

**TESIS**

**PERBANDINGAN KADAR SERUM  
MATRIKS METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) DENGAN  
*ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT SCORE*  
(ASPECTS) SEBAGAI PREDIKTOR DERAJAT KLINIS  
PASIEN STROKE ISKEMIK**

*The Comparison Of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Serum  
Levels With Alberta Stroke Program Early Ct Score (ASPECTS) As  
A Predictor Of Clinical Degree In Ischemic Stroke Patients*



**ASHAERYANTO**

**C155191009**

**DEPARTEMEN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PERBANDINGAN KADAR SERUM  
MATRIKS METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) DENGAN  
*ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT SCORE*  
(ASPECTS) SEBAGAI PREDIKTOR DERAJAT KLINIS  
PASIEN STROKE ISKEMIK**

KARYA AKHIR

Sebagai syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Neurologi

Disusun dan diajukan

**ASHAERYANTO**

Kepada:

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

**2023**

## LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

### PERBANDINGAN KADAR SERUM MATRIKS METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) DENGAN ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT SCORE (ASPECTS) SEBAGAI PREDIKTOR DERAJAT KLINIS PASIEN STROKE ISKEMIK

Disusun dan diajukan oleh

**ASHAERYANTO**

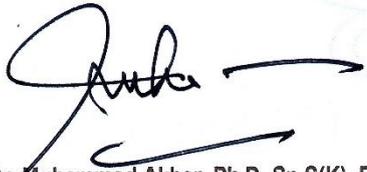
**C155191009**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Neurologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal **29 MEI 2023**  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Dr. Muhammad Akbar, Ph.D. Sp.S(K), DFM  
NIP 196209211988111001

  
dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes. Sp.S(K)  
NIP 197007102002121002

Ketua Program Studi Neurologi  
FK Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. Muhammad Akbar, Ph.D. Sp.S(K), DFM  
NIP 196209211988111001

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes. Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ashaeryanto  
No. Mahasiswa : C155191009  
Program Studi : Neurologi  
Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul Perbandingan Kadar Serum Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) dengan *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)* sebagai Prediktor Derajat Klinis Pasien Stroke Iskemik adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 28 Mei 2023

Yang menyatakan



1000  
Rp  
METERAI  
TEMPEL  
03E92AKX312638000

Ashaeryanto

## KATA PENGANTAR

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

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

1. dr. Muhammad Akbar, Ph.D., Sp.S (K)., DFM selaku Pembimbing Utama dalam penelitian ini sekaligus Penasihat Akademik penulis yang walaupun dengan kesibukannya sebagai Ketua Program Studi Neurologi namun selalu memberikan arahan dan masukan yang bermanfaat selama Penulis menjalankan penelitian ini, juga selalu menjadi inspirasi bagi penulis.
2. dr. Muhammad Iqbal Basri, M.Kes., Sp.S (K) selaku Pembimbing Pendamping yang terus memberikan semangat, motivasi dan masukan yang sangat berarti untuk menyelesaikan penelitian secepatnya.

3. dr. Gita Vita Soraya, Ph.D selaku Pembimbing yang selalu memberikan banyak gagasan, ide dan solusi disaat Penulis menjalankan penelitian ini terutama saat Penulis mengalami kebingungan.
4. dr. Ashari Bahar, M.Kes., Sp.S (K), FINS, FINA selaku anggota dewan penguji yang banyak memberi masukan sekaligus memberikan ide awal atas topik penelitian ini.
5. dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA (K), Sp.S (K) selaku anggota Dewan Penguji yang telah memberi masukan yang berharga terhadap tersusunnya tesis ini
6. Dr. dr. Andi Kurnia Bintang, Sp.S (K), MARS sebagai Ketua Departemen Neurologi (2019-2023) yang selalu membimbing dan sebagai sosok Ibu yang selalu mencurahkan perhatian kepada penulis selama menyelesaikan pendidikan spesialis neurologi.
7. Dr. dr. Jumraini Tammasse, Sp.S (K) sebagai Ketua Departemen Neurologi yang selalu memberikan motivasi kepada penulis dan meyakinkan penulis bahwa teruslah bermimpi dan meraihnya dengan doa dan kerja keras.
8. Para Dosen di Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi FK Unhas yang telah mendidik dan mengajarkan banyak hal terhadap kami sehingga kami memiliki keilmuan tentang Neurologi.
9. Pak Isdar, Ibu Masse, Kak Sukur, Pak Arfan dan seluruh staf di Prodi Neurologi FK Unhas yang dengan keramahannya telah sabar

memberikan pelayanan kepada kami sehingga kuliah dan urusan administratif menjadi sangat nyaman dan lancar.

10. Prof. Dr. Muhammad Zamrun F, M.Si, MSc selaku Rektor UHO dan Dr. dr. Juminten Saimin, Sp.OG (K) selaku Dekan FK UHO yang memberikan ijin sekolah kepada penulis serta kepada rekan-rekan kerja yang telah membantu dalam hal materi dan moril selama penulis menjalani pendidikan.
11. Direktur RSUP Wahidin Sudirohusodo dan Direktur RSPTN Unhas yang telah mengizinkan untuk melakukan penelitian di Rumah Sakit yang dipimpin dengan fasilitas yang diberikan sehingga Penulis dapat menyelesaikan penelitian dengan tepat waktu.
12. Seluruh mahasiswa PPDS Neurologi FK Unhas terutama SINAPS 2019 yang telah menjadi keluarga baru buat penulis, saling berbagi informasi, saling memberi dukungan sehingga pendidikan terasa menjadi lebih mudah dan lancar serta kepada sahabat *partner in crime* telah menjadikan pendidikan residensi menjadi lebih berwarna.
13. Bapak La Emu dan Sitti Hamsiba selaku Orang Tua tercinta serta adik adik saya Abdul Sawal, ST, Abdul wahid, S.Si, MEI, Lesmana Jaya Putra, S.Hut dan dr. Sitti Nur Santriawati yang selalu memberikan doa dan motivasi sehingga Penulis terus bersemangat menyelesaikan pendidikan neurologi
14. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.

15. Reski Chaerunnisa Haris SE, MM selaku Isteri yang telah sabar dan terus memberikan dorongan moril dan doa demi kesuksesan penulis
16. Zayan Gibran Al Fatih, Ghania Azkadina dan Muhammad Zidane Razka selaku anak yang kehadirannya selalu menjadi penyemangat bagi Penulis dalam menyusun penelitian dan menyelesaikan pendidikan.

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

Makassar, 28 Mei 2023



Ashaeryanto

## ABSTRAK

**ASHAERYANTO.** *Perbandingan Kadar Serum Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) dengan Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) sebagai Prediktor Derajat Klinis Pasien Stroke Iskemik* (dibimbing Muhammad Akbar, Iqbal Basri, Gita Vita Soraya, Ashari Bahar, dan Cahyono Kaelan).

**Pendahuluan:** Stroke iskemik menimbulkan disabilitas dan menjadi penyebab utama kecacatan tinggi di dunia. Matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) dan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) adalah prediktor derajat klinis stroke iskemik. Diperlukan marker dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang baik dalam memprediksi derajat klinis yang mengikuti serangan stroke iskemik

**Tujuan:** Menganalisis perbandingan kadar MMP-9 dengan ASPECTS sebagai prediktor derajat klinis stroke iskemik arteri serebri media.

**Metode:** Penelitian analitik dengan rancangan kohort prospektif. Sampel penelitian adalah penderita stroke iskemik arteri cerebri media di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring sejumlah 32 pasien. Pemeriksaan MMP-9 dengan metode ELISA, ASPECTS dinilai berdasarkan CT Scan Kepala ( $\leq 7$ : worse, 8-10: better). Penilaian derajat klinis dengan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) : ringan (0-4), sedang (5-14), berat (15-25) dan sangat berat ( $>25$ ) dan *modified Ranking Scale* (mRS): 0-3 (baik), 4-6 (buruk). Dilakukan Uji Spearman dan analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC) untuk menentukan sensitivitas dan spesifisitas.

**Hasil:** Nilai sensitivitas dan spesifisitas ASPECTS terhadap NIHSS admisi: 85,71% dan 90,91%, NIHSS hari ke-14: 70,37% dan 100%, skor mRS admisi: 85,71% dan 90,91%, mRS hari ke-14: 73,08% dan 100%. Nilai sensitivitas dan spesifisitas MMP-9 terhadap NIHSS admisi: 72,73% dan 76,19%, NIHSS hari ke-14: 100% dan 70,73%, mRS admisi: 72,73% dan 76,19%, mRS hari ke-14: 83,33% dan 69,23%.

**Diskusi:** MMP-9 dan ASPECTS memiliki korelasi yang signifikan terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik, dimana ASPECTS memiliki korelasi yang lebih kuat.

**Simpulan:** ASPECTS memiliki spesifisitas lebih kuat daripada MMP-9 sebagai prediktor derajat dan luaran klinis buruk stroke iskemik, MMP-9 memiliki sensitivitas lebih kuat daripada ASPECTS sebagai prediktor derajat dan luaran klinis buruk hari ke-14.

**Kata kunci:** ASPECTS, MMP-9, NIHSS, mRS dan stroke iskemik.

## **ABSTRACT**

**ASHAERYANTO.** *The Comparison Of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Serum Levels With Alberta Stroke Program Early Ct Score (ASPECTS) As A Predictor Of Clinical Degree In Ischemic Stroke Patients (supervised by Muhammad Akbar, Iqbal Basri, Gita Vita Soraya, Ashari Bahar, dan Cahyono Kaelan).*

**Introduction:** *Ischemic stroke causes disability and become the leading cause of high morbidity in the world. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) are predictors of the ischemic stroke clinical degree. A marker with good performance is needed to estimate the clinical degree following an ischemic stroke attack.*

**Aim:** *Analyze the comparison of MMP-9 levels with ASPECTS as a predictor of the clinical degree of ischemic stroke.*

**Methods:** *Analytical study with a prospective cohort design. This study sample consisted of middle cerebral artery ischemic stroke patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo and Network Hospital with a total of 32 patients. The MMP-9 level was measured by using the ELISA method, while ASPECT was assessed based on the head CT scan. Clinical degree assessment according to the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Ranking Scale (mRS). Spearman and Receiver Operating Characteristic (ROC) tests were performed to determine sensitivity and specificity*

**Result:** *ASPECTS sensitivity and specificity values on NIHSS admission: 85.71% and 90.91%, NIHSS day 14: 70.37% and 100%, mRS admission: 85.71% and 90.91%, mRS day 14: 73.08% and 100%. Sensitivity and specificity of MMP-9 on NIHSS admission: 72.73% and 76.19%, NIHSS day 14: 100% and 70.73%, mRS admission: 72.73% and 76.19%, mRS day 14: 83.33% and 69.23%*

**Discussion:** *MMP-9 and ASPECTS have a significant correlation to the clinical degree of ischemic stroke patient.*

**Conclusion:** *ASPECTS has a stronger specificity level than MMP-9 as a predictor of the pure clinical degree of ischemic stroke, and MMP-9 has a stronger sensitivity value than ASPECTS as a predictor pure clinical degree day 14*

**Keywords:** *ASPECTS, ischemic stroke, MMP-9, mRS and NIHSS.*

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	i
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT .....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH.....	5
1.3 HIPOTESIS PENELITIAN.....	5
1.4 TUJUAN PENELITIAN.....	6
1.5 MANFAAT PENELITIAN.....	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1 STROKE ISKEMIK .....	9
2.2 STROKE ISKEMIK ARTERI SEREBRI MEDIA.....	17
2.3 DERAJAT KLINIS .....	19
2.4 ASPECTS.....	24
2.5 BASIS.....	26
2.6 MATRIKS METALLOPROTEINASE-9 .....	28
2.7 MEDIA PROINFLAMASI.....	31
2.8 HUBUNGAN KADAR MMP-9 TERHADAP DERAJAT KLINIS .....	34
2.9 HUBUNGAN ASPECTS TERHADAP DERAJAT KLINIS .....	35
2.10 HUBUNGAN MMP-9 TERHADAP ASPECTS .....	36
2.11 KERANGKA TEORI.....	38
2.12 KERANGKA KONSEP .....	39
BAB 3 METODELOGI PENELITIAN .....	40
3.1 DESAIN PENELITIAN.....	40
3.2 SUBJEK PENELITIAN .....	40
3.3 BESAR SAMPEL.....	42
3.4 PROSEDUR PENELITIAN.....	43
3.5 VARIABEL PENELITIAN .....	44

3.6 DEFINISI OPERASIONAL .....	44
3.7 ALUR PENELITIAN .....	47
3.8 ANALISIS DATA DAN UJI STATISTIK .....	47
3.9 ETIKA PENELITIAN.....	48
BAB 4 HASIL PENELITIAN .....	49
4.1 HASIL .....	49
BAB 5 PEMBAHASAN .....	57
BAB 6 SIMPULAN DAN SARAN .....	68
6.1 SIMPULAN .....	68
6.2 SARAN .....	68
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

#### **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Sindrom oklusui arteri serebri media... ..	19
Tabel 2. <i>Modified Rankin Scale</i> .....	23
Tabel 3. Mediator peradangan pasca iskemik.....	33
Tabel 4. Karakteristik Subjek berdasarkan jenis kelamin, ASPECTS, NIHSS, mRS .....	49
Tabel 5. Rerata usia, skor ASPECTS, kadar MMP-9, NIHSS dan mRS .....	50
Tabel 6. Korelasi MMP-9 dan ASPECTS terhadap Derajat Klinis.....	54
Tabel 7. Perbandingan MMP-9 dengan ASPECTS Dalam Prediksi Derajat Klinis Pasien Stroke Iskemik .....	55

#### **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. <i>Alberta Stroke Program Early CT Score</i> .....	24
Gambar 2. Skor <i>Boston Acute Stroke Imaging Scale</i> .....	26
Gambar 3. Klasifikasi berdasarkan subgrup MMPs.....	28
Gambar 4. Neuropatologi MMPs.....	30

Gambar 5. Perbandingan ASPECTS berdasarkan NIHSS .....	51
Gambar 6. Perbandingan ASPECTS berdasarkan mRS .....	52
Gambar 7. Perbandingan kadar MMP-9 berdasarkan NIHSS .....	48
Gambar 8: Perbandingan kadar MMP-9 berdasarkan mRS.....	49
Gambar 9: Performa Diagnosis MMP-9 dan ASPECTS .....	52

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Analisis Data
Lampiran 2. Surat Persetujuan
Lampiran 3. Informed Consent
Lampiran 4. Rekomendasi Etik
Lampiran 5. Skor NIHSS
Lampiran 6. Skor mRS
Lampiran 7. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan
Lampiran 8. Surat Izin Penelitian
Lampiran 9. Hasil MMP-9

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Stroke iskemik adalah stroke yang timbul akibat thrombosis atau embolisasi yang terjadi pada satu atau lebih pembuluh darah otak dan menyebabkan obstruksi aliran darah ke otak. Oklusi pembuluh darah otak dapat mengakibatkan iskemik fokal maupun global dan mencetuskan serangkaian kaskade iskemik yang menyebabkan kematian sel neuron atau infark serebri (*American Heart Association/American Stroke Association*, 2013). Pada keadaan tersebut terjadi kelainan fungsional, biokimia dan struktural yang dapat menyebabkan kematian sel neuron secara permanen (Gusev E & Skvortsova, 2003). Stroke iskemik akibat oklusi arteri serebri media (*middle cerebral artery/MCA*) merupakan sindrom klinis yang paling sering terjadi disebabkan diameter arteri serebri media lebih besar dan mendapatkan banyak aliran darah serebral sehingga aliran darah dari pembuluh darah ekstrakranial cenderung untuk masuk ke dalam arteri serebri media (Gofir A, 2020). Aterosklerosis seringkali terbentuk pada daerah percabangan arteri besar dan lekukan arteri, seperti pada bifurkasio karotis, maupun percabangan arteri serebri media atau arteri serebri posterior (Hauser and Josephson, 2017).

Stroke merupakan penyakit yang menimbulkan disabilitas yang menetap, menjadi penyebab utama kecacatan dan kematian yang cukup tinggi di dunia. Di Amerika Serikat, prevalensi stroke mencapai 87%

sedangkan di Indonesia menempati urutan pertama dari penyakit tidak menular yang menyebabkan kecacatan, dimana sebagian besar jenis stroke yang dialami adalah stroke iskemik (Rasyid A *et al.*, 2017).

Luaran klinis berupa perubahan fisiologis, defisit neurologi dan pemulihan fungsi otak agar kualitas hidup pasien tetap baik merupakan hal yang penting dalam penilaian pasien stroke. Kehilangan fungsi yang terjadi setelah stroke sering digambarkan sebagai *impairments* (kehilangan atau abnormalitas psikologik, fisiologis dan struktur anatomis), disabilitas (gangguan untuk melakukan aktivitas secara normal) dan *handicaps* (gangguan yang membatasi individu sebagai manusia normal) (Caplan *et al.*, 2017). Luaran klinis jangka pendek maupun jangka panjang stroke sangat berhubungan dengan derajat keparahan stroke. Terdapat beberapa skor penilaian yang digunakan untuk menilai luaran klinis umum setelah penderita mengalami stroke. Skor penilaian yang paling banyak digunakan di seluruh dunia adalah *modified Rankin Scale (mRS)*. Skor ini memiliki validitas yang tinggi, dan memiliki korelasi yang kuat dengan derajat keparahan stroke, yang dinilai dengan *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* (Mohr *et al.*, 2011).

Diperlukan biomarker dengan nilai reliabilitas dan tingkat validitas yang tinggi, yang dapat memprediksi dan mengantisipasi hasil yang buruk yang mengikuti serangan stroke iskemik (Esmael *et al.*, 2021). Banyak penelitian dilakukan yang bertujuan untuk menentukan marker dalam memprediksi derajat klinis dan *outcome* fungsional pada pasien stroke

iskemik. Beberapa media proinflamasi telah dijadikan sebagai biomarker dalam menentukan derajat klinis pasien, begitu juga dengan penilaian menggunakan imaging seperti CT Scan atau MRI. Beberapa marker yang dapat memprediksi keparahan dan luaran klinis pasien stroke iskemik adalah Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan *Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)*.

Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) adalah mediator inflamasi yang merupakan enzim protease yang bersifat proteolitik yang secara signifikan meningkat secara cepat setelah iskemia di otak, diekspresikan di hipokampus, serebelum dan korteks terutama di neuron (Abdelnaseer *et al.*, 2017). Inflamasi menginduksi dan mengaktivasi enzim-enzim proteinase neurovaskulaer yaitu MMP-9 yang keseluruhannya berkontribusi menyebabkan kerusakan yang *irreversible* (Zhong *et al.*, 2017). Tingginya kadar MMP-9 setelah iskemia membuktikan keterlibatan enzim ini pada proses inflamasi (Cojocar *et al.*, 2012). MMP-9 berperan dalam merusak sawar darah otak, menyebabkan edema otak dan menambah ukuran infark. Kadar MMP-9 yang tinggi berkorelasi dengan luas iskemik.

Penelitian yang dilakukan oleh Abdelnaseer M *et al.* (2015), memberikan hasil bahwa kadar serum MMP-9 ditemukan tinggi pada pasien stroke iskemik akut dan berkorelasi dengan keparahan klinis stroke. Penelitian tersebut juga sejalan dengan penelitian multisenter yang dilakukan oleh Zhong *et al.* (2017) pada 26 Rumah Sakit di China yang menunjukkan bahwa kadar serum MMP-9 yang lebih tinggi pada fase akut

stroke iskemik berhubungan dengan risiko kematian dan kecacatan, menggambarkan bahwa kadar serum MMP-9 dapat menjadi faktor prognostik penting untuk stroke iskemik. Penelitian ini juga sesuai dengan penelitian kohort yang dilakukan oleh Mechtouff L *et al.* (2020), menunjukkan bahwa tingkat MMP-9 pada enam jam setelah onset serangan dapat memprediksi pertumbuhan infark dan transformasi hemoragik.

*Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)* merupakan sebuah sistem penghitungan semi kuantitatif untuk menilai luas dan distribusi gambaran stroke iskemik akut pada sirkulasi anterior yaitu teritori arteri serebri media (*Middle Cerebral Artery/MCA*) yang dinilai dengan CT Scan non-kontras. ASPECTS dinyatakan aplikatif untuk menentukan prognosis dan jenis pendekatan terapi pasien stroke iskemik akut (Pop *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Esmail A *et al.* (2021) menunjukkan bahwa ASPECTS adalah suatu skala pengukuran yang memiliki reliabilitas untuk mengidentifikasi luas lesi iskemik akut dan dapat berperan dalam menilai luaran klinis pasien stroke iskemik.

Tingginya kadar serum MMP-9 segera setelah serangan stroke iskemik, berdampak terhadap bertambahnya ukuran infark dan memberikan kerusakan yang permanent memberikan pengaruh derajat klinis serta *outcome* fungsional pasien yang mengalami serangan stroke iskemik (Kurzepa *et al.*, 2010). ASPECTS telah aplikatif menunjukkan luas lesi iskemik pada daerah teritori arteri serebri media, telah digunakan

sebagai dasar dalam menentukan prognosis pasien stroke iskemik (Hill *et al.*, 2003). Penelitian dilakukan oleh Esmael *et al.* (2021), menunjukkan bahwa ASPECTS dapat diandalkan untuk mengidentifikasi tingkat kerusakan stroke iskemik dan berperan dalam menilai luaran klinis. ASPECTS dan biomarker neurokognitif tertentu memungkinkan deteksi dini gangguan kognitif setelah serangan stroke. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melihat hubungan kadar MMP-9 sebagai suatu biomarker stroke dan ASPECT sebagai marker *imaging* terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik teritori arteri serebri media. Peneliti juga ingin membandingkan kadar MMP-9 dengan ASPECTS sebagai marker dalam menentukan prediksi derajat klinis pasien stroke iskemik.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Masalah dalam penelitian ini adalah:

Bagaimana perbandingan kadar serum Matriks Metalloprotein-9 (MMP-9) dengan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) sebagai prediktor derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media?

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

- a. Terdapat hubungan antara kadar serum matriks metaloproteinase-9 (MMP-9) terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media.

- b. Terdapat hubungan antara *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media.

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

##### **1. Tujuan Umum**

Menganalisis perbandingan kadar serum matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) dengan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) sebagai prediktor derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media.

##### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar serum matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) pada pasien stroke iskemik arteri serebri media onset 1-5 hari.
- b. Menilai *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) pada pasien stroke iskemik arteri serebri media saat admisi onset 1-5 hari.
- c. Menilai derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media saat admisi onset 1-5 hari dengan menggunakan skor NIHSS dan mRS
- d. Menilai derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media onset hari ke-14 dengan menggunakan skor NIHSS dan mRS
- e. Menganalisis hubungan kadar serum matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media onset 1-5 hari.

- f. Menganalisis hubungan kadar serum matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media onset hari ke-14.
- g. Menganalisis hubungan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECT) terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media onset 1-5 hari
- h. Menganalisis hubungan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECT) terhadap derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media onset hari ke-14
- i. Menentukan spesifisitas dan sensitivitas serum MMP-9 dan ASPECTS dalam prediksi derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Teoritis**

Memberikan informasi tentang perbandingan kadar serum matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) dengan *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) sebagai prediktor derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media.

### **2. Manfaat Praktis**

- a. Memperoleh informasi tentang kadar serum matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) pasien stroke iskemik arteri serebri media

- b. Memperoleh informasi tentang *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) pasien stroke iskemik arteri serebri media.
- c. Memperoleh informasi tentang derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media.
- d. Memberikan informasi tentang kadar serum matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) dalam memprediksi derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media.
- e. Memberikan informasi tentang *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS) dalam memprediksi derajat klinis pasien stroke iskemik arteri serebri media.
- f. Digunakan sebagai dasar dalam memberikan informasi tentang prognosis pasien stroke iskemik arteri serebri media.
- g. Digunakan sebagai dasar dalam menentukan target terapi penanganan stroke iskemik arteri serebri media.

## **BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Stroke Iskemik**

#### **2.1.1 Definisi**

Menurut *American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)*, stroke iskemik adalah infark pada otak, medulla spinalis, atau retina yang ditandai dengan adanya iskemik sampai kematian sel berdasarkan hal-hal berikut yaitu patologi, imaging, atau bukti obyektif lainnya yang menunjukkan adanya cedera iskemik fokal pada otak, medulla spinalis atau retina yang mengikuti pola distribusi vaskular atau bukti klinis berupa gejala yang menetap akibat dari iskemia fokal pada otak, medulla spinalis atau retina yang menetap sampai  $\geq 24$  jam atau berakhir dengan kematian tanpa penyebab lain selain vaskular (POKDI Neurointervensi, 2020). Penyebab infark serebri yaitu thrombosis dan emboli.

#### **2.1.2 Epidemiologi**

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan tahun 2013, prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 8,3% tahun 2007 menjadi 12,1% tahun 2013, dengan distribusi tiga besar provinsi secara berurutan yaitu Sulawesi Selatan (17,9%), Daerah Istimewa Yogyakarta (16,9%) dan Sulawesi Tengah (16,6%). Prevalensi stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan dengan stroke hemoragik, dimana AHA/ASA melaporkan tahun 2016 angka stroke iskemik mencapai 87% dan sisanya adalah perdarahan intraserebral dan subarachnoid. Hal ini sesuai

dengan data *Stroke Registry* tahun 2012-2014 terhadap 5411 pasien stroke di Indonesia, mayoritas adalah stroke iskemik (67%). Angka kematian akibat stroke iskemik relatif lebih kecil dibandingkan stroke perdarahan. Infark terbanyak terjadi pada sirkulasi anterior diikuti infark lacunar dan infark pada sirkulasi posterior (Rasyid A, 2017).

### **2.1.3 Patofisiologi**

Stroke iskemik timbul akibat thrombosis atau embolisasi yang terjadi pada satu lebih pembuluh darah otak yang menyebabkan obstruksi aliran darah ke otak (Gusev, 2003). Proses thrombosis atau emboli menyebabkan oklusi pembuluh darah yang dapat mengakibatkan iskemik fokal maupun global. Oklusi ini mencetuskan kaskade iskemik yang menyebabkan kematian sel neuron atau infark serebri (Adam *et al.*, 2001). Infark serebri terjadi jika aliran darah ke otak menurun sampai di bawah kadar kritis yang diperlukan agar sel tetap hidup. Pada kondisi tersebut, terjadi kelainan fungsional, biokimia dan struktur yang dapat menyebabkan kematian sel neuron yang permanen (WHO, 1989).

Secara umum faktor risiko stroke terbagi atas faktor risiko yang dapat dimodifikasi (hipertensi, diabetes melitus, merokok, obesitas, asam urat dan hiperkolesterol) dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (usia, jenis kelamin dan etnis).

#### **1. Hipertensi**

Hipertensi adalah faktor risiko stroke tersering baik itu stroke iskemik maupun stroke perdarahan. Risiko stroke trombotik pada penderita

hipertensi sekitar 4,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan normotensi. Hipertensi menyebabkan terjadinya perubahan pada pembuluh darah yang dimulai dengan penebalan tunika intima dan peningkatan permeabilitas endotel terutama pada arteri dengan ukuran kecil yaitu sekitar 300-500 mm (cabang perforata). Proses selanjutnya adalah terbentuknya deposit lipid terutama kolesterol pada tunika muskularis yang menyebabkan lumen pembuluh darah menyempit. Pengerasan pada pembuluh darah dapat mengakibatkan gangguan autoregulasi berupa kesulitan untuk kontraksi dan dilatasi terhadap perubahan tekanan darah sistemik. Jika penurunan tekanan darah sistemik mendadak, perfusi otak menjadi tidak adekuat sehingga menyebabkan iskemik jaringan otak, dan jika terjadi peningkatan tekanan darah sistemik maka peningkatan tekanan perfusi hebat yang menyebabkan hiperemia, edema dan perdarahan.

## 2. Diabetes Melitus

Hiperglikemia berperan dalam proses aterosklerosis yaitu gangguan metabolisme berupa akumulasi sorbitol di dinding pembuluh darah arteri yang menyebabkan gangguan osmotik dan bertambahnya kandungan air dalam sel yang dapat mengakibatkan kurangnya oksigenasi. Penelitian oleh *National Cholesterol Education Program* (NCEP), 40% penderita diabetes melitus termasuk dalam kriteria hiperlipidemia, dimana hiperlipidemia merupakan faktor risiko terjadinya proses aterosklerosis.

### 3. Merokok

Rokok mengandung derivat yang sangat berbahaya yaitu nikotin. Nikotin diduga berpengaruh pada sistem saraf simpatis dan proses trombotik. Kerja sistem saraf simpatik akan meningkat termasuk sistem kardiovaskular, sehingga akan terjadi peningkatan tekanan darah, denyut jantung dan meningkatnya aliran darah ke otak. Nikotin juga menyebabkan penurunan produksi prostasiklin dan tromboksan yang mengakibatkan peningkatan agregasi trombosit dan penyempitan lumen pembuluh darah sehingga dapat menyebabkan terjadinya stroke sikemik. Merokok dalam waktu yang lama akan meningkatkan agregasi trombosit, kadar fibrinogen, dan viskositas darah serta menurunkan aliran darah ke otak. Kebiasaan merokok lama juga merupakan sebuah faktor penting dalam pembentukan aterosklerosis dan penurunan kadar kolesterol HDL (Ingall *et al.*,2003).

### 4. Asam Urat

Hiperurisemia merupakan faktor risiko penting terjadinya stroke. Hiperurisemia dikaitkan dengan terjadinya aterosklerosis berupa penyakit jantung dan stroke. Kelebihan asam urat akan dapat meningkatkan agregasi trombosit, sehingga dapat menyebabkan terjadi obstruksi pada pembuluh darah di otak. Hal ini sesuai dengan penelitian kohort yang dilakukan di Honolulu selama 23 tahun yang memperlihatkan hubungan bermakna antara asam urat, kadar kolesterol, tekanan darah sistolik dan kadar trigliserida terhadap kejadian ateroskelrosis berupa penyakit stroke.

## 5. Dislipidemia

Komponen dislipidemia yang berperan pada kejadian stroke adalah kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) yang rendah dan kadar *low density lipoprotein* (LDL) yang tinggi. Kedua hal tersebut berpengaruh dalam mempercepat aterosklerosis pembuluh darah koroner dan serebral (Oshiobugie *et al.*, 2018). Suatu studi metaanalisis terhadap studi kohort menunjukkan kekuatan hubungan antara hyperlipidemia dan stroke.

## 6. Usia, Jenis Kelamin dan Ras/Suku Bangsa

Kejadian stroke meningkat seiring dengan bertambahnya usia yaitu 0,4% (usia 18-44 tahun), 2,4% (usia 65-74 tahun) hingga 9,7% (usia 75 tahun atau lebih). Peningkatan terjadinya aterosklerosis seiring dengan peningkatan usia yang dihubungkan dengan faktor risiko stroke lainnya seperti atrial fibrilasi dan hipertensi. Atrial fibrilasi dan hipertensi sering dijumpai pada usia lanjut. Laki-laki memiliki risiko stroke lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Pada usia lanjut, angka tersebut berbeda. Usia perempuan lebih tua dibandingkan dengan laki-laki, Hal tersebut dikaitkan dengan produksi estrogen, yang berperan dalam pencegahan plak aterosklerosis seluruh pembuluh darah termasuk pembuluh darah serebral. Perempuan usia produktif memiliki proteksi terhadap penyakit vaskular dan aterosklerosis dibandingkan dengan laki-laki, namun pada usia lanjut, produksi estrogen menurun sehingga menurunkan efek proteksi tersebut. Suku kulit hitam di Amerika mengalami risiko stroke lebih tinggi dibandingkan dengan kulit putih.

Pada sekeliling area sel otak yang mengalami infark biasanya hanya mengalami gangguan metabolisme dan gangguan perfusi yang bersifat sementara dan disebut sebagai daerah penumbra. Daerah penumbra adalah daerah yang masih bisa diselamatkan jika dilakukan perbaikan aliran darah kembali (reperfusi) segera sehingga mencegah kerusakan sel yang lebih luas yang berarti mencegah kecacatan dan kematian. Jika penumbra tidak dapat diselamatkan, maka akan berubah menjadi daerah infark. Infark yang terjadi tidak hanya disebabkan akibat sumbatan, tetapi juga akibat proses inflamasi, gangguan sawar darah otak (*blood brain barrier/BBB*), zat neurotoksik akibat hipoksia, menurunnya aliran darah mikrosirkulasi kolateral.

Pada daerah yang mengalami iskemia, terjadi penurunan kadar *adenosine triphosphate* (ATP), sehingga terjadi kegagalan pompa kalium dan natrium serta peningkatan kadar laktat intraselular. Kegagalan pompa tersebut menyebabkan depolarisasi dan peningkatan pelepasan neurotransmitter glutamat. Glutamat akan berikatan dengan reseptor glutamat yakni *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dan *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isonazolipropionid-acid* (AMPA), yang selanjutnya akan menyebabkan masuknya kalsium intraselular. Kalsium intraselular memicu terbentuknya radikal bebas, nitrit oksida (NO), inflamasi, dan kerusakan DNA melalui jalur enzimatik seperti  $\text{Ca}^{2+}$ ATPase, *calcium-dependent phospholipase*, protease, endonuklease dan kaspase yang keseluruhannya berkontribusi terhadap kematian sel (Rasyid A, 2017).

Faktor-faktor yang mempengaruhi daerah penumbra dan iskemik pada fase akut:

1. Kondisi stress oksidatif

Pada kondisi ini radikal bebas berupa  $O^2$ , hidroksil (OH) dan NO pada keadaan iskemik serebral. Radikal bebas membentuk rantai reaksi yang menghancurkan membran sel, DNA dan protein. Radikal bebas juga menyebabkan gangguan mikrosirkulasi dan merusak sawar darah otak sehingga menyebabkan edema. Proses ini akan terus berlangsung selama keadaan iskemik tidak ditangani

2. Asidosis daerah penumbra

Proses iskemia menyebabkan peningkatan metabolisme anaerob yang memicu pembentukan asam laktat sehingga terjadi asidosis. Asidosis menyebabkan terjadinya edema intrasel dan peningkatan tekanan intrakranial (TIK).

3. Depolarisasi daerah penumbra

Proses ini akan mengakibatkan peningkatan kalium ekstrasel. Sel neuron/sel glia akan mengalami penurunan aktivitas bioelektrik, kehilangan *extracellular ionic gradient*, dan masuknya Na diikuti Cl ke dalam sel yang akan berujung pada terjadinya edema intrasel.

4. Inflamasi pada daerah penumbra

Respon inflamasi akibat adanya iskemik merupakan respons normal yang bertujuan untuk pembersihan debris sel, namun juga cenderung meningkatkan kerusakan jaringan serebral. Respon inflamasi berupa

aktivasi *brain resident cells* seperti mikroglia dan astrosit, infiltrasi sel-sel inflamasi ke jaringan iskemik seperti neutrophil, monosit, makrofag dan limfosit serta peningkatan aktivasi mediator inflamasi dan infiltrate mediator inflamasi ke jaringan otak. Ekspresi Matriks Metalloproteinase (MMPs) meningkatkan respon sel neuron serebri terhadap inflamasi. Selama inflamasi serebri, ekspresi MMPs terlihat pada beberapa sel seperti sel neuron, astrosit, mikroglia dan sel endotel (Wang *et al.*, 2018).

Studi eksperimental memperlihatkan Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9) dan MMP-2 berperan dalam rusaknya sawar darah otak sehingga mengakibatkan terjadinya transformasi hemoragik pada stroke iskemik. MMP-9 berhubungan dengan inflamasi neuron, sehingga inhibisi MMP-9 akan memberikan efek menguntungkan pada luaran stroke (Buraczynska *et al.*, 2015). Efek merugikan mikroglia pada iskemik serebri berhubungan dengan penotipe M1. Aktifasi disekitar lesi akan melepaskan produk sitotoksik seperti sitokin pro-inflamasi (IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ ), ROS (anion superoksid, hidrogen peroksida, nitrik oksid), MMPs dan glutamate. Mikroglia adalah sumber utama MMPs yang dilepaskan mengikuti kaskade iskemik serebri terutama MMP-2 dan MMP-9. MMPs akan mengakibatkan rusaknya sawar darah otak, yang selanjutnya akan mengakibatkan kerusakan sekunder sel otak (Ramos-Fernandez *et al.*, 2011).

#### **2.1.4 Diagnosis**

Kriteria diagnosis stroke iskemik adalah terdapat gejala defisit neurologis fokal atau global yang terjadi secara mendadak dengan bukti

gambaran pencitraan otak (CT Scan atau MRI). Diperlukan pemeriksaan penunjang untuk memastikan diagnosis serta untuk mengeksplorasi faktor risiko dan etiologi stroke iskemik yaitu: a). Elektrokardiogram, b). Pencitraan otak dengan CT Scan kepala, CT angiography atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dengan perfusi dan difusi serta *Magnetic Resonance Angiogram* (MRA), c). Doppler karotis dan vertebralis, d). *Doppler Transcranial* (TCD), e). Pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan lain dapat disesuaikan dengan indikasi misalnya *Digital Substraction Angiography* (DSA) serebral.

## **2.2 Stroke Iskemik Oklusi Arteri Serebri Media**

Stroke iskemik akibat oklusi arteri serebri media merupakan sindrom klinis yang paling sering terjadi. Hal ini karena diameter arteri serebri media lebih besar dan mendapatkan banyak aliran darah serebral sehingga aliran darah dari pembuluh darah ekstrakranial atau jantung cenderung untuk masuk ke dalam arteri serebri media (Gofir A, 2020). Manifestasi klinis yang muncul tergantung dari lokasi arteri serebri media yang terkena, yaitu :

### **1. Stroke belahan superior**

Stroke pada daerah ini mengakibatkan hemiparesis kontralateral yang mengenai wajah, tangan dan lengan, tetapi kaki tidak terpengaruh, defisit hemisensorik kontralateral dengan distribusi yang sama, namun tidak timbul hemianopia homonim. Jika hemisfer dominan yang terlibat, maka akan disertai dengan afasia broca (ekspresif) yang ditandai dengan gangguan ekspresi bahasa dengan pemahaman yang masih utuh.

## 2. Stroke belahan inferior

Stroke belahan ini jarang terjadi secara sendiri. Biasanya mengakibatkan hemianopia homonim kontralateral yang mungkin lebih buruk pada sisi inferior, gangguan nyata fungsi sensorik pada sisi tubuh kontralateral, gangguan pemikiran spasial, termasuk kurangnya kesadaran terhadap defisit yang ada, neglect dan kegagalan untuk mengenali ekstremitas kontralateral, neglect terhadap dunia eksternal kontralateral, *dressing apraxia*, dan *constructional apraxia*. Jika hemisfer dominan yang terlibat, akan disertai afasia Wernicke (reseptif) dengan manifestasi gangguan pemahaman dan bicara yang lancar. Keterlibatan pada hemisfer non-dominan, dapat terjadi *acute confusional state*.

## 3. Oklusi pada bifurcation atau trifurcation arteri serebri media

Sindrom pada stroke ini menggabungkan gambaran hemiparesis dan defisit hemisensoris kontralateral yang melibatkan wajah lengan jauh lebih berat daripada kaki, hemianopia homonim, dan jika hemisfer dominan yang terlibat akan menyebabkan afasia global (gabungan ekspresif dan reseptif).

## 4. Oklusi batang arteri serebri media

Oklusi ini terjadi pada sisi proksimal titik percabangan lentikulostriatum. Oklusi daerah ini menyebabkan seluruh wilayah arteri terpengaruh sehingga sindrom klinis ini merupakan yang paling berat. Sindrom yang dihasilkan sama dengan yang terjadi pada oklusi trifurcatio, namun sebagai tambahan infark pada serat motorik kapsula interna

menyebabkan paralisis pada kaki kontralateral dengan manifestasi yaitu hemiplegia dan hilangnya sensasi kontralateral yang mempengaruhi wajah, lengan dan kaki.

Tabel 1. Sindrom oklusi arteri serebri media (Aninditha and Wiratman, 2017)

Arteri serebri media (M1)	Hemiparesis/plegia kontralateral, hemianestesia. hemianopia homonim, deviasi konjugat ke arah lesi. Afasia global (hemisfer dominan) <i>Hemi-neglect</i> (hemisfer non-dominan) Agnosia Defisit visuo- spasial Apraksia.
Arteri serebri media (cabang superior)	Hemiparesis kontralateral (lengan lebih berat dari tungkai) Hemihipestesia kontralateral Afasia motorik ( <i>hemisfer dominan</i> ) Hemi-neglect (hemisfer non-dominan) Hemianopsia homonim Apraxia ideomotor
Arteri serebri media (cabang inferior)	Afasia Wernicke (hemisfer dominan) Superior quadrantopia Visual neglect kiri (hemisfer non dominan) Amorphosintesis
Arteri serebri media dalam (striatokapsular)	Hemiparese kontralateral Afasia motorik (hemisfer dominan) Defek lapangan pandang (hemianopia homonim) <i>Hemineglect</i> sementara. (hemisfer non-dominan)

### 2.3 Derajat Klinis

Inflamasi dan respon imun merupakan bagian penting dalam patofisiologi terjadinya stroke dan berperan pada luasnya kerusakan jaringan otak yang ditimbulkan. Hal tersebut berhubungan dengan prognosis pasien stroke. Luasnya kerusakan otak tergantung kecepatan serta durasi kekurangan perfusi, lokasi, dan kemampuan pembuluh-pembuluh darah kolateral untuk memperfusi jaringan otak yang berisiko

secara adekuat serta resistensi struktur otak terhadap terjadinya iskemik. Lesi yang lebih besar menyebabkan defisit yang lebih berat dibandingkan dengan lesi kecil pada area anatomi yang sama (Castellanos *et al.*, 2007).

Kehilangan fungsi yang terjadi setelah stroke sering digambarkan sebagai *impairments*, disabilitas dan *handicaps*. WHO membuat batasan bahwa *Impairments* yaitu kehilangan atau abnormalitas psikologik, fisiologis, dan dan struktur anatomis atau fungsi. Disabilitas yaitu keterbatasan atau kurangnya kemampuan yang mengakibatkan gangguan untuk melakukan aktivitas dalam batas normal sebagai manusia. *Handicap* yaitu gangguan atau disabilitas yang membatasi atau mencegah individu berperan sebagai manusia normal (Caplan, 2000). Pemulihan defisit motorik dan fungsional yang terjadi bersifat individual. Pada sebagian pasien fungsi motorik dapat pulih lebih cepat, sebagian yang lain membutuhkan waktu lebih lama atau cacat menetap akibat kerusakan permanen. Salah satu masalah utama dalam penilaian stroke adalah menentukan luaran klinis yang terjadi. Idealnya penilaian akhir harus menggambarkan gangguan fungsional dan efeknya terhadap kualitas hidup (Zhong *et al.*, 2018). Parameter yang digunakan untuk menilai luaran klinis yang terjadi adalah skala neurologi. Beberapa skala neurologi yang banyak digunakan adalah *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), *Modified Rankin Scale* (MRS), dan *Barthel Index* (BI).

## 1. *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*

NIHSS merupakan instrument yang mengukur tingkat defisit neurologis terkait stroke akut dan telah banyak digunakan baik dalam klinis maupun penelitian. NIHSS dikembangkan oleh Brott dan Goldstein tahun 1989 dari *University of Cincinnati Stroke Center* dan telah dilakukan revisi tahun 1994 oleh Lyden. Sesuai dengan penggunaannya terkait stroke akut, penilaian NIHSS dilakukan saat admisi pasien dengan cara memberikan skor terhadap berbagai aspek neurologis pasien. Penilaian NIHSS meliputi penilaian terhadap fungsi bahasa, motorik, sensorik, kesadaran, lapangan pandang, gerakan ekstraokular, koordinasi, *neglect* dan bicara. NIHSS memiliki reliabilitas dan validitas yang baik termasuk dalam penggunaannya secara prospektif maupun retrospektif. NIHSS juga baik digunakan untuk menilai defisit neurologis secara berkala (Kelly *et al.*, 2008) .

Validasi telah dilakukan dan NIHSS dikatakan mempunyai reliabilitas tinggi dari beberapa kalangan yaitu para neurologist, dokter emergensi dan perawat mahir stroke. Nilai NIHSS awal berkorelasi dengan luaran klinis awal dan jangka panjang, respon terhadap terapi, perburukan neurologi, dan mortalitas (Mohr *et al.*, 2011). NIHSS sendiri telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan dimasukkan dalam *guidelines* stroke yang dibuat dan direkomendasikan untuk dijadikan pedoman tatalaksana oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Skor akhir NIHSS memiliki rentan mulai dari 0 (tanpa gangguan) hingga skor maksimum 42. Derajat defisit neurologis

berdasarkan skor NIHSS yaitu ringan (0-4), sedang (5-14), berat (15-25) dan sangat berat (> 25). Penelitian yang dilakukan oleh Esmail A et al., 2020 tentang prediksi skor ASPECTS terhadap *outcome* pasien stroke iskemik menggunakan instrument NIHSS, derajat NIHSS dibagi menjadi 3 kategori yaitu ringan (0-5), sedang (6-15) dan berat ( $\geq 16$ ). Bruno et al., mendeskripsikan nilai skor NIHSS menjadi 3 kategori yaitu ringan (0-5), moderate (6-13) dan berat ( $\geq 14$ ).

## 2. *The Modified Rankin Scale (mRS)*

mRS merupakan skala pengukuran yang sering digunakan untuk menentukan keterbatasan fungsional paska stroke. Skor ini memiliki validitas yang tinggi, dan memiliki korelasi yang kuat dengan derajat keparahan stroke, yang dinilai dengan NIHSS. Skala ini terdiri dari 6 derajat, dengan skor 0-6. Kategori hasil penilaian yaitu keterbatasan berat, sedang, ringan dan keterbatasan tak bermakna. Penilaian meliputi aspek kehidupan pribadi sehari-hari yaitu *eating, toilet, daily hygiene, walking, prepare meal, household expenses, local travel, local shopping*, dan kehidupan sosial yaitu bekerja, tanggung jawab keluarga, aktivitas sosial, hiburan. Nilai mRS pada rentan 1-3 adalah pasien dengan luaran klinis baik sedangkan nilai mRS 4-6 adalah pasien dengan luaran klinis buruk (Ganesan *et al.*, 1999; Paithankar & Dabhi, 2003). Semakin rendah nilai mRS maka luaran klinis semakin baik.

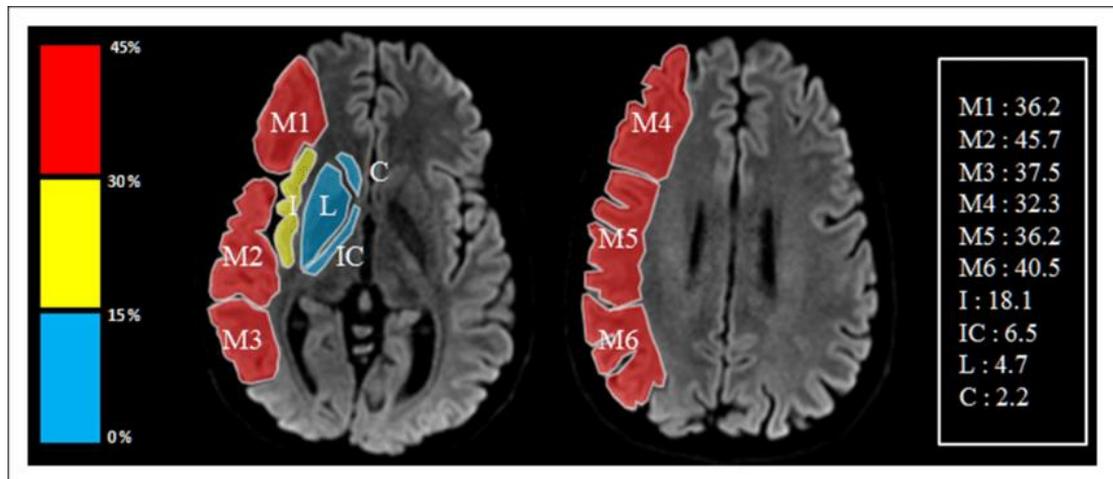
Tabel 2. *Modified Rankin Scale* (Mohr *et al.*, 2011).

Keterangan	Skor
Tidak ada gejala atau tanda	
Tidak ada disabilitas walau disertai dengan gejala atau tanda defisit neurologis	1
Disabilitas ringan, namun tidak membutuhkan bantuan	2
Disabilitas sedang, namun dapat berjalan	3
Disabilitas sedang berat	4
Disabilitas berat, terbaring di tempat tidur	5
Meninggal	6

### 3. *Barthel Indeks* (BI)

Indeks Barthel digunakan sebagai alat objektif untuk menilai pemulihan fungsional setelah mengalami stroke, menilai keterbatasan kegiatan keseharian kehidupan. Penilaian Indeks Barthel meliputi aktivitas dasar perorangan dalam kehidupan sehari-hari. Reliabilitas dan validitasnya tinggi, mudah dan cukup sensitif untuk mengukur perubahan fungsi serta keberhasilan rehabilitasi (Sulter *et al.*, 1999). Nilai BI adalah 0-100, dimana yang berada pada angka 0-55 adalah pasien dengan luaran klinis jelek, skor 60-85 adalah pasien dengan luaran klinis tingkat moderate (sedang) dan skor > 85 adalah pasien dengan luaran klinis baik. Semakin tinggi nilai BI maka luaran klinis semakin baik. Penilaian *activity of daily living* dengan menggunakan Indeks Barthel juga mengalami modifikasi yang dikenal sebagai *Barthel Indeks Modified*, dengan interpretasi yaitu skor 20 (mandiri), 12-19 (ketergantungan ringan), 9-11 (ketergantungan sedang), 5-8 (ketergantungan berat) dan 0-4 (ketergantungan total).

## 2.4 Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)



Gambar 1. Skor ASPECTS, Nukleus Caudatus (C), Nukleus Lentiformis (L), Capsula Interna (CI), Insular ribbon (I), korteks MCA anterior (M1), korteks MCA lateral dari insular ribbon (M2), korteks MCA posterior (M3), korteks MCA anterior, superior dari M1, rostral dari ganglia basalis (M4), korteks MCA lateral, superior dari M2, rostral dari ganglia basalis (M5) dan korteks MCA posterior, superior dari M3, rostral dari ganglia basalis (M6) (Lassalle L *et al.*, 2016).

*Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS)* merupakan sebuah sistem penghitungan semi kuantitatif sederhana untuk menilai luas dan distribusi gambaran stroke iskemik akut pada sirkulasi anterior yaitu teritori arteri serebri media (*Middle Cerebral Artery/MCA*) yang dinilai dengan CT Scan non-kontras (Finlayson *et al.*, 2013). Pada perkembangannya, penilaian ASPECTS juga dapat dilakukan dengan menggunakan MRI dengan DWI karena MRI memiliki sensitivitas yang lebih baik dan dapat mendeteksi stroke iskemik lebih dini (Finlayson *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh Barber *et al.* (2000) menjelaskan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kemampuan CT dan DWI-MRI dalam

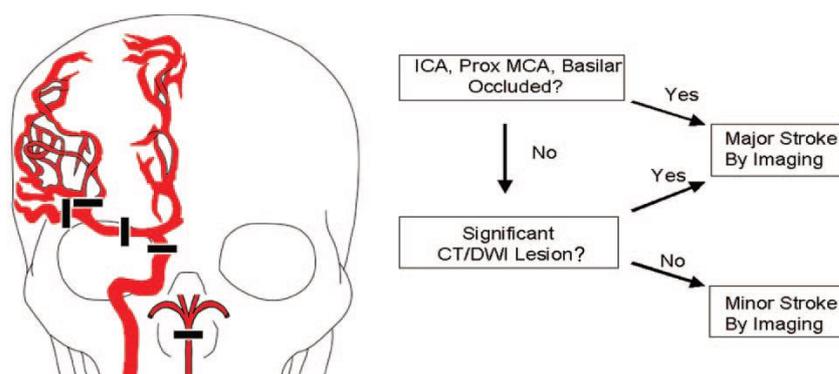
menilai ASPECTS. Penilaian ASPECT juga sering dikembangkan dengan menggunakan CT Angiography dan CT Perfusi. Penelitian yang dilakukan oleh Finlayson O *et al.* (2012) dihasilkan bahwa pada tiga modalitas yang digunakan yakni CT non-kontras, CT Angiography dan CT Perfusi menunjukkan hasil yang sama baik dengan konsistensi internal yang baik dalam menilai ASPECT. AHA/ASA tahun 2018 tetap merekomendasikan menggunakan CT non kontras sebagai penilaian ASPECT karena ketersediaan, efektifitas dan keterjangkauan biaya yang lebih murah (Herweh *et al.*, 2016).

ASPECTS dinyatakan aplikatif untuk menentukan prognosis dan jenis pendekatan terapi pasien stroke iskemik akut baik melalui pencitraan CT Scan maupun MRI (Nagel *et al.*, 2017). Pada sistem skoring ASPECTS, teritori arteri cerebri media dibagi dalam 10 bagian yang masing-masing bagian memiliki nilai 1 poin. 10 bagian tersebut terdiri dari 3 struktur di subkortikal dan 7 struktur di kortikal. Struktur di subkortikal yaitu Nukleus Caudatus (C), Nukleus Lentiformis (L), Capsula Interna (CI) sedangkan struktur di kortikal yaitu insular ribbon MCA (I), korteks MCA anterior (M1), korteks MCA lateral dari insular ribbon (M2), korteks MCA posterior (M3), korteks MCA anterior, superior dari M1, rostral dari ganglia basalis (M4), korteks MCA lateral, superior dari M2, rostral dari ganglia basalis (M5) dan korteks MCA posterior, superior dari M3, rostral dari ganglia basalis (M6). Total skor ASPECTS adalah 10 poin (normal), jika mengalami infark pada 1 struktur akan mengurangi 1 skor ASPECTS dan seterusnya. Pasien

dengan skor ASPECTS 8-10 memiliki luaran klinis yang lebih baik dibandingkan pasien dengan skor  $\leq 7$ . Penelitian yang dilakukan oleh Demaerschalk BM *et al.* (2006) menyatakan bahwa keterlibatan iskemik pada estimasi lebih dari 1/3 MCA menunjukkan skor ASPECT  $<7$  dengan sensitivitas 94% dan spesifisitas 98%. Penelitian yang dilakukan oleh Esmael A *et al.* (2021) mengklasifikasikan skor ASPECTS pada 2 tipe yaitu *better* ASPECTS dengan skor 8-10 dan *worse* ASPECTS dengan skor 0-7.

## 2.5 Boston Acute Stroke Imaging Scale (BASIS)

BASIS adalah sistim klasifikasi stroke iskemik yang dikembangkan oleh Torres-Mozqueda *et al.* (2008) berbasis neuroimaging yang mengklasifikasi stroke menjadi stroke mayor dan minor berdasarkan volume, area infark dan stenosis arteri intracranial. BASIS dikembangkan untuk memprediksi *outcome* pasien setelah mengalami serangan stroke.



Gambar 2. Skor BASIS (Torres M *et al.*, 2007)

Alasan yang mendasari sistem klasifikasi BASIS adalah bahwa stroke mayor disebabkan oleh oklusi arteri intrakranial yang utama dan menetap dalam jangka waktu yang cukup untuk menyebabkan infark. Oklusi tersebut dapat diidentifikasi dengan CT Angiography (CTA) dan MR Angiography (MRA). Jika terjadi resolusi spontan dari oklusi yang terjadi saat pencitraan, maka adanya kelainan parenkim menunjukkan bahwa terdapat oklusi yang signifikan sebelumnya. Semua pasien saat akan diklasifikasikan menggunakan dua langkah algoritma (Torres-Mozqueda *et al.*, 2008).

Menentukan skor BASIS, diawali dengan melakukan identifikasi terhadap oklusi arteri serebri proksimal yang jelas menggunakan CTA atau MRA. Oklusi arteri serebri proksimal didefinisikan sebagai oklusi pada arteri carotis interna distal/terminal (intrakranial), arteri serebri media proksimal (M1 atau M2) dan arteri basilaris. Jika oklusi telah teridentifikasi maka pasien diklasifikasikan sebagai stroke mayor melalui pencitraan. Bila arteri tersebut tidak mengalami oklusi, maka identifikasi adanya abnormalitas pada parenkim dan daerah pons bilateral atau talamus bilateral dengan CT Non Kontras atau MR difus. Apabila terdapat lesi iskemik pada daerah tersebut maka termasuk stroke mayor, namun jika tidak terdapat lesi iskemik maka dikategorikan sebagai stroke minor. Penelitian yang dilakukan oleh Torres FM *et al.* (2008) menunjukkan bahwa BASIS tampak lebih superior memprediksi *outcome* pasien stroke iskemik daripada skor ASPECTS. Hal tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhao Y *et al.* (2014) yang menyatakan bahwa skor BASIS dapat

memprediksi tingkat mortalitas di rumah sakit, terjadinya komplikasi dan biaya rawat inap di rumah sakit, memperkirakan hasil jangka panjang (kematian atau ketergantungan) (Torres-Mozqueda *et al.*, 2008).

## 2.6 Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-9)

MMP-9 merupakan bagian dari Matriks Metalloproteinase yang masuk dalam subgrup gelatinase B, dimana MMP-9 mampu memecahkan gelatin dan juga merusak sejumlah protein jaringan ikat. MMPs merupakan enzim protease yang bersifat proteolitik yang bekerja memperantarai proses perusakan matriks ekstra sel dan membran sel yang bertujuan untuk remodeling pada proses perkembangan dan regenerasi sistem saraf pusat yang terjadi selama proses kehidupan (Che *et al.*, 2019).

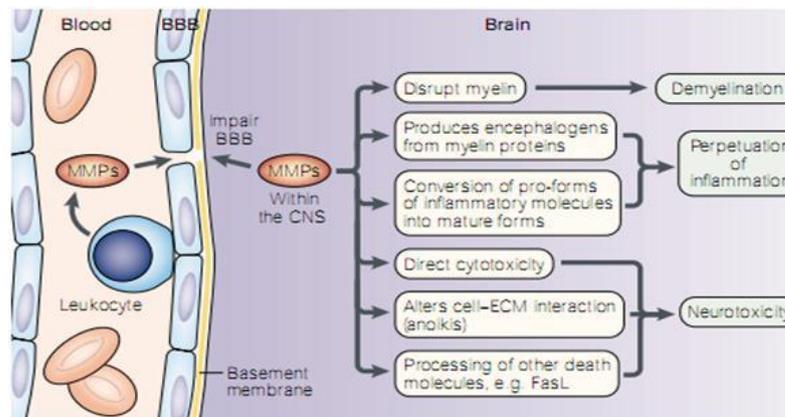
MMP subgroup	Structure	Members
1) Basic/Common hemopexin domain-containing		MMP-1, -3, -8, -10, -12, -13, -18, -19, -20, -22, -27
2) Minimal-domain		MMP-7, -26
3) Gelatin-binding		MMP-2, -9
4) Furin-activated		MMP-11, -28
5) Vitronectin-like motif		MMP-21
6) Membrane Type I		MMP-14, -15, -16, -24
7) Membrane Type I with GPI		MMP-17, -25
8) Membrane Type II		MMP-23

Gambar 3. Klasifikasi berdasarkan Subgrup MMP (Goranova V, 2015)

Aktivitas proteolitik MMPs yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan endotel dan selanjutnya akan memecahkan komponen matriks ekstra sel termasuk fibronektin, laminin, proteoglikan, dan kolagen tipe IV

sehingga menyebabkan masuknya sel-sel inflamasi dan molekul toksik ke dalam parenkim otak dan mengakibatkan keadaan patologis (Jordan *et al.*, 2008). Pengeluaran MMP-9 yang berlebihan terjadi pada berbagai keadaan patologik seperti invasi sel kanker dan metastasis, kehilangan kartilago pada osteoarthritis, rheumatoid arthritis, penyakit kardiovaskular, injuri paru akut, penyakit paru obstruktif menahun, penyakit mata dan kulit dan periodontitis (Dong Liu & Guo, 2009).

Injuri iskemik pada stroke memicu kaskade molekul yang berakhir dengan pembentukan protease toksik dan radikal-radikal bebas yang berperan menyebabkan kerusakan jaringan dan kematian sel. MMP-9 berperan penting dalam kerusakan sawar darah otak pada stroke iskemik. MMP-9 diekspresikan di hipokampus, serebelum dan korteks terutama di neuron dan meningkat secara signifikan setelah iskemia dan injuri di otak. Ekspresi MMP-9 oleh netrofil di jaringan berlangsung hingga 1 minggu setelah infark (Mun-Bryce & Rosenberg 1998). MMP-9 dihasilkan dan disimpan di berbagai jenis sel terutama leukosit dan makrofag, diekspresikan di jaringan otak yang mengalami iskemik sebagai bagian dari kaskade molekuler, disekresi terutama oleh pembuluh darah, neuron dan sel-sel inflamasi terutama proinflamatori sitokin interleukin 1 (IL-1), dan proinflamasi lainnya (Dong *et al.*, 2009).



Gambar 4. Neuropatologi MMP (Yong VW *et al.*, 2001)

Kadar MMP-9 pasien stroke meningkat baik di plasma maupun di jaringan otak. MMP-9 yang lebih tinggi pada fase akut baik berkorelasi dengan volume infark yang lebih besar, severitas stroke yang lebih tinggi dan luaran klinis fungsional yang lebih buruk (Cojocar *et al.*, 2012). Pada kondisi normal, ekspresi MMP di jaringan otak sangat minimal sehingga tidak terdeteksi namun peningkatan ekspresi di otak yang iskemik segera setelah stroke menjadi tidak terkontrol dan menyebabkan kebocoran sawar darah otak, edema dan kematian sel (Saenger & Christensen 2010). Penelitian eksperimental pada hewan coba tikus yang menunjukkan bahwa ekspresi MMP-9 meningkat setelah oklusi arteri serebri media yang permanen (*permanent middle cerebral artery occlusion/pMCAO*) dan oklusi arteri serebri media sementara (*transient middle cerebral artery occlusion/tMCAO*). Aktivitas MMP-9 yang signifikan diamati pada 12 jam dan mencapai level maksimum dalam 24 jam, lalu bertahan selama 5 hari pada level ini dan kembali ke basal (no) dalam 15 hari. Penelitian yang

dilakukan oleh Abelnaseer M *et al.* (2015) tentang kadar serum matriks metalloproteinase-9 pada stroke iskemik, menggunakan parameter kadar serum MMP-9 sesuai dengan pabrikan reagen tersebut yaitu 169-705 ng/ml dan mengkategorikannya menjadi dua yaitu normal dan tinggi. Kadar MMP-9 diperiksa dengan metode ELISA (Buraczynska *et al.*, 2015).

## **2.7 Mediator Proinflamasi**

Saat terjadi iskemik otak, mikroglia akan diaktifkan dengan hebat. Mikroglia akan bertransformasi menjadi sel fagosit dan melepaskan beberapa substansi sitokin dan sitoprotektif. Aktivasi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 yang mempunyai efek neurotoksik seperti prostanoïd, ROS dan NO. Pada awalnya, aktivasi mikroglia akan berusaha memproteksi neuron, tetapi bila aktivitasnya berlebihan maka inflamasi yang terjadi sangat merusak, dan dapat meningkatkan kematian neuron (Kelly *et al.*, 2008).

Monosit dan netrofil masuk ke dalam otak saat terjadi kerusakan sawar darah otak yang diatur oleh *celuler adhesion molecules* (CAMs) seperti *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan signal kemokin. Neutropilia dan limpositopenia dijumpai pada pasien iskemia serebri, terjadi nekrosis sel neuron dan jumlah sel imun berlebihan sehingga disimpulkan bahwa inflamasi otak adalah proses yang kompleks dengan keterlibatan beberapa sel imun.

Astrodit membawa faktor inflamasi seperti kemokin, sitokin dan NO. Beberapa sitokin dikirim dari perifer masuk ke otak seperti limfosit T, leukosit mononuclear, sel NK, leukosit polimorfonuklear, dimana semuanya terlibat dalam reaksi inflamasi. Sel NK selama stroke akan menginfiltrasi ke daerah iskemik sehingga dapat menentukan luasnya lesi. Sel NK akan memperluas infark serebri dengan cara meningkatkan inflamasi lokal dan hiperaktifitas neuron yang mengakibatkan kematian sel.

Selama iskemik, sitokin proinflamasi berperan dalam memperberat kerusakan serebral. Sitokin proinflamasi adalah TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 dan kemokin, sedangkan sitokin antiinflamasi adalah IL-10, dan TGF- $\beta$ . Sitokin proinflamasi dan antiinflamasi disekresikan oleh sel yang berbeda di serebri seperti mikroglia, astrodit, sel endotel dan neuron. Pada hewan coba, terjadi peningkatan sitokin proinflamasi yang berhubungan dengan meluasnya infark. Pada studi eksperimental iskemik serebri, IL-6 meningkat dalam 3-3,5 jam setelah stroke dan mencapai puncaknya dalam 12 jam dan masih berlangsung paling lama 24 jam. Kadar IL-6 berkorelasi dengan luasnya infark dan prognosis. IL-6 mempunyai efek ganda yaitu sebagai antiinflamasi dan berperan dalam remodeling penyembuhan dengan cara mengaktifkan faktor transkripsi yaitu *signal transducer and activator of transcription* (STAT).

Tabel 3. Mediator peradangan pasca-iskemik dan sel-sel yang memproduksinya (Ladecola & Anrather., 2011).

<b>Inisiasi</b> <i>Nontranscriptional (cell type)</i>	<b>Amplifikasi</b> <i>Transcriptional (cell type)</i>	<b>Resolusi</b> <i>Transcriptional (cell type)</i>
<b>Adhesion molecules</b> P-selectin (EC, PLT)	<b>Adhesion molecules</b> ICAM-1, VCAM-1, P-selectin, E-selectin, Mac-1, VLA-1, (EC, Leuk, PVM, MG, AG)	<b>Growth factors</b> BDNF, EPO, FGF, G-CSF, GDNF, HB-EGF, IGF-1, NGF, VEGF (MG, AG, PVM, Macr, EC, Neu)
<b>Sitokin</b> IL-1b (MG, PVM, MC) IL-1a (PLT) TNF (MC)	<b>Sitokin</b> IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-20, TNF (EC, PVM, MG, AG, Neu)	<b>Sitokin</b> TGF-b, IL-10, IL-17, IL-23, (T cells, MG, Macr, AG)
<b>Kemokin</b> CCL5 (RANTES), CXCL4, CXCL7 (PLT) CX3CL1 (Fractalkine) (Neu)	<b>Kemokin</b> CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1a), CCL5 (RANTES), CXCL2/3 (MIP2), CXCL8 (IL-8) (EC, PVM, MG, AG, Neu)	
<b>Proteases</b> Elastase, MMP-8, MMP-9, MT6-MMP (Leuk) Clotting factors (Circ) Complement (Circ, EC, AG, Neu)	<b>Proteases</b> MMP2, MMP9 (EC, Leuk) Complement (Circ, EC, AG, Neu)	<b>Proteases</b> MMP-9 (AG, Neu) Complement (Circ, EC, AG, Neu)
<b>Small molecules</b> Prostanoids, leukotrienes (EC, PLT, MG, Neu) ATP (Circ, Neu) Radicals (EC, PLT, Leuk, PVM, MG, Neu)	<b>Other</b> iNOS (MG, Leuk, EC) COX-2 (Neu, MG, Leuk, EC) LOX (Neu, Leuk) PTGES (Neu, MG, Leuk, EC) NADPH oxidase (MG, Leuk)	<b>Small molecules</b> Cyclopentenones prostaglandins Lipoxins Docosanoids (resolvins, protectins)

Pada beberapa studi memperlihatkan terdapat korelasi positif antara kadar TNF- $\alpha$  dengan derajat kerusakan jaringan otak. Hal tersebut terbukti melalui penelitian dengan hewan coba menggunakan tikus yang

menunjukkan bahwa dengan pemberian antibody TNF- $\alpha$  dan TNF- $\beta$  binding protein terjadi penurunan luasnya infark. TNF- $\alpha$  menstimulasi infiltrasi neutrofil ke serebri dengan cara menginduksi molekul adhesi di sel endotel serebri dan juga merusak sawar darah otak. NF-kB adalah faktor transkripsi yang berhubungan dengan respon inflamasi selama iskemik, terlibat dalam aktivasi beberapa gen proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , ICAM-1, IL-6, iNOS dan siklooksigenase. Studi membuktikan bahwa dengan menginhibisi jalur NF-kB akan mencegah pembentukan sitokin proinflamasi.

Mikroglia yang aktif dapat memfagosit organisme asing seperti pada lesi otak. Aktivasi mikroglia pada stroke iskemik terjadi pada fase awal neuroinflamasi dan dapat dideteksi 2 jam setelah iskemik dan berlangsung selama 1 minggu. Mediator inflamasi yang diproduksi adalah iNOS, NO, sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , antiinflamasi seperti TGF- $\beta$ , faktor pertumbuhan seperti *Insulin-like growth factor* (IGF-1), *basic fibroblast growth factor* (bFGF), *hepatocyte growth factor* (HPF), *platelet growth factor* (PGF), *Nerve Growth Factor* (NGF), *brain-derived growth factor* (BDNF), *neutrophin-3* (NT-3), NT 4,5, dan plasminogen (PGn). Mediator tersebut dapat memperberat atau mengurangi kerusakan otak selama iskemik, meskipun ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

## **2.8 Hubungan MMP-9 Terhadap Derajat Klinis Stroke Iskemik**

MMP-9 dihasilkan dan disimpan di berbagai jenis sel terutama leukosit dan makrofag, diekspresikan di jaringan otak yang mengalami

iskemik sebagai bagian dari kaskade molekuler, disekresi terutama oleh pembuluh darah, neuron dan sel-sel inflamasi terutama proinflamatori sitokin interleukin 1 (IL-1), dan proinflamasi lainnya (Dong *et al.*, 2009). Kadar MMP-9 pasien stroke iskemik yang meningkat baik di plasma maupun di jaringan otak pada fase akut berkorelasi dengan volume infark yang lebih besar, severitas stroke yang lebih tinggi dan luaran klinis fungsional yang lebih buruk (Cojocaru *et al.*, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Abdelnaseer M *et al.* (2015) pada *Department of Kasr Al Aini Teaching Hospital* tentang serum matriks metalloproteinase-9 pada stroke iskemik akut dan hubungannya dengan tingkat keparahan stroke menunjukkan hasil bahwa kadar serum MMP-9 ditemukan tinggi pada pasien stroke iskemik akut dan berkorelasi dengan keparahan klinis stroke. Penelitian tersebut juga sejalan dengan penelitian multisenter yang dilakukan oleh Zhong C *et al.* (2017) di China yang memberikan hasil bahwa kadar serum MMP-9 yang lebih tinggi pada fase akut stroke iskemik berhubungan dengan risiko kematian dan kecacatan yang menunjukkan bahwa kadar serum MMP-9 dapat menjadi faktor prognostik penting untuk stroke iskemik.

## **2.9 Hubungan ASPECTS Terhadap Derajat Klinis Stroke Iskemik**

Skor ASPECTS merupakan sebuah sistim penghitungan semi kuantitatif sederhana untuk menilai luas dan distribusi gambaran stroke iskemik akut pada teritori arteri serebri media (*Middle Cerebral Artery/MCA*)

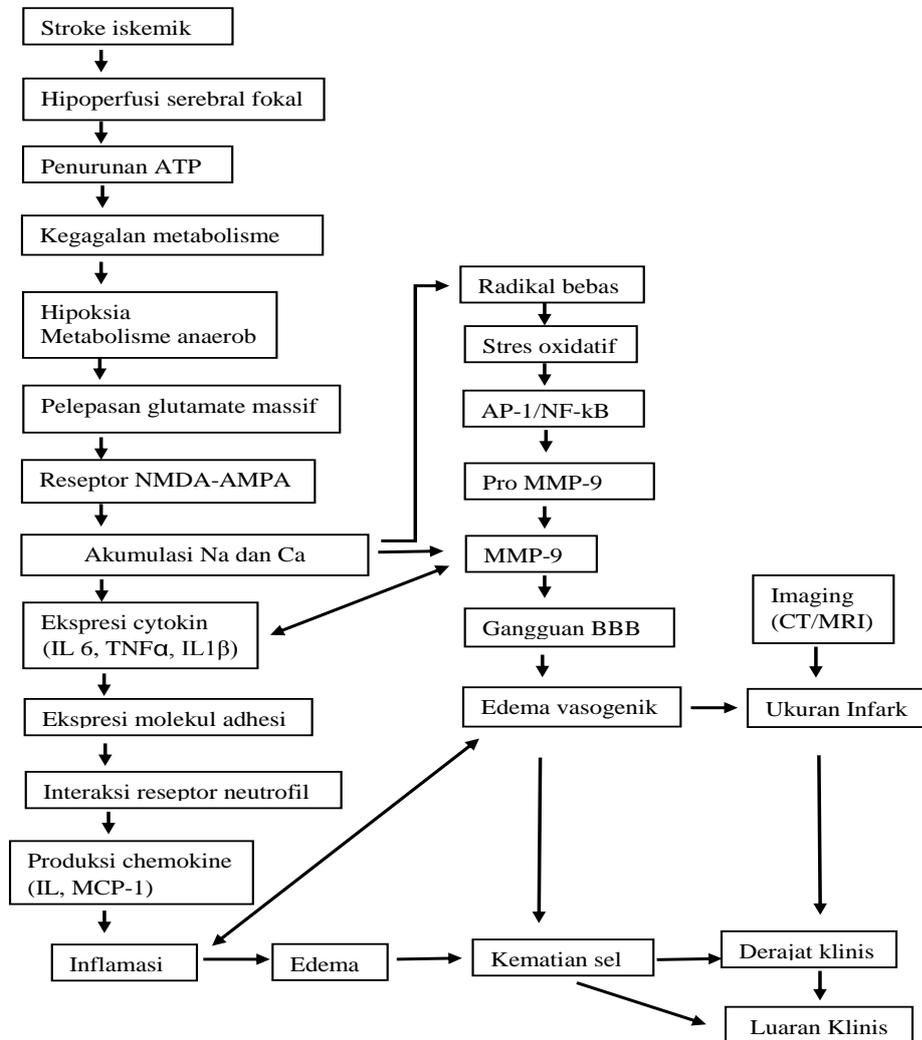
yang dinilai dengan visualisasi CT Scan non kontras. Nilai maksimal skor ini adalah 10 poin, sedangkan nilai minimal adalah 0 poin. Skor ASPECTS < 7, menggambarkan luas teritori arteri serebri media yang mengalami iskemik adalah mencapai lebih dari 1/3 bagian MCA (Demaerschalk BM *et al.*, 2006). Ukuran lesi iskemik yang berbeda pada lokasi anatomi yang sama, berhubungan dengan derajat klinis pasien. ASPECTS dinyatakan aplikatif untuk menentukan prognosis dan jenis pendekatan terapi pasien stroke iskemik akut baik melalui pencitraan CT Scan non kontras maupun MRI. Penelitian yang dilakukan oleh Esmail A *et al.* (2021) menunjukkan bahwa ASPECTS adalah suatu skala pengukuran yang memiliki reliabilitas untuk mengidentifikasi luas lesi iskemik akut dan dapat berperan dalam menilai luaran klinis pasien stroke iskemik.

## **2.10 Hubungan Kadar Serum MMP-9 Terhadap ASPECTS**

MMP-9 berperan penting dalam kerusakan sawar darah otak pada stroke iskemik. MMP-9 diekspresikan terutama di neuron dan meningkat secara signifikan setelah iskemia dan injuri di otak. Ekspresi MMP-9 oleh netrofil di jaringan berlangsung hingga 1 minggu setelah infark. (Mun-Bryce & Rosenberg 1998). Kadar MMP-9 pasien stroke meningkat baik di plasma maupun di jaringan otak. Kadar MMP-9 yang tinggi pada fase akut berkorelasi dengan volume infark yang lebih besar. Oklusi yang terjadi pada arteri serebri media, akan memicu pelepasan mediator inflamasi termasuk serum metalloproteinase-9. Kadar MMP-9 yang tinggi pada daerah tersebut

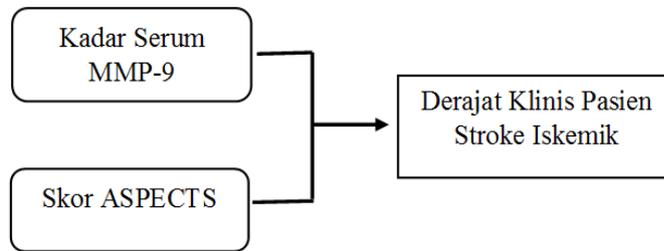
menyebabkan penambahan luas lesi yang mengalami iskemik sesuai dengan teritoria arteri serebri media. Beberapa instrument dapat digunakan untuk mengetahui lokasi yang mengalami lesi dan luas lesi yang terjadi akibat iskemik, diantaranya yaitu skor ASPECTS. Skor ini digunakan untuk mengetahui luas inti daerah teritori arteri serebri media yang mengalami iskemik dan juga menentukan prognosis luaran klinis pasien stroke iskemik. Kadar MMP-9 yang tinggi, akan berkorelasi dengan skor ASPECT yang buruk ( $\leq 7$ ).

## 2. 11 Kerangka Teori

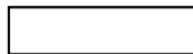


ATP: Adenosine triphosphate, NMDA: N-methyl-d-aspartate, AMPA: alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, IL: Interleukin, TNF: Tumor necrosis factor, MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1, AP-1: Activator protein-1, NF: Nuclear factor, MMP-9: Matrix metalloproteinase-9, BBB: Blood Brain Barrier

## 2.12 Kerangka Konsep



Keterangan:



Variabel dependent/terikat



Variabel independent/bebas