outcome* (Gambar 2.1 dan 2.3). Kematian neuronal iskemik dimediasi oleh plethora dari mekanisme intraseluler, Seperti peningkatan calcium intraseluler, *reactive oxygen*

species (ROS), Kerusakan DNA dan disfungsi mitokondrial. *Post-ischaemic cytotoxic calcium influx* di mediasi melalui stimulasi N-methyl-D-Aspartate (NMDA). D,L- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolpropionic acid (AMPA) *glutamate receptor* atau *acid-sensing ion channels* (ASICs). Peningkatan Ca^{2+} intraseluler, akumulasi ROS dan aktivasi dari *Fas death receptors* menimbulkan aktivasi caspase-8 atau calpain dan memediasi pecahan dari Bid ke *truncated Bid* (tBid), yang merupakan integrasi jalur kematian yang berbeda pada apoptosis mitokondria. Pada membrane mitokondria tBid berinteraksi dengan Bax, yang biasanya di netralisir oleh anti-apoptotic B-cell leukaemia/lymphoma 2 (Bcl-2) protein family Bcl-2 atau Bcl-xL. Dimers dari tBid dan bax membentuk pori dalam membran mitokondria bagian luar, dengan demikian pelepasan citocrom c (Cyt c) atau *apoptosis-inducing factor* (AIF), menyebabkan *caspase-dependent* atau *caspase-independent cell death*. Setelah dilepas dalam cytosol, kompleks citokrom c dengan *apoptotic protein-activating factor-1* (Apaf-1) dan procaspase-9 untuk membentuk apoptosome, yang selanjutnya akan mengaktifkan *executor caspase*, seperti caspase-3. Sebaliknya, AIF translokasi secepatnya ke dalam nucleus yang mana akan dimediasi fragmentasi DNA dalam skala besar dan kematian sel melalui *caspase-independent*. *Nuclear pathways* dari kematian sel neuronal diaktivasi untuk merespon kerusakan DNA, seperti, melalui *phosphorilation* (P) dan activase p53 atau translokasi mitokondrial dari nucleophosmin (Gerald, 2005; Mohr, 2011).

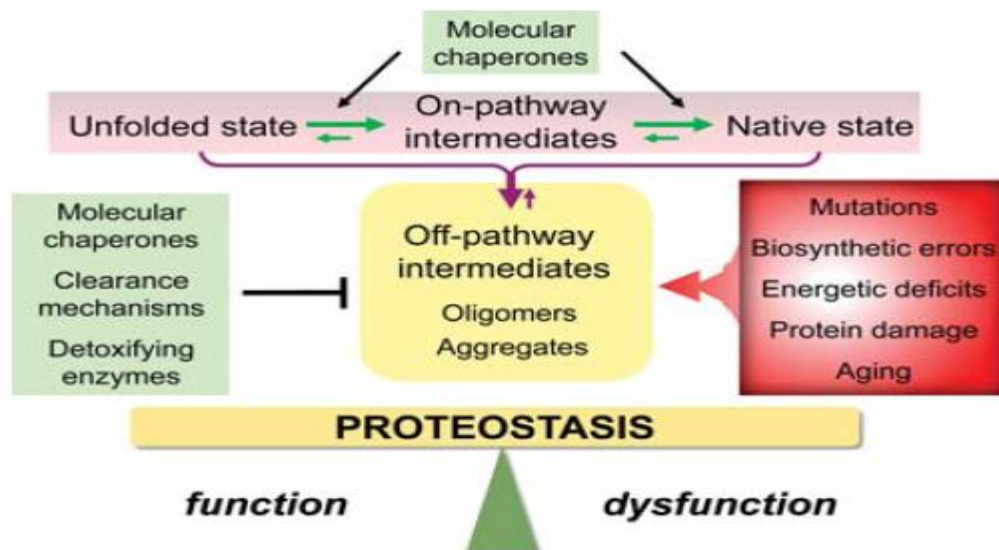
2.6.3. Stres pada Strok

Pemahaman terkini dari stres didasarkan pada penelitian yang dirintis

oleh Walter Cannon dan Hans Selye. Cannon mengatakan bahwa respon suatu organisme terhadap perubahan di dalam lingkungannya, berupa respon fisiologik yang penting untuk *survive*, Cannon memperkenalkan konsep “homeostasis”. Selye mendefinisikan stres fisiologik sebagai “sindroma adaptasi umum” dan mengidentifikasi beberapa gambaran utama dari respon biologik termasuk peningkatan adrenal, perdarahan gastrointestinal dan penurunan respon imun. Selye juga memperkenalkan istilah “distress” dan “eustress” untuk membedakan stres yang baik (seperti menjalani ambang batas pada tes yang sulit, lingkungan yang nyaman) dan stress yang buruk (seperti insidens yang menimbulkan emosi yang berkepanjangan, nyeri fisik) (Everds, 2013).

Stres mempengaruhi fungsi neurologik melalui perubahan balans pada jalur neurotransmitter. Stres akut menyebabkan perubahan produksi atau pelepasan transmitter melalui neuron pre-sinap, terjadi penyimpangan dari biasanya atau inaktivasi transmitter dari celah sinap, dan/atau modifikasi serta afinitas dari molekul reseptor. Neurotransmitter utama yang berubah akibat stress adalah peningkatan katekolamin atau penurunan 5-*hydroxytryptamin* (seperti serotonin). Perubahan metabolik pada neuron berkaitan dengan stres termasuk berkurangnya ATP dan kadar glutathione, peningkatan konsentrasi Ca^{++} intraseluler, peningkatan produksi dari ROS dan penurunan pengambilan glukosa oleh sel. Stres kronik memicu peroksidasi lipid dan disfungsi mitokondrial pada otak tikus. Stres memicu sejumlah perubahan neurokimia, tetapi tidak semua dari perubahan ini adalah hal yang tidak diinginkan.

Stres berkaitan dengan ekspresi dari HSP yang muncul untuk melindungi otak. Sebagai contoh, sejumlah transkrip mRNA untuk HSP70 meningkat pada korteks serebri. Protein ini yang melindungi sel dari stres (Everds, 2013).



Gambar 2.5. Stabilitas proteostasis dan proteome. Proteostasis mewakili keseimbangan antara keadaan seluler fungsional dan disfungsi dan bergantung pada produksi folding protein. Folding intermediate dapat menjadi on-pathway atau off-pathway dan membentuk oligomer dan agregasi. Supresi dari *intermediate off-pathway* oleh chaperon dan mekanisme pembersihan juga dirubah oleh kerusakan protein, termasuk mutasi, gangguan biosintetik dan defisit energi (Dikutip dari Marimoto, 2012)

Agregasi protein dan kerusakan kolateral berkaitan dengan stres dari protein misfolded yang merupakan suatu permasalahan mendasar pada biologi dari lanjut usia dan penyakit manusia. Hal ini menimbulkan pertanyaan, mengapa *Heat Shock Respon* (HSR) dan respon stres lainnya, begitu esensial dan efektif untuk melindungi sel terhadap stres akut. Akumulasi dari agregasi selama usia lanjut dan gangguan yang berkaitan dengan usia pada proteostasis menimbulkan penambahan kerusakan protein yang memberikan kontribusi pada toksisitas seluler.

HSR merupakan suatu respon molekuler terhadap gangguan *homeostasis protein* (proteostasis). Semua organisme sensitif dan berespon terhadap stres lingkungan dan fisiologik dengan memicu respon stres sel yang melindungi inti proses biosintetik seperti perbaikan DNA, folding protein dan pembersihan protein yang rusak. Pelepasan HSR menimbulkan percepatan dan ekspresi yang kuat dari *molecular chaperones* dan jalur protektif sel lainnya untuk melindungi sintesis dan folding rantai baru, untuk mencegah misfolding dan agregasi, dan untuk meningkatkan pemulihan dari stres yang memicu kerusakan (Marimoto, 2012)

2.6.4. Kematian Sel Apoptosis dan Nekrosis pada Strok Iskemik

Nekrosis merupakan suatu bentuk pasif dari kematian sel sebaliknya apoptosis merupakan suatu proses yang terkontrol. Apoptosis atau sering disebut sebagai *programmed cell death* (PCD) sebetulnya adalah suatu proses fisiologik yang berperan untuk mengontrol jumlah sel dalam perkembangan tetapi juga ikut serta dalam beberapa keadaan patologik (Gerald, 2005).

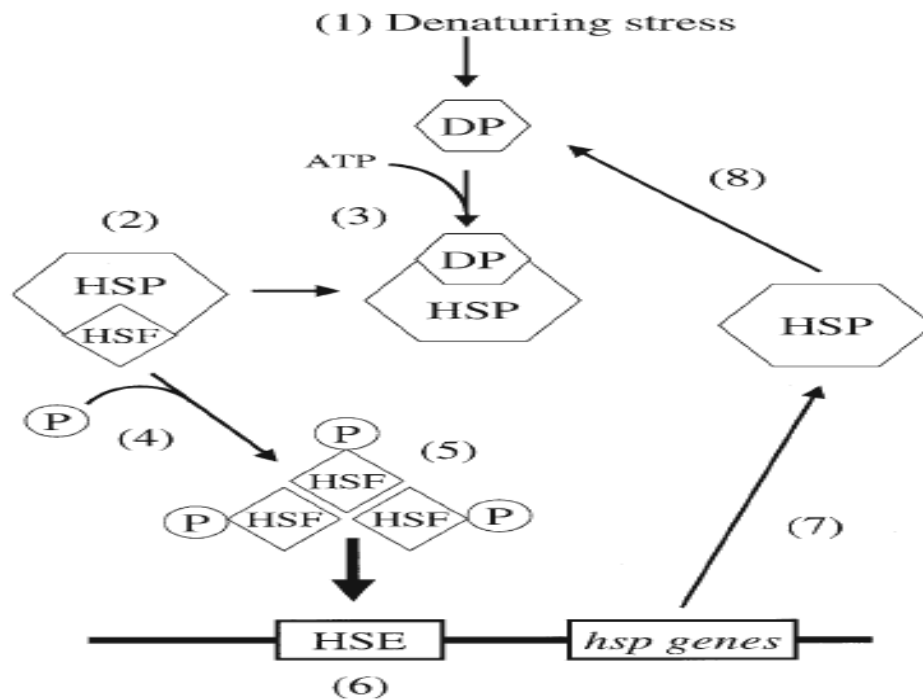
Apoptosis ditandai dengan perubahan bentuk sel yang mati berupa sitoplasma mengkerut, kromatin kondensasi, fragmentasi nukleus, hilangnya adesi dan bentuk sel tidak lagi bulat tetapi mengkerut (Mohr, 2011). Sedangkan nekrosis adalah kematian sel yang terjadi secara akut dan tidak dalam keadaan fisiologik, sel akan membengkak, mitokondria mengalami dilatasi kemudian membran ruptur sehingga mengeluarkan isi sitoplasmik dan nukleus ke ruang interseluler mengakibatkan reaksi inflamasi (Mohr, 2011).

2.6.5. Peran *Heat Shock Protein* Terhadap Strok Iskemik

Salah satu respon dari sel saat mengalami stres baik berupa stres fisiologik maupun stres patologik akan dibentuk sekelompok protein yang disebut *Heat Shock Protein* (HSP). HSP dapat ditemukan dalam keadaan fisiologik (keadaan non-stres atau eustres), keadaan stres lingkungan dan pada keadaan patologik. Keadaan fisiologik berupa perkembangan, pertumbuhan, diferensiasi, atau adanya onkogen/protoonkogen, sedangkan keadaan lingkungan stres seperti misalnya rangsang panas, adanya ROS (*Reactive Oxygen Species*), logam berat asam amino analog dan adanya penghambat metabolisme energi (Lee, 2004).

Keadaan patologik yang merangsang timbulnya HSP adalah cedera jaringan/perbaikan jaringan yang rusak, *neuronal injury*, proses penuaan, iskemik/hipoksik, *oxidant injury*, hipertrofi, demam/inflamasi, infeksi virus atau bakteri. Jadi dalam hal ini, HSP berperan proteksi terhadap beberapakondisi stres dengan berpartisipasi dalam sintesis protein, protein folding, transport dan proses translokasi protein serta mencegah agregasi protein. HSP akan memodulasi mesin proteolitik apabila protein yang abnormal *folded* tersebut tidak dapat diperbaiki maka akan dihancurkan melalui sistem *ubiquitin-proteosom* dan *lysosome-mediated autophagy* (Lee, 2004).

HSP dapat ditemukan pada bermacam-macam sel dan tiap sel akan membentuk HSP yang berbeda tergantung pada jenis stimulus yang diterima dan derajat dari stimulus itu sendiri (Yenari, 2005). HSP gen teraktivasi setelah adanya rangsangan pada *transcription factor* yaitu HSF (*Heat Shock*



Ket.: HSP(Heat Shock Protein), HSF(Heat Shock Factor), HSPs (Heat Shock Proteins), ATP (Adenosine Triphosphat), DP (Denaturing Protein), HSE (Heat Shock Elements) *) Modifikasi dari Yenari M. A.. 2005.

Gambar 2.6. Mekanisme aktivasi HSP, berbagai stres menghasilkan denaturasi protein (1). HSP normal terikat pada HSF (2), tetapi disosiasi pada kehadiran denaturasi protein. Sekali disosiat, HSPbebas mengikat DPs, diikuti pelepasan cepat. Tahap kebutuhan ATP (3). Banyak HSPs bergenerasi ketika HSFs phosphorylasi (4) dan trimerize (5). Trimer ini dapat mengikat HSE (6) yang mengandung promotor dari HSPs dan menghasilkan lebih banyak protein (7). HSP yang baru dihasilkan kemudian dapat mengikatl lebih banyak lagi protein denaturasi (8).

Factor), proses sentral aktifasi HSF tergantung pada keseimbangan antara ikatan molekul free HSP dengan HSF dan dengan stress mediated unfolding proteins, HSF juga dapat diaktivasi oleh beberapa stressor yang dapat mengaktivasi fosfolipase C, yaitu Inositol 1,4,5 Triphosphate (IP3) dan diacilglycerol yang dapat mengaktivasi PCK (Protein Kinase C) (Mayer, 2005; Yaneri, 2005). HSP70 dapat ditemukan baik pada sel neuron maupun sel glia. Bersama dengan HSP40 yang berperan sebagai co-chaperones

dapat ditemukan pada post sinaptik, diduga ikut serta dalam menginduksi secara aktif dari AMPA (*Amino-3-Hidroxy-5-Methyl-4-Isox Azolepropionate*) reseptor di *silent synaps* selama induksi LTP (*Long-Term Potentiation*), jadi *molecular chaperones* yang berada di post sinaptik berperan pula pada neuroplastisitas (Liu, 2007).

Terdapat 5 famili HSP berdasarkan berat molekulnya, yaitu HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 dan small HSP (25 – 28 kDa). HSP70 adalah jenis HSP yang paling banyak diselidiki, diekspresikan secara *constitutively* (contoh heat shock cognate protein 70, HSC70) atau *inducible* (HSP70) . Dalam keadaan kondisi normal tidak dapat ditemukan inducible HSP70, sehingga bisa dijadikan sebagai *diagnostic marker* apabila ditemukan dalam konsentrasi tinggi. (Mayer, 2005).

Kerja dari HSP ini tergantung ketersediaan ATP, denaturasi protein akan mengaktifkan *Heat Shock Factor* (HSF) yang berada di sitosol, yang kemudian akan mengalami fosforilasi dan membentuk trimers, yang akan masuk ke dalam nukleus dan terikat dengan HSE (*Heat Shock Elemen*) yang memiliki promotor dari beberapa *heat shock genes* yang akan melakukan transkripsi kemudian translasi untuk membentuk HSP. Distribusi HSP70 bervariasi tergantung pada jenis dan berat iskemia (Mayer, 2005).

Pandangan sekarang ialah bahwa HSP terutama ikut berperan dalam pelipatan, penyusunan dan peletakan protein intraseluler. Mungkin stres terhadap sel seperti *heat shock* mengakibatkan penambahan jumlah protein yang terdenaturasi atau protein yang rusak, dan dengan demikian juga meningkatkan kebutuhan akan HSP. Pandangan terdahulu adalah

pertambahan sintesis protein ini sebagai respon terhadap stres yang dipakai sebagai batasan karakteristik HSP. Sekarang telah jelas bahwa banyak dari anggota keluarga HSP yang berbeda diperlukan pada setiap waktu bagi fungsi normal sel dan memang banyak HSP yang disintesis secara rutin oleh sel (Nakamura, 2008).

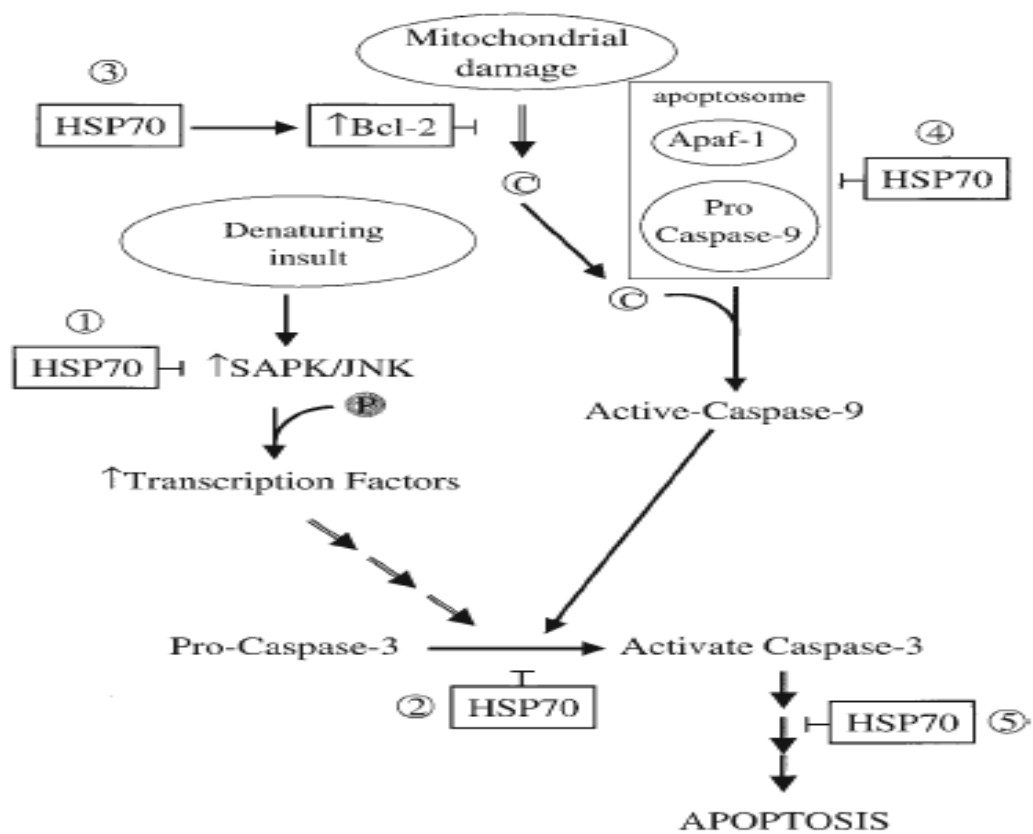
Beberapa hal yang menyebabkan HSP menjadi pusat perhatian utama dalam 15 tahun terakhir ini adalah kenyataan bahwa HSP terdapat juga pada suhu fisiologis, merupakan salah satu molekul yang paling dapat bertahan selama evolusi dan mempunyai peranan yang sangat penting dalam fungsi sel normal (Albar, 2008).

Banyak dari protein ini berperan dalam menentukan struktur tiga dimensi yang tepat dari berbagai ragam protein. Sebagai contoh, Bip protein (termasuk keluarga HSP-70) bertugas untuk mengatur lipatan yang tepat dari rantai panjang imunoglobulin dan mungkin juga rantai pendek. HSP juga mempunyai efek *chaperon* penting yang berkaitan dengan molekul reseptor sampai munculnya molekul efektor yang menggantikan HSP ini. Gen HSP menunjukkan beberapa sifat yang tidak lazim yang memungkinkan mereka ditranslasi menjadi protein pada situasi mana translasi gen lain dihambat (Yoshiji, 2008; Guzick, 2009).

2.6.6. Peran HSP70 Sebagai *Chaperone*, Antiapoptotik, Antiinflamasi

HSP terdapat pada kebanyakan sel, berfungsi sebagai *molecular chaperones*, dan berperan dalam proteksi sel dari kerusakan dalam merespon rangsangan stres. HSP70 terdiri dari dua bentuk, yaitu yang terus-menerus terekspresi atau *constitutive* dan yang *inducible*. *Inducible* dapat

ditemukan antara lain pada hipoksik/iskemia. Dalam merespon berbagai gangguan metabolik dan kerusakan termasuk strok, sel meningkatkan suatu respon stres dengan menginduksi berbagai protein, terutama 70 kD *Heat shock Protein* (HSP70). Kemungkinan stres protein memberikan neuroproteksi, khususnya HSP70 karena kadarnya meningkat di daerah otak yang relatif resisten terhadap kerusakan (Mayer, 2005; Yenari, 2005).



Ket.: *Bcl-2* (*B-Cell Lymphoma 2*), *Apaf* (*Apoptosis Protease Activating Factor*), *SAPK* (*Stress Activated Protein Kinase*), *JNK* (*c-Jun Amino-Terminal Kinase*)* Dikutip dari Yenari M. A.. 2005

Gambar 2.7. Perlindungan dari apoptosis oleh HSP70, mempunyai efek pada beberapa tahapan dalam cascade kematian apoptosis. Apoptosis dapat diaktivasi melalui kerusakan mitokondrial menyebabkan *cytosolic release* dari *cytochrome C* yang kemudian mengaktivasi kompleks pro caspase 9 dan Apaf-1 (apoptosome), yang mengaktivasi caspase 3. Point dalam cascade ini yang mana HSP70 telah diperlihatkan menghambat kejadian yang mengikuti iskemia serebral.

Eksresi HSP70 juga berkaitan dengan fenomena yang meningkatkan tolerans. Ketersediaan *transgenic animal* dan *gene transfer*, menjadi jelas bahwa HSP melindungi sel dari kerusakan. Beberapa laporan saat ini memperlihatkan bahwa *selective overexpression* dari HSP70 memberikan perlindungan pada kerusakan saraf (Mayer, 2005; Yenari, 2005).

HSP dipicu oleh rangsangan stres dan diduga membantu mempertahankan integritas seluler dan *viability*. HSP terdiri atas baik *stress-inducible* dan *constitutive family*, seperti halnya anggota yang berhubungan dengan organel spesifik. Sintesa *Heat Shock Proteins* (HSPs) membentuk fungsi *housekeeping*, sebagai *molecular chaperones*. HSPs juga terlibat dalam presentasi antigen, *steroid receptor function*, *intracellular trafficking*, *nuclear receptor binding* dan apoptosis (Mayer, 2005; Yenari, 2005).

70 kD, merupakan salah satu dari stres protein yang paling banyak dipelajari. Termasuk dalam family ini adalah Hsc70 (*heat shock cognate*, suatu *constitutive form*), HSP70 (bentuk *inducible* yang juga dikenal sebagai HSP72), Grp75 (suatu *constitutively expressed mitochondrial glucose regulated protein*), Grp78 (suatu *constitutively expressed glucose regulated protein* yang ditemukan dalam *endoplasmic reticulum*) dan hemeoxygenase-1 (HO-1, suatu stres protein yang terlibat dalam metabolisme bilirubin). Anggota lain dari famili ini termasuk HSP40, HSP90, HSP27 dan HSP *chaperone protein* (Mayer, 2005; Yenari, 2006).

HSP70 terekspresi pada level tinggi dalam *cytosol*, *nucleus* dan *endoplasmic reticulum*. *Inducible* HSP70 biasanya tidak terdeteksi dalam keadaan normal dan terekspresi sangat kuat dari HSPs, sehingga sering

dipakai sebagai *diagnostic marker* untuk kondisi stres (Mayer, 2005; Yenari, 2006).

HSP70 termasuk stres protein, yang dihasilkan oleh sel neuron dan glia yang mengalami kondisi stres dan memainkan peran kunci dalam meningkatkan respon terhadap stres serta kemungkinan terlibat dalam patogenesis stroke iskemik (Liu, 2007).

HSP70 fungsinya tidak hanya sebagai *molecular chaperones* atau sering disebut sebagai *house keeping*, tetapi juga sebagai antiapoptotik. HSP70 adalah komponen sentral *cellular network* dari *molecular chaperones* dan *folding catalysts* (Kaplan, 2001; Mayer, 2005; Yenari, 2006). Di lain pihak, overekspresi dari HSP70 tidak dapat berfungsi sebagai antiapoptotik melainkan sebagai proapoptotik (Nakamura, 2008).

HSP70 dapat mensupresi beberapa tipe kematian sel seperti, nekrosis, apoptotik klasik, *caspase independent* yang tidak dapat dihambat oleh Bcl-2. HSP dapat bekerja antagonis dari *Apoptosis Protease Activating Factor 1* (Apaf-1) sehingga mencegah terjadinya Apaf-1 CARD (*Caspase Recruitment Domain*) sehingga menghambat pembentukan *apoptosome*, dapat pula dikatakan sebagai penghambat pematangan *caspase-9*. Penelitian terakhir mengimplikasikan bahwa HSP70 dapat memodulasi *Bid-Dependent Apoptosis* sehingga dapat menghambat pelepasan sitokrom-c. (Gambar 2.7) (Zhang, 2003; Yenari, 2005).

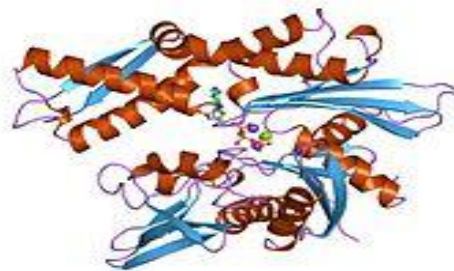
Pada lesi aterosklerotik ditemukan HSP70, dan dikatakan bahwa OxLDL adalah pemicu terbentuknya HSP70. Peningkatan yang abnormal dari HSP70 pada plak aterosklerotik dapat menyebabkan ketidakstabilan dan

ruptur plak.

Sel yang dijumpai pada stadium awal aterosklerosis, yaitu lesi *fatty streak* sebagian besar terdiri dari makrofag yang penuh dengan lemak bersama dengan limfosit T. Pada lesi yang lanjut, aktivasi peradangan pada plak menyebabkan sekresi metalloproteinase, aktifitas kolagenolitik, ruptur plak, trombosis, oklusi arteri dan infark (Nursamsu, 2002).

Teknik *imunofluorescence* dan *immunoblotting*, diperlihatkan bahwa oxLDL mampu memicu pembentukan HSP70 pada sel otot polos, dan induksi ini bergantung pada densitas sel dan konsentrasi oxLDL. Observasi ini mengindikasikan bahwa kemungkinan oxLDL adalah suatu stres yang bertanggung jawab terhadap ekspresi HSP70 pada plak aterosklerotik dan munculnya HSP70 pada plak kemungkinan dapat menjadi suatu tanda kelanjutan kerusakan oxidative pada dinding arteri (Xu, 2002).

Chaperokin merupakan istilah terbaru untuk menggambarkan peran ganda dari ekstraseluler HSP70 baik sebagai *chaperone* dan sitokin. Tambahan dari ekspresi HSP72 (bentuk *inducible* dari HSP70) intraseluler telah jelas diperlihatkan sebagai cito protektif dengan kemampuan mengaktifkan jalur anti-apoptotik dan anti-inflamasi (Biochem, 2010)



Gambar 2.8. Struktur HSP70 (Dikutip dari Piazz, 2013)

2.6.7. Dimana dan Kapan HSP70 Diekspresikan?

Beberapa group menggunakan berbagai model eksperimental *nervous system stress* dan *injury* untuk mempelajari anatomi dan temporal ekspresi dari HSP70. Pada model global serebral iskemia, HSP70 mRNA (*Massenger Ribo Nucleat Acid*) terdeteksi dalam hippocampus dalam beberapa jam dari onset iskemia dan menurun ketika neuron mati.

Ekspresi protein muncul beberapa jam kemudian. Periode singkat dari iskemia (3-8 menit) mengakibatkan ekspresi protein HSP70 dalam neuron dan beberapa glia setelah 24 jam, tetapi durasi panjang dari iskemia (10-20 menit) memperlihatkan penurunan ekspresi protein HSP70. Setelah 60 menit dari transient fokal serebral iskemia (suatu model strok), ekspresi protein HSP70 dengan pola yang sama memperlihatkan ekspresi yang persisten lebih dari 7 hari. HSP70 ditemukan dalam neuron dan astrosit disekitar infark, tetapi hanya sel endotelial mengekspresikan dalam region otak jika terjadi iskemia berat (striatum). Peningkatan durasi dari oklusi arteri serebri media, *level grade* dari HSP70 terlihat dalam neuron, mikroglia dan sel endotel yang menurun setelah iskemik yang berat. Telah dikatakan sebelumnya bahwa glia dapat mentransfer HSP70 ke neuron, oleh karena itu ekspresi HSP70 kemungkinan berkaitan dengan mekanisme potensial protektif dari glia (Tomanek, 2003; Yenari, 2005).

2.6.8. Peran *Heat Shock Protein 60* Sebagai Proinflamasi

Heat Shock Protein 60 berfungsi sebagai kunci sinyal dalam sistem imun, ekspresinya meningkat dalam suasana inflamasi dan HSP60 mereaktif sel T dan B yang dapat dilihat pada hampir semua penyakit inflamatori.

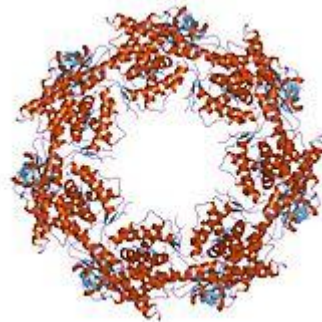
Selain itu, HSP60 memicu fenotip proinflamatori pada sel innate immune melalui *Toll-like receptor* (TLRs). Karena itu, HSP60 dianggap sebagai suatu "sinyal berbahaya" proinflamatori. Tetapi HSP60 mempunyai potensial immunoregulator dan dapat menahan kerusakan inflamatori. Penemuan terakhir menunjukkan bahwa sel T dan B dapat secara langsung berespon terhadap HSP60 melalui TLR-2 dan TLR4 (Zhorov, 2007).

Human HSP60 merupakan suatu *molecular chaperon* yang berpartisipasi dalam folding protein mitokondria. Laporan terakhir mengatakan bahwa HSP60 terdeteksi pada permukaan membran dari sel endotel manusia yang mengalami stres dan antibodi yang melawan human HSP60 memicu sitotoksitas sel endotel. Protein ini mempunyai fungsi dikotomi (Knowlton, 2008; Kimura, 2012).

Telah diperlihatkan bahwa HSP, yakni HSP60 terekspresi dalam jumlah tinggi pada lesi aterosklerotik manusia, kelinci dan *apolipoprotein E-deficient mice*. HSP yang secara normal terdapat dalam sel, telah ditemukan sebagai bentuk *soluble* dalam darah, yang secara positif berkorelasi dengan aterosklerosis pada manusia (Xu, 2002).

Aterosklerosis merupakan penyakit autoimun dipicu oleh *cross reactive immunity* terhadap mitokondria *molecular chaperone*, HSP60. (Tousi, 2007). Belakangan ini, beberapa group studi telah melaporkan bahwa *soluble* HSP secara spesifik terikat dengan Toll-like receptor 4/CD14 kompleks, yang menginisiasi suatu *innate immune response*, termasuk produksi *proinflammatory cytokines* melalui makrofag dan adhesi molekul pada sel-sel endotel melalui *nuclear factor- κ B activation*. Lebih jauh, titer

autoantibodi terhadap HSP secara signifikan meningkat pada pasien dengan aterosklerosis, dan T-limfosit secara spesifik berespon terhadap HSP ditemukan plak aterosklerosis. Respon proinflamatori ini dan reaksi autoimun terhadap HSP pada dinding pembuluh darah dapat berkontribusi inisiasi dari aterosklerosis. HSP60 berperan besar dalam respon dinding arteri terhadap stres dan berfungsi sebagai mediator atau pemicu dari aterosklerosis (Xu, 2002; Alzheimer, 2006; Methe, 2007).



Gambar 2.9. Struktur HSP60 (Dikutip dari Braig, 1994)

Kehadiran anti-HSP60 autoantibodi dalam sirkulasi menyebabkan peningkatan P-selectin dan ekspresi *von Willebrand factor* (vWF) dan merubah morfologi sel pada sel endotel dan mempercepat trombosis serta pengambilan sel inflamatori. *von Willebrand factor* adalah salah satu faktor yang menghubungkan subendotelium dengan reseptor glikoprotein (GPIb-IX dan GPIIb-IIIa) pada trombosit, itulah awal terjadinya proses trombosis setelah terjadi kerusakan pada dinding endotel. Penemuan ini menunjukkan bahwa anti-HSP60 autoantibodi dapat menjadi suatu faktor risiko protrombotik yang penting pada penyakit vaskuler manusia. Anti-HSP60 autoantibodi dikaitkan dengan aterosklerosis dan mempengaruhi sel endotel

in vitro. Aterosklerosis merupakan suatu proses autoimun. Pada penelitian pemberian anti-HSP60 antibodi pada tikus dan dimonitor dengan menggunakan *ultrasound probe* didapat pembentukan formasi trombus lebih cepat dan oklusi lebih komplisit (Diude, 2009).

2.6.9. Peran HSP Ekstraseluler

Selama bertahun-tahun HSP dianggap sebagai protein intraseluler yang meningkat dalam merespon stres fisiologik. HSP intraseluler mempunyai banyak fungsi penting, antara lain sebagai mesin *fold*ing protein atau *chaperon*, melindungi sel dari respon stres dan melindungi sel terhadap apoptosis. HSP ternyata terdapat di luar sel, dan banyak penelitian saat ini fokus pada pentingnya HSP ekstraseluler dan efeknya pada respon imun (William, 2007).

HSP60 pertama kali dilaporkan terdapat diluar sistem kultur sel glia. Telah banyak penelitian yang memperlihatkan bahwa HSP60 berada pada permukaan sel yang dilepas dari sel yang masih hidup dan berada di serum. Pentingnya HSP ekstraseluler terlihat pada 3 observasi dasar, yaitu sebagai berikut:

1. HSP seperti HSP70 dan HSP60 sangat *imunogenic*, memicu aktivasi dari sel denditrik dan komplemen serta produksi dan sekresi dari sitokin.
2. Antibodi terhadap HSP dapat ditemukan pada sebagian besar populasi.
3. Konsentrasi dari serum HSP merespon sejumlah stresor-penyakit, latihan dan stres fisiologik.

Beberapa HSP yang berbeda telah diidentifikasi dalam serum, diantaranya HSP70 dan HSP60. Stres oksidatif merupakan suatu faktor penting pada penyakit vaskuler. HSP70 dipicu oleh stres oksidatif. Ekstraseluler HSP70 penting untuk melindungi sel, khususnya sel yang menghasilkan kadar HSP70 yang rendah. HSP70 dapat terikat pada permukaan sel dan dapat memasuki sel. Monosit juga dapat mengambil HSP70 dan sebagai akibat lebih resisten terhadap apoptosis dan nekrosis. Sangat memungkinkan bahwa HSP ekstraseluler *in vivo* lebih penting dalam melindungi beberapa sel yang tidak mampu untuk mensintesa HSP sendiri, dan sel seperti ini bergantung pada pengambilan HSP ekstraseluler untuk tetap *survive*. Pada individu normal yang sehat kehadiran konsentrasi serum HSP70 yang rendah dan HSP60 kemungkinan mempunyai peran pelindung/*house keeping* (William, 2007).

2.7. Pengukuran Derajat Fungsional Strok

Pantauan ketat untuk perubahan fisiologis, defisit neurologis dan pemulihan fungsi otak agar kualitas hidup seseorang pasca strok tetap baik merupakan tujuan akhir dari tatalaksana strok. Untuk kemudahan dan keseragaman pengukuran kemajuan dari fungsi otak, terdapat beberapa penilaian berdasarkan scoring yang telah digunakan secara luas di dunia. Dalam Guidelines Stroke yang diterbitkan PERDOSSI, NIHSS telah ditetapkan sebagai salah satu cara pantauan saat perawatan strok di Indonesia (Misbach, 2011).

NIHSS adalah suatu skala penilaian yang dilakukan pada pasien strok

untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut (akibat *impairment*). Penilaian ini dilakukan dua kali yaitu saat masuk (hari pertama perawatan) dan saat keluar dari perawatan. Perbedaan nilai saat masuk dan keluar, dapat dijadikan salah satu patokan keberhasilan perawatan. NIHSS dikembangkan oleh para peneliti dari *University of Cincinnati Stroke Center* dan telah dipakai secara luas pada berbagai variasi penilaian terapi stroke. Tahun 1994 direvisi oleh Lyden et al. Validasi telah dilakukan oleh beberapa peneliti dan dikatakan mempunyai reliabilitas tinggi (Clark, 1997; Misbach, 2011).

NIHSS telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan dimasukkan dalam Guidelines Stroke yang dibuat dan direkomendasikan untuk dijadikan pedoman tatalaksana oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Nilai NIHSS antara 0 – 42, terdiri atas 11 komponen, bila motorik lengan serta tungkai kanan dan kiri dituliskan dalam satu nomor dan dipisahkan dengan penambahan a dan b, tetapi akan menjadi 13 komponen apabila masing-masing motorik lengan dan tungkai kanan dan kiri diberi nomor terpisah. Komponen tersebut adalah sebagai berikut (PERDOSSI, 2011):

1. A. Derajat Kesadaran
 - 0 = sadar penuh
 - 1 = somnolen
 - 2 = stupor
 - 3 = koma
- B. Menjawab Pertanyaan

- 0 = dapat menjawab dua pertanyaan dengan benar (misal, bulan apa sekarang dan usia pasien)
- 1 = hanya dapat menjawab satu pertanyaan dengan benar
- 2 = tidak dapat menjawab kedua pertanyaan dengan benar

C. Mengikuti Perintah

- 0 = dapat melakukan dua perintah dengan benar (misal, buka dan tutup mata)
- 1 = hanya dapat melakukan satu perintah dengan benar
- 2 = tidak dapat melakukan dua perintah dengan benar

2. Gerakan Mata Konyugat Horizontal

- 0 = normal
- 1 = gerakan abnormal hanya pada satu mata
- 2 = deviasi konyugat yang kuat atau paresis konyugat total total pada kedua mata

3. Lapang Pandang Pada Tes Konfrontasi

- 0 = tidak ada gangguan
- 1 = kuadranopia
- 2 = hemianopia total
- 3 = hemianopia bilateral / buta kortikal

4. Paresis Wajah

- 0 = normal
- 1 = paresis ringan
- 2 = paresis parsial
- 3 = paresis total

5. Motorik Lengan Kanan
 - 0 = tidak ada kelemahan bila pasien disuruh mengangkat kedua lengannya selama 10 detik
 - 1 = lengan menyimpang ke bawah sebelum 10 detik
 - 2 = lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh
 - 3 = tidak dapat melawan gravitasi
 - 4 = tidak ada gerakan
6. Motorik Lengan Kiri (idem 5).
7. Motorik Tungkai Kanan (idem 5, lengan diganti tungkai dan diangkat bergantian).
8. Motorik Tungkai Kiri (idem 7).
9. Ataksia Anggota Badan
 - 0 = tidak ada
 - 1 = pada satu ekstremitas
 - 2 = pada dua atau lebih ekstremitas
10. Sensorik
 - 0 = normal
 - 1 = defisit parsial yaitu merasa tetapi berkurang
 - 2 = defisit berat yaitu jika pasien tidak merasa atau terdapat gangguan bilateral
11. Bahasa terbaik
 - 0 = tidak ada afasia
 - 1 = afasia ringan – sedang

- 2 = afasia berat
- 3 = tidak dapat bicara/global afasia

12. Disartria

- 0 = artikulasi normal
- 1 = disartria ringan–sedang
- 2 = disartria berat

13. *Neglect*/Tidak ada atensi

- 0 = tidak ada
- 1 = parsial
- 2 = total

Nilai NIHSS berkisar antara 0 – 42, dengan penilaian adalah sebagai berikut:

- 1. Nilai < 4 : Strok Ringan
- 2. Nilai antara 4 – 15 : Strok Sedang
- 3. Nilai > 15 : Strok Berat

2.8. Pencitraan Otak Pada Strok

Pemeriksaan neuro imaging (pencitraan otak) merupakan penunjang diagnosis untuk menentukan manajemen selanjutnya. Terdapat beberapa keadaan emergensi yang mendasari pemeriksaan segera seperti keluhan dengan tanda neurologi focal pada strok, cedera kepala, tumor primer atau sekunder, infeksi otak dan lain-lain.

Pada strok iskemik dalam beberapa keadaan kadang tidak berhasil memperlihatkan lesi iskemik segera setelah serangan, gambaran tersebut kadang tampak setelah dua atau tiga hari. Tetapi diagnosa dan penanganan

harus segera ditegakkan dan dilaksanakan maka CT scan kepala harus segera dilaksanakan sejak pasien tiba di rumah sakit, dengan tujuan untuk menyingkirkan adanya perdarahan. Jadi dari anamnesis yang jelas mengarah ke diagnosa strok iskemik pasien segera di CT scan kepala untuk menyingkirkan adanya strok perdarahan.

Meskipun terdapat teknik pencitraan yang lebih canggih, penggunaan CT scan masih dianjurkan karena cepat, relatif murah, diagnosis segera untuk intervensi segera, dan hasil cepat. Selain itu penting untuk melihat lokasi strok, karena prognosis akan berbeda antara sirkulasi anterior dan posterior. CT scan merupakan metode yang sangat spesifik untuk menggambarkan infark otak (Mohr, 2011).