

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Stroke didefinisikan menurut *World Health Organization* adalah suatu sindrom klinis yang ditandai dengan defisit neurologis fokal atau global terjadi secara mendadak, yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian tanpa sebab yang jelas selain vaskular. Stroke menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia dengan mortalitas dan kecacatan yang tinggi. Pada tahun 2020, prevalensi global seluruh subtipe stroke adalah 89,13 juta kasus dan prevalensi stroke iskemik akut adalah 68,16 juta kasus (Capirossi, 2023). Berdasarkan Survey Kesehatan Indonesia (SKI) tahun 2023, prevalensi stroke mencapai 8,3 %, dengan prevalensi tertinggi adalah di Provinsi D.I. Yogyakarta (11,4%) dan Provinsi Sulawesi Selatan urutan ke-12 (7,9%) (Kementerian Kesehatan, Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan., 2023). Beberapa faktor risiko stroke dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor resiko dapat dimodifikasi seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes, penyakit jantung, merokok, penyalahgunaan obat-obat, dan asupan alkohol. Faktor resiko tidak dapat dimodifikasi seperti jenis kelamin, usia, etnis, keturunan dan ras (Soliman et al., 2018).

Tromboinflamasi sebagai mekanisme terjadinya stroke iskemik merupakan proses kompleks yang melibatkan interaksi antara trombosis yang dimediasi platelet dan peradangan yang dimediasi imun yang akhirnya menyebabkan kerusakan otak dan peningkatan keparahan stroke (De Meyer et al., 2022). Respon inflamasi telah menjadi faktor penting dalam proses patofisiologi stroke iskemik akut. Setelah stroke iskemik, infiltrasi sel imun serta pelepasan sitokin proinflamasi terlibat pada perkembangan sekunder pada cedera neuron, yang memperburuk sawar darah otak, edema otak serta volume infark (Ren et al., 2017). Ada beberapa parameter inflamasi sistemik seperti Rasio neutrofil-limfosit (RNL), Rasio platelet-limfosit (RPL), Rasio limfosit-monosit (RLM) dan *Mean platelet volume* (MPV) menjadi faktor dalam menentukan prognosis pasien dalam berbagai situasi klinis. Penelitian lee dkk (2018) menyimpulkan rata-rata RNL pada semua umur adalah 1,65, dan nilai untuk laki-laki dan perempuan masing-masing adalah 1,63 dan 1,66. Rerata RLM 5,31, RPL 132,40, dan MPV 10,02 (Lee et al., 2018).

Parameter inflamasi RNL diduga dapat menggambarkan proses tromboinflamasi yang meningkatkan cedera otak pada stroke iskemik. Terjadinya inflamasi mikroglia dan memulai serangkaian proses yang memicu inflamasi sistemik dan lokal. Ketidakseimbangan antara inflamasi sentral dan perifer, serta immunosupresi inflamasi perifer dikaitkan dengan peningkatan keparahan stroke (Garcia et al., 2019). Parameter inflamasi lain yang berpotensi menggambarkan tromboinflamasi adalah rasio platelet-limfosit (RPL). Rasio RNL, rasio platelet dan penurunan kadar limfosit berhubungan dengan



kecacatan berat dan prognosis buruk pada iskemia. Hubungan stroke iskemik dengan RPL yaitu peningkatan RPL merupakan prediktor independen terjadinya stroke (Eren et al., 2021).

RLM sebagai rasio antara limfosit dan monosit merupakan parameter dalam proses peradangan dan sistem imun. Penelitian Ren dkk (2017) menunjukkan jumlah limfosit yang lebih rendah, peningkatan monosit, penurunan RLM pada pasien stroke cenderung memiliki hasil yang buruk. Pasien dengan RLM yang lebih rendah sebelum trombolisis memiliki peningkatan hasil yang buruk (Ren et al., 2017). RLM menjadi prediktor sederhana untuk melihat derajat klinis pada pasien stroke (Q. Song et al., 2020). Parameter inflamasi selanjutnya Mean Platelet Volume (MPV) merupakan indeks ukuran platelet yang berkorelasi dengan aktivasi platelet dan pengukuran yang tepat dapat memberikan manfaat untuk intervensi terhadap pengobatan dan pencegahan stroke. Platelet dengan peningkatan MPV menyebabkan terjadinya stroke iskemik akut karena stenosis karotis atau kardioemboli. MPV secara efektif dapat mencerminkan aktivasi dan ukuran platelet (Staszewski et al., 2019).

Infark pada stroke iskemik dapat didiagnosis menggunakan Computed tomography (CT) scan (Shen, 2021). Nilai *Hounsfield Unit* (HU) mencerminkan penyerapan air pada jaringan yang mengalami infark (Zhu et al., 2021). Pasien stroke iskemik akut dengan volume infark yang lebih besar memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami perdarahan intrakranial dan luaran klinis yang lebih buruk setelah trombolisis intravena. Payabvash dkk (2017) menyimpulkan lesi infark pada insular ribbon, nukleus lentiformis, dan korona radiata pada fase akut menyebabkan defisit neurologis buruk karena ukuran infark yang lebih besar. Selain itu, infark iskemik akut di batang otak dan talamus juga memiliki defisit neurologis yang lebih parah dengan volume infark yang lebih kecil (Payabvash et al., 2017). Pada penelitian Zhu dkk (2021) mendeskripsikan kelompok prognosis yang baik memiliki volume infark yang lebih kecil dibandingkan kelompok prognosis buruk. Rasio HU dan perbedaan HU antara kedua kelompok berbeda secara signifikan. Sehingga disimpulkan perubahan nilai HU berhubungan dengan prognosis klinis pasien stroke dengan oklusi arteri serebri media yang mendapatkan terapi trombolisis intravena dan nilai HU dapat menjadi indikator prognosis pasien stroke (Zhu et al., 2021). Pada penelitian Tokgoz dkk, menyimpulkan korelasi positif antara volume infark dengan RNL yaitu peningkatan RNL pada volume infark yang tinggi dan peningkatan RNL dapat menjadi indikator kerusakan ireversibel yang dapat berkembang di area penumbra edematosa selain indikator langsung volume infark (Tokgoz et al.,



ang lebih tinggi dihubungkan dengan peningkatan volume dan rekanalisasi yang buruk pada pasien stroke iskemik yang trombektomi mekanik endovaskular (Eren et al., 2021). Volume neurologis meningkat secara signifikan pada tikus yang diberi enetralkan limfosit T regulatori (T reg) dibandingkan dengan et al., 2016). Penelitian Staszewski dkk (2019), pasien dengan

nilai MPV menengah atau tinggi saat masuk memiliki risiko tinggi terjadinya infark yang lebih besar saat masuk dan aktivasi platelet berperan dalam perjalanan hiperakut stroke iskemik akut setelah pengobatan rt-PA (Staszewski et al., 2019).

Dari beberapa penelitian di atas, nilai HU pada CT scan menunjukkan waktu infark baik akut, sub akut atau kronis dan parameter inflamasi berhubungan dengan volume infark dan juga luaran klinis pasien. Namun belum ada penelitian tentang hubungan parameter inflamasi baik RNL, RPL, RLM atau MPV dengan nilai HU dan volume infark pada pasien stroke iskemik akut. Oleh karena itu, peneliti tertarik meneliti tentang hubungan parameter inflamasi dengan nilai HU dan volume infark pada stroke iskemik akut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, dapat disimpulkan masalah dalam penelitian ini adalah :

- 1.2.1 Bagaimana nilai RNL, RPL, RLM dan MPV pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.2.2 Bagaimana nilai *hounsfield unit* (HU) CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut?
- 1.2.3 Bagaimana gambaran volume infark CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.2.4 Apakah terdapat hubungan RNL, RPL, RLM, MPV dengan nilai *hounsfield unit* (HU) pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.2.5 Apakah terdapat hubungan RNL, RPL, RLM, MPV dengan volume infark pada pasien stroke iskemik akut ?

## 1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan RNL, RPL, RLM, MPV dengan nilai *hounsfield unit* (HU) dan volume infark pada pasien stroke iskemik akut.

## 1.4 Tujuan Penelitian

### 1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan RNL, RPL, RLM, MPV dengan nilai *hounsfield unit* (HU) dan volume infark pada pasien stroke iskemik akut.



### 1.4.2 Tujuan Khusus

- 1.4.2.1 Mengukur nilai RNL, RPL, RLM, MPV pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.2 Mengukur nilai Hounsfield Unit CT Scan kepala pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.3 Mengukur volume infark CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.4 Menetapkan hubungan RNL dengan nilai hounsfield unit (HU) pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.4.2.5 Menetapkan hubungan RPL dengan nilai hounsfield unit (HU) pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.4.2.6 Menetapkan hubungan RLM dengan nilai hounsfield unit (HU) pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.4.2.7 Menetapkan hubungan MPV dengan nilai hounsfield unit (HU) pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.4.2.8 Menetapkan hubungan RNL dengan Volume Infark pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.4.2.9 Menetapkan hubungan RPL dengan Volume Infark pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.4.2.10 Menetapkan hubungan RLM dengan Volume Infark pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.4.2.11 Menetapkan hubungan MPV dengan Volume Infark pada pasien stroke iskemik akut ?

## 1.5 Manfaat Penelitian

### 1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi dan pengetahuan di bidang neurologi tentang hubungan RNL, RPL, RLM, MPV dengan nilai *hounsfield unit* dan volume infark pada pasien stroke iskemik akut.

### 1.5.2 Manfaat Aplikatif

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

### 1.5.3 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat menjadi penelitian dasar dan sumber referensi untuk penelitian selanjutnya terkait RNL, RPL, RLM, MPV dengan nilai *hounsfield unit* dan volume infark pada pasien stroke iskemik akut.

## 1.6 Kajian dan Kerangka Teori



### Stroke Akut

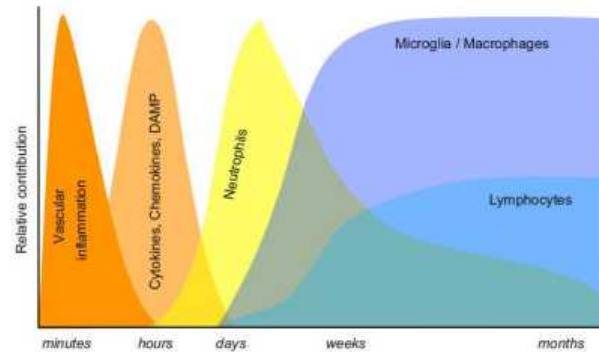
Stroke Akut (American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)) adalah episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh iskemia serebral, retina, atau telinga bagian dalam. Pembentukan trombus pada stroke pembuluh darah serebral dapat terjadi karena pecahnya pembuluh darah atau pecahnya pembuluh darah yang kompleks akibat berkurangnya aliran darah dan iskemia serebral. Pada stroke iskemik terdapat penumbra iskemik yang

mengelilingi inti iskemik yang teridentifikasi sampai 48 jam. Pada daerah inti iskemik aliran darah berkurang sangat besar sehingga menyebabkan kematian sel, sedangkan daerah penumbra masih mendapat aliran darah yang cukup untuk menjaga neuron tetap hidup. Faktor patogen utama yang menyebabkan kematian sel di penumbra adalah eksitotoksisitas, glutamate, kelebihan kalsium dan stress oksidatif. Aliran darah otak menurun setelah stroke memicu terjadi reaksi inflamasi pada jaringan otak yang terkena. Respons ini ditandai dengan ekspresi gen inflamasi yang menyebabkan pelepasan sitokin, kemokin, molekul adhesi endotel-leukosit, dan enzim proteolitik. Mediator inflamasi tersebut menyebabkan perburukan kerusakan jaringan selama beberapa hari setelah timbulnya gejala. Setelah iskemia terjadi aktivasi astrosit, mikroglia, leukosit, dan sel endotelial, yang menyebabkan produksi sitokin. Sitokin mendorong migrasi leukosit dari pembuluh darah masuk ke parenkim otak (Rehman et al., 2024) (Iadecola et al., 2020).

Status darah pada stroke iskemik akut akan menyebabkan aktivasi endotel sehingga terjadi peningkatan ekspresi molekul adhesi seperti *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1), *intracellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), dan selectin, yang menyebabkan rekrutmen dari leukosit. Pada waktu yang bersamaan, aktivasi kaskade koagulasi akan meningkatkan protease proinflamasi (*tissue factor* dan trombin) dan pelepasan sitokin proinflamasi dari platelet yang teraktivasi. Inflamasi vaskuler tersebut akan dipropagasi ke sel imun di parenkim otak melalui sawar darah otak yang rusak (Caplan., 2016). Imunitas bawaan (*Innate*) dan adaptif adalah sebagai sistem inflamasi tubuh. Imunitas bawaan diaktifkan melalui afinitas rendah dan reseptor *promiscuous* pada sel imun bawaan untuk mengenali berbagai macam molekul kompleks yang dianggap asing dan berpotensi merusak seperti *damage associated molecular pattern* (DAMP). Sel imun bawaan termasuk neutrofil, monosit, makrofag, *Dendrit Cells* (DC) dan limfosit (sel NK (*Natural Killer*), sel T  $\gamma\delta$  (gamma delta), dan lain-lain). Respon selanjutnya untuk eliminasi potensi ancaman melalui respon humoral dan respon inflamasi seluler. Sebaliknya imunitas bawaan, imunitas adaptif membutuhkan beberapa hari untuk berkembang dan mempertahankan memori paparan antigen. Imunitas adaptif didasarkan pada reseptor afinitas tinggi, termasuk reseptor sel T dan immunoglobulin. Imunitas bawaan dan adaptif saling berhubungan erat. Sel imun bawaan, khususnya DC memulai respon imun adaptif melalui limfosit yang khas sebagai sel imun adaptif. Selanjutnya, limfosit mengalami ekspansi klon pada organ limfoid dan kembali ke sirkulasi. Oleh karena itu, respons humoral dan seluler berusaha menetralkan antigen dengan tingkat selektivitas dan spesifisitas yang tinggi. Gangguan aliran darah secara tiba-tiba menyebabkan stroke perubahan endotel, terperangkapnya sel darah secara lokal, adhesi platelet-leukosit, dan aktivasi kaskade koagulasi. Aktivasi endotel mengekspresikan selektin yang mengikat leukosit. Adhesi leukosit dimulai beberapa menit setelah reperfusi masuk pada daerah iskemik, meskipun migrasinya terjadi setelah terganggunya sawar darah otak dan terbentuknya DAMP dan kemokin. Adhesi leukosit dan platelet dapat menyumbat pembuluh darah sehingga mencegah reperfusi setelah terjadi oklusi.



molekul adhesi pada sel endotel melalui aktivasi reseptor yang bertindak sebagai kemotaksin untuk leukosit, mengganggu sel, dan mengaktifkan komponen C3 dan C5 dari sistem (Iadecola et al., 2020).



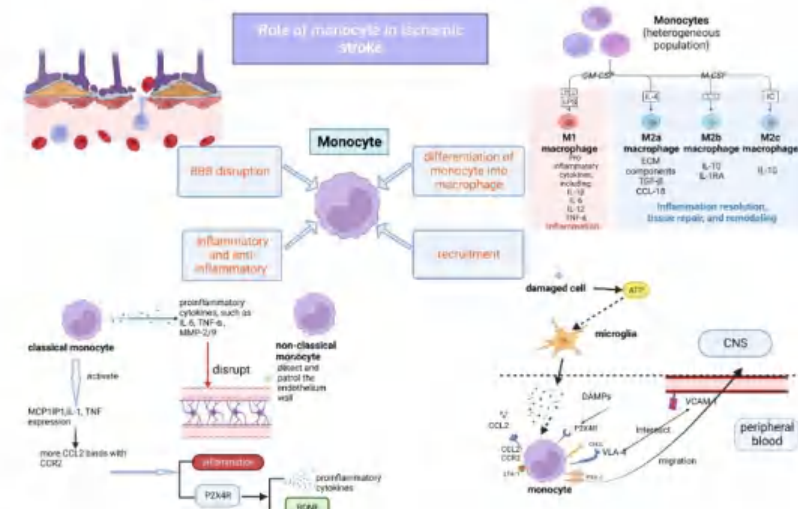
**Gambar 1.** Perubahan profil respon imun setelah iskemia serebral focal berdasarkan waktu pada model stroke tikus (Anrather, 2017)

Neutrofil adalah salah satu sel imun yang paling awal direkrut ke daerah iskemik otak. Sel imun bawaan ini mempunyai peranan penting pada cedera otak iskemik akut dan kejadian infark seperti aterosklerosis dan pembentukan trombus. Setelah stroke iskemik, neutrofil dapat menyebabkan peradangan steril dengan berinteraksi dengan molekul adhesi endotel untuk memperlambat pergerakan intravaskular dan menginduksi polarisasi sehingga terjadi adhesi pada endotel proinflamasi. Neutrofil menempel pada endotel dengan mengikat berbagai molekul adhesi termasuk selektin (P-, E-, dan L-selektin), ICAM-1 dan integrin (CD11a, b dan c) dalam waktu 15 menit setelah onset stroke iskemik. Setelah 2 jam, neutrofil bergulir dan adhesi muncul di pembuluh pial otak. Setelah perlekatan awal, neutrofil akan mengikuti gradien kemokin dan aktivator yang dihasilkan oleh jaringan yang terluka. Neutrofil mencapai jumlah puncak pada 2 sampai 4 hari setelah onset stroke iskemik dan kemudian menurun setelahnya. Neutrofil melepaskan protease termasuk elastase, metalloprotease (MMP9), cathepsin G, oksigen reaktif dan spesies nitrogen, dan inflamasi Interleukin (IL)-1 $\beta$ , dan dengan membentuk perangkap neutrofil ekstraseluler yang terdiri dari nuklear atau mitokondria DNA dengan protease dan histon sitotoksik. Selama periode ini, aktivasi neutrofil proinflamasi berkontribusi terhadap gangguan sawar darah otak, peningkatan ukuran infark, transformasi hemoragik, dan hasil neurologis yang lebih buruk (J. Y. Kim et al., 2016) (Iadecola et al., 2020).

Monosit berperan dalam sistem inflamasi sistemik, yang terdiri dari tiga subset utama berdasarkan ekspresi CD 14 dan CD 16 yaitu subset klasik (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), subset perantara (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) dan subset non klasik (CD14<sup>-</sup>CD16<sup>++</sup>). Setelah direkrut ke daerah iskemik, monosit klasik mengeluarkan sitokin proinflamasi, termasuk IL-1/6 dan TNF- $\alpha$  yang meningkatkan inflamasi, mempengaruhi jaringan yang mengalami infark, dan memperburuk cedera iskemik. Monosit memicu respons *C-C motif chemokine ligand* (CCL) 2, seperti aktivasi protein-1 yang diinduksi monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 dan gen IL-1 dan *tumor necrosis factor* adangan terjadi melalui interaksi CCL2 dengan *C-C motif* CCR)2. CCL2 mengaktifkan *purinergic receptor* P2X4 (P2X4R), ganda pada perkembangan stroke iskemik yaitu sebagai produksi sitokin dan menghasilkan BDNF yang berkontribusi stroke iskemik. Monosit CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup> dengan ekspresi tinggi CXCR2 dan ekspresi rendah CX3CR1 memerankan proinflamasi



melalui pelepasan sitokin seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  dan MMP-2/9, sedangkan monosit CD14-CD16<sup>++</sup> menghasilkan IL-10 yang berperan dalam angiogenesis untuk perbaikan jaringan. Monosit klasik berdeferensiasi menjadi M1 sebagai proinflamasi dan monosit non klasik berdeferensiasi menjadi M2 sebagai antiinflamasi. IL-6 dan TNF- $\alpha$  dapat meningkatkan inflamasi dan memperburuk cedera iskemik dan MMP-2/9 dapat merusak sawar darah otak sehingga terjadi edema dan cedera iskemik. Monosit dideteksi sejak 3 jam pada daerah otak yang cedera dan mencapai puncaknya pada 7 hari setelah onset stroke (Bai et al., 2023).



**Gambar 2.** Peran Monosit pada stroke iskemik (Bai et al., 2023)

ATP (adenosine triphosphate), CCL (C-C motif chemokine ligand), CCR (C-C motif chemokine receptor), CNS (central nervous system), DAMPs (damage-associated molecular patterns), G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1), LPS (lipopolysaccharide), MCP1P1 (monocyte chemoattractant protein-1 induced protein 1), M-CSF (macrophage colony-stimulating factor), P2X4R (purinergic receptor P2X4), PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand 1), TGF- $\beta$  (transforming growth factor-beta), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha), VLA-4 (very late antigen 4).

Limfosit mirip dengan neutrofil dan monosit juga melepaskan sitokin proinflamasi dan zat sitotoksik, seperti *reactive oxygen species* (ROS). Menghentikan masuknya limfosit ke dalam jaringan otak yang infark dapat mengurangi keparahan cedera dan hal ini menunjukkan limfosit mempunyai peran yang merugikan. Limfosit T (sel T) berperan dalam memperkuat peradangan setelah stroke iskemik, sedangkan limfosit B (sel B) terbukti memainkan peran yang lebih kecil. Pada stroke iskemik, limfosit



tokin pro inflamasi dan anti inflamasi. Sel T merupakan salah paling penting dalam imun bawaan dan adaptif. Ada beberapa berbagai fungsi, tetapi semuanya merupakan jenis limfosit yangresi CD3. Sel T dapat dibagi menjadi subset ab, yang *T cell* ah heterodimer rantai a dan b, dan subset gd yang tidak CRnya adalah heterodimer dari rantai g dan d. Subset ab dapat el T-helper (Th) CD4<sup>+</sup> yang mengatur fungsi fagosit, granulosit, ainnya, *cytotoxic T lymphocytes* (CTL) CD8<sup>+</sup> yang berperan

sebagai sitotoksik langsung, dan sel T regulator (Treg) yang mengatur kekebalan tubuh. Pada stroke iskemik inflamasi diawali respon sel T yang menempel pada endotel melalui kombinasi molekul adhesi tertentu. Pengikatan awal dan penggulangan sel T dimediasi oleh pengikatan antar sel selektin endotel dan ligan sel T-nya. Selectin adalah keluarga dari tiga glikoprotein yaitu P-selectin diekspresikan pada platelet dan endotelium, E-selektin diekspresikan pada endotel vaskular, dan L-selectin diekspresikan pada leukosit. Pada stroke iskemik, tingkat P-selectin dan E-selectin pada sel endotel diregulasi sebagai respons terhadap sitokin yang dihasilkan mikroglia (Zhang et al., 2021).

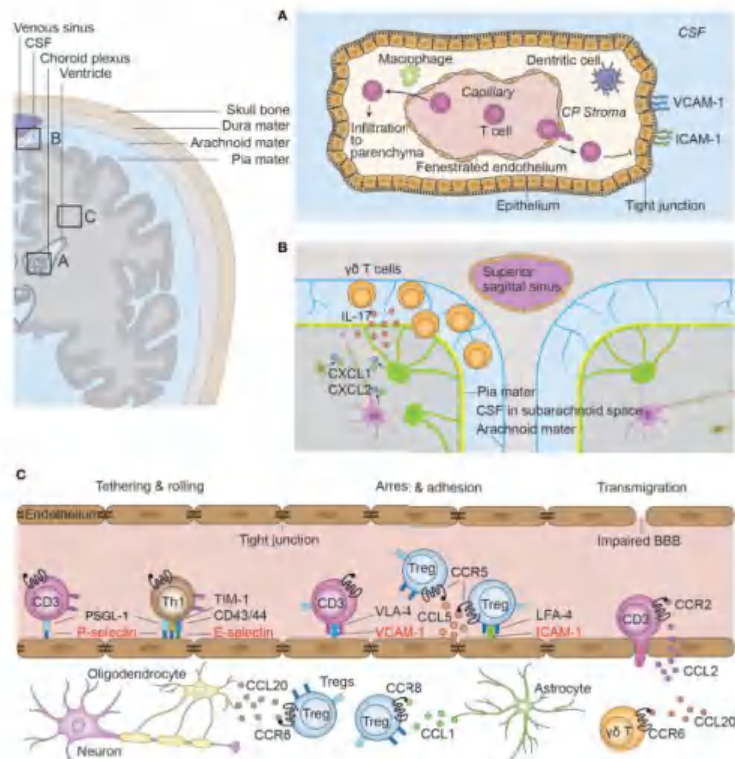
Ligan utama P-selectin adalah *P-selectin glikoprotein ligan 1* (PSGL-1) yang diekspresikan secara konstitutif oleh semua subset sel T. Imunoglobulin sel T dan domain musin 1 (TIM1), ligan P-selectin lainnya, bekerja sama dengan PSGL-1 untuk memediasi pengikatan dan penggulangan sel Th1 (*T helper 1*) dan Th17, tetapi tidak pada Th2 dan Treg pada mikrovaskular sistem saraf pusat yang inflamasi. E-selektin ligan yang diekspresikan sel T termasuk CD43 dan CD44, dan memfasilitasi pengikatan sel Th1 pada peradangan. Pengikatan awal dan penggulangan sel T meningkatkan interaksi antara integrin sel T dan Ig ligan superfamili endotelnya yang diperlukan untuk ligan berikutnya berikatan kuat pada endotelium. VLA-4 dan VCAM-1 adalah pasangan integrin-ligan, VLA-4 diekspresikan dari limfosit darah tepi dan VCAM-1 diekspresikan dalam sel endotel ketika terjadi stroke iskemik. Pemblokiran VLA-4 dengan antibodi unit integrin  $\alpha 4$ -nya dapat mengurangi infiltrasi sel Th, CTL, dan Treg ke otak dan mengurangi volume infark. Treg menggunakan pasangan molekul adhesi LFA-1 dan ICAM-1, dan memiliki kadar LFA-1 tertinggi di antara semua sel T. Treg yang berikatan dengan ICAM-1 dan LFA-1 dapat meningkatkan pembentukan trombus, gangguan reperfusion serebral, dan disfungsi mikrovaskular yang akhirnya dapat meningkatkan pertumbuhan sekunder infark. Kemokin memediasi adhesi limfosit intravaskular, serta migrasi dan posisi interstitial. sel T mengekspresikan berbagai reseptor kemokin. Pada Tikus CCR2<sup>-/-</sup> menunjukkan lebih sedikit sel T infiltrasi ke dalam parenkim, dan terjadi peningkatan regulasi CCL2 di korteks setelah cedera iskemik, hal ini menunjukkan peran penting interaksi CCL2/CCR2 dalam infiltrasi sel T secara keseluruhan. Dalam waktu 24 jam setelah oklusi arteri serebral media (MCAO) pada model tikus, terjadi peningkatan regulasi CCR5 dalam CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg. Bersamaan dengan peningkatan regulasi ligannya CCL5 dalam sel endotel di lokasi cedera, CCL5 berinteraksi dengan CCR5 memediasi Treg masuk melalui endotelium yang rusak dan memperpanjang waktu kontak antara Treg dan sel endotel, dan karena itu membantu mempertahankan Treg di lokasi lesi. Pada tahap stroke iskemik selanjutnya (hari ke 14), Treg beralih ke peningkatan ekspresi CCR8 dan CCR6, ekspresi CCL1 dan CCL20 di astrosit dan oligodendrosit di parenkim. Reseptor kemokin yang berbeda diekspresikan pada subset sel T tertentu, yang memediasi infiltrasi tipe sel tertentu. Misalnya, sel T gd yang menginfiltrasi otak dengan IL-17 yang secara alami mengekspresikan CCR6. Defisiensi CCR6 pada sel-sel ini menurunkan infiltrasi pasca oklusi arteri serebri



jumlah sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> tetap tidak berubah, hal ini menunjukkan bahwa ekspresi CCR6 yang lebih disukai dalam migrasi sel T gd. Pada tikus yang mengalami MCAO (Oklusi arteri serebri media) sementara terjadi peningkatan ekspresi CCR6 terjadi 2 jam setelah reperfusion di distal kapiler dan vena. Peningkatan ini diawali sejak 3 jam setelah stroke, seperti yang ditunjukkan pada gambar 1. Gangguan BBB memberi jalan infiltrasi sel T, infiltrasi sel T adalah pleksus koroid. Fenestrasi sel endotel memungkinkan sel imun ke dalam stroma, sedangkan *tight junction* antara sel



epitel dan ekspresi molekul adhesi VCAM dan ICAM pada sisi ventrikel menghambat migrasi sel imun ke cairan serebrospinal. Berdasarkan penelusuran fluoresen menunjukkan bahwa sekitar dua pertiga dari seluruh kasus limfosit T yang infiltrasi ke parenkim iskemik berasal dari pleksus koroid ventrikel lateral ipsilateral. Pada stroke iskemik, terjadi penumpukan jumlah sel T di meningen dapat diamati dalam 3 hari pertama pasca onset stroke iskemik. Menggunakan penelusuran sel fluoresen, Benakis dkk melaporkan mobilisasi sel T gd dari usus dan akumulasi spesifik di leptomeninges awal setelah oklusi arteri serebri media, disertai dengan peningkatan kadar IL-17 dan kemokin CXCL1 dan CXCL2 di meninges. Meskipun sebagian besar penelitian fokus pada 7 hari pertama setelah onset stroke iskemik, namun akumulasi sel T di otak terus terjadi setelah 7 hari dan bertahan sampai setidaknya hari ke 28 (Zhang et al., 2021) (De Meyer et al., 2022).



**Gambar 3.** Infiltrasi sel T pada stroke iskemik (Zhang et al., 2021)

(A) Sel T pleksus koroid (CP) masuk ke stroma CP melalui fenestrasi kapiler. Tight junction antara sel epitel dan kurangnya molekul adhesi pada sisi stroma CP menghambat transmigrasi sel T ke Cairan serebrospinal. Sel T di stroma secara langsung bermigrasi ke parenkim melalui akar CP. (B) Meningen, sel T gd bermigrasi telah stroke iskemik dan berlokasi di leptomeninges. sel T gd dan menginduksi peningkatan regulasi CXCL1 dan CXCL2 di uan sawar darah otak pada pembuluh darah parenkim. Sel T ngan interaksi antara PSGL-1 dan P-selektin pada sel endotel. nakan TIM-1-P-selectin dan interaksi CD43/44-E-selectin untuk nya. Adhesi dan penangkapan sel T lebih lanjut dimediasi oleh nya. VLA-4 dan VCAM-1 digunakan oleh semua subset sel T



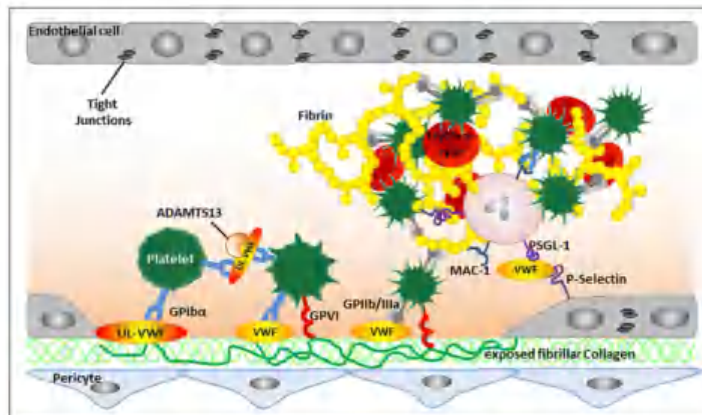
sedangkan pasangan LFA-4 dan ICAM-1 lebih disukai digunakan oleh Treg. Selanjutnya, pasangan kemokin dan reseptor CCL5 dan CCR5 memfasilitasi ikatan Treg pada sel endotel. Interaksi kemokin dan reseptor memfasilitasi lokasi interstisial dengan cara tipe sel tertentu.

Tromboinflamasi memperburuk perkembangan infark setelah stroke iskemik yang dimediasi oleh interaksi limfosit-platelet. Efek ini sudah ada terbukti pada fase hiperakut stroke iskemik dan merupakan faktor utama cedera daerah penumbra. Memblokir reseptor glikoprotein platelet Ib (GPIb), sebuah reseptor adhesi penting untuk pengikatan platelet ke endotel selama trombosis, secara khusus dapat mengurangi volume infark di perbatasan penumbra segera setelah 2 jam MCAO. Hal ini efek perlindungan terhadap sumbatan platelet yang dapat diamati sampai 24 jam setelah reperfusi. Tromboinflamasi akibat gabungan dari disfungsi mikrovaskuler dan memperburuk inflamasi. Pemindahan Treg secara adaptif ke tikus Rag-/- menghasilkan peningkatan ukuran infark tergantung pada keberadaan platelet. Adanya Treg dan platelet menyebabkan penurunan aliran darah otak dan peningkatan kadar fibrin otak dibandingkan dengan tikus yang kekurangan platelet sedangkan Treg sebagai fungsi imunologis menunjukkan disfungsi mikrovaskuler terkait platelet-Treg dan trombosis. Selain itu, platelet memfasilitasi infiltrasi sel T ke parenkim otak. Memblokir domain GPIb atau ligan VWF A1-nya dengan antibodi, atau penghapusan genetiknya dapat mengurangi jumlah sel T dan volume infark. Faktor pro-infiltrasi lain yang dikeluarkan oleh platelet adalah CD84, suatu zat imunoreseptor homofilik yang dilepaskan dari platelet setelah terjadi stroke iskemik. Ikatan CD84 pada sel T meningkatkan migrasi limfosit CD4+ secara in vitro. Tikus yang kekurangan platelet atau sel T CD84 menunjukkan volume infark yang lebih kecil dan memiliki lebih sedikit infiltrasi sel T. CD84 yang lebih tinggi dikaitkan dengan luaran klinis yang memburuk. Sel Treg terakumulasi di pembuluh darah otak dalam beberapa jam setelah penghentian aliran darah otak dan berinteraksi dengan sel endotel dan platelet melalui jalur CD40/CD40L untuk menginduksi trombosis. Temuan ini menunjukkan bahwa interaksi sel T dan platelet memperburuk cedera iskemik melalui tromboinflamasi. Namun, buktinya masih kurang mengenai pengikatan langsung limfosit T dan platelet (Zhang et al., 2021).

Tromboinflamasi merupakan proses yang mengacu pada interaksi kompleks antara jalur trombotik dan inflamasi berperan dalam kerusakan pasca stroke, terdapat 3 jalur utama tromboinflamasi yaitu :

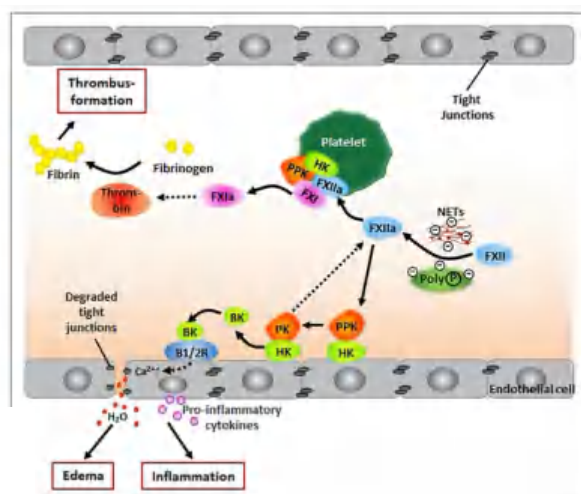
1. aktivitas tromboinflamasi platelet dan reseptor serta ligan utamanya pada kerusakan otak akibat stroke
2. Sistem kontak-kinin, bersama dengan platelet mendorong koagulasi dan peradangan
3. lingkungan mikro tromboinflamasi melibatkan leukosit perifer, yang selanjutnya dapat memperburuk patologi iskemia serebral melalui mekanisme trombotik dan inflamasi.





**Gambar 4.** Adhesi platelet dan formasi trombus (De Meyer et al., 2022)

Pada gambar 4 tromboinflamasi akibat adhesi platelet awal dan aktivasi platelet. GP (glikoprotein) VI dan integrin  $\alpha_2\beta_1$  menjadi reseptor utama berikatan dengan kolagen dan subunit GPIb $\alpha$  pada kompleks GPIb-IX-V dan berinteraksi dengan VWF (*Von Willebrand Factor*). Interaksi VWF A1-GPIb $\alpha$  bersifat reversibel dan memfasilitasi kontak antara platelet dan matriks subendotel yang terbuka dan reseptor kolagen. Interaksi GPIb $\alpha$ -VWF dan GPVI/ $\alpha_2\beta_1$ -kolagen menginduksi sinyal platelet intraseluler sehingga menyebabkan aktivasi platelet dan pelepasan mediator sekunder seperti adenosin 5-difosfat, adenosin 5-trifosfat, dan tromboksan A<sub>2</sub>. Aktivasi platelet menyebabkan perubahan keadaan tidak aktif ke keadaan afinitas tinggi pengikatan GPIIb/IIIa dengan ligannya, utamanya fibrinogen dan VWF sehingga terjadi agregasi platelet (De Meyer et al., 2022).



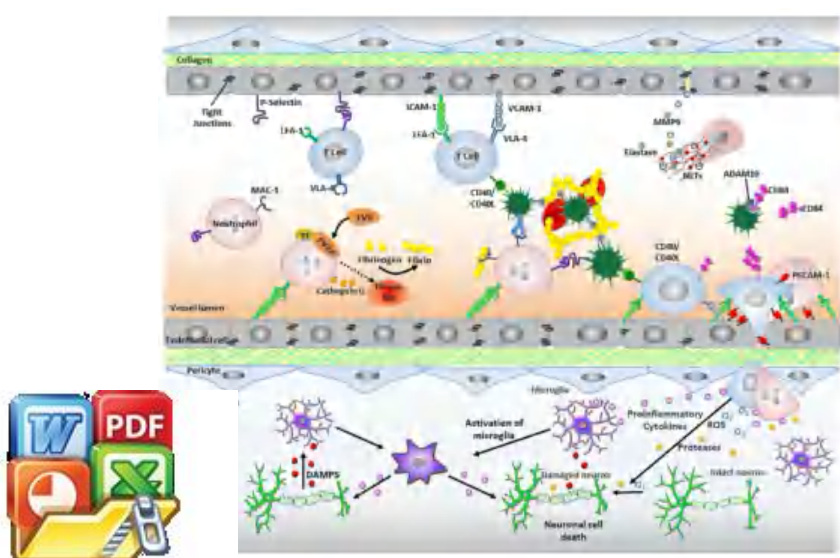
**Gambar 5.** sistem kalikrein-kinin (De Meyer et al., 2022)

Jalur kalikrein -kinin memicu pembentukan trombus dan juga menyebabkan inflamasi, permeabilitas pembuluh darah dan tekanan darah. Jalur kontak-kinin dimulai dengan aktivasi FXII (faktor XII) yang



berinteraksi dengan NETs (*neutrophil extracellular traps*) yang bermuatan negatif yang dilepaskan dari aktivasi platelet. Aktivasi FXII menghasilkan ikatan kompleks protein pada platelet yang terdiri dari FXIIa (FXII teraktivasi), kininogen yang terikat dengan membran, prekallikrein, dan FXI (faktor XI). Aktivasi FXI dan menyebabkan pembentukan trombin dan pembentukan fibrin. FXIIa juga memicu aktivasi sistem kalikrein-kinin yaitu FXIIa membelah PPK (plasmaprekallikrein) untuk menjadi PK aktif (plasmakallikrein), membelah HK (*high kininogen*) untuk melepaskan hormon peptida inflamasi BK (bradikinin) yang dimediasi oleh reseptor bradikinin B1 dan B2R (reseptor bradikinin 2). Aktivasi reseptor ini memicu pembentukan edema dan pelepasan sitokin proinflamasi yang menginduksi aktivasi mikroglia, inflamasi, dan akhirnya kematian sel saraf (De Meyer et al., 2022).

Edema otak terjadi melalui berbagai mekanisme biologis yang kompleks, salah satu mekanisme utama adalah aktivasi sistem kontak kalikrein-kinin. Sistem ini berperan penting dalam regulasi peradangan dan koagulasi, yang terlibat dalam pembentukan edema. PK (plasma kalikrein) disintesis di hati sebagai prekursor tidak aktif, plasmaprekallikrein diaktivasi oleh FXIIa untuk menjadi aktif. Setelah aktivasi, PK memecah kininogen menginduksi pelepasan bradikinin nonapeptida proinflamasi dari kininogen. Kinin memainkan peran penting dalam mengatur permeabilitas pembuluh darah, pembentukan edema, migrasi sel transendotel, dan peradangan di berbagai organ setelah cedera. Penghambatan pada sistem kalikrein-kinin secara signifikan dapat mengurangi volume stroke dan meningkatkan hasil fungsional 24 jam setelah iskemia serebral fokal yang disebabkan oleh oklusi arteri serebra media. Blokade genetik PK, kininogen dan B1R (reseptor bradikinin 1) menghasilkan penurunan trombotik intraserebral, pemeliharaan sawar darah otak, dan penurunan peradangan lokal. (De Meyer et al., 2022, Albert-Weißberger et al., 2013).



Peran sel-sel leukosit pada stroke iskemik (De Meyer et al., 2022)

Pada gambar 6 terjadi peningkatan regulasi molekul adhesi akibat gangguan iskemik yang mengaktifkan sirkulasi leukosit dan endotel. Sel T ditarik ke dalam endotel yang rusak melalui interaksi P-selectin/PSGL (P-selectin glikoprotein ligan)-1, interaksi dengan ICAM (*intercellular adhesion molecule*)-1/LFA (*lymphocyte function-associated antigen*)-1 dan VCAM (*vascular cell adhesion molecule*)-1/VLA (*very late antigen*)-4. Selanjutnya, Sel T berinteraksi dengan platelet yang diaktifkan melalui CD40/CD40L untuk membentuk trombus padat. Setelah aktivasi platelet, CD84 diekskresikan dari permukaan platelet oleh ADAM 10 (*a disintegrin and metalloproteinase*10) yang menghasilkan sCD84 (*soluble* CD84), kemudian berikatan dengan sel T dan terjadi peningkatan migrasi transendotel sel T. Neutrofil berperan dalam pembentukan trombus ketika berikatan dengan platelet melalui MAC-1 (*macrophage-1 antigen*)/GP Iba dan P-Selectin/PSGL-1) dan berikatan dengan fibrin melalui MAC-1/fibrin sehingga memicu terjadi aktivasi trombin dengan menginduksi jalur FVIIa dan aktivasi FVIII oleh cathepsin G. Neutrofil juga melepaskan NE (*neutrofil elastase*) yang mengaktifkan MMP (*matrix metalloprotease*) 9 dan menghasilkan *neutrophil extracellular trap* (NET) yang berperan pada kerusakan sawar darah otak. Infiltrasi sel imun ke dalam parenkim otak akan memicu pelepasan *reactive oxygen species* (ROS), sitokin proinflamasi, protease dan menginduksi kerusakan sel saraf. Neuron yang rusak akan melepaskan DAMP (*damage-associated molecular patterns*) kemudian yang mengaktifkan sel mikroglial sehingga memperburuk kerusakan otak iskemik (De Meyer et al., 2022).

### 1.6.2 Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) pada stroke iskemik akut

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) merupakan parameter inflamasi sistemik yang menggambarkan keseimbangan antara neutrofil dan limfosit. Dihitung dengan membagi absolute neutrophil count dengan absolute lymphocyte count. RNL untuk menilai inflamasi sistemik baik pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, penyakit pembuluh darah perifer, dan kanker. Namun, RNL juga dapat dihubungkan dengan prognosis pasien stroke iskemik akut. RNL diduga dapat menggambarkan proses tromboinflamasi yang meningkatkan cedera otak pada stroke iskemik. Terjadinya iskemik mengaktifkan mikroglia dan memulai serangkaian proses yang memicu respon inflamasi sistemik dan lokal. Neutrofil menjadi salah satu sel yang pertama kali menginfiltrasi otak dan mengalami proliferasi pada fase awal stroke. Neutrofil pada kerusakan otak diperburuk stress oksidatif dan kerusakan sawar darah otak. Hal ini menyebabkan komplikasi stroke, umumnya terjadi edema otak yang diakibatkan peningkatan permeabilitas sawar darah otak dan cenderung bertambah dalam 24-48 jam pada stroke iskemik akut. RNL pada stroke dapat berfungsi sebagai



g mungkin memerlukan hemikraniectomi untuk infark besar  
 ukan rekanalisasi. Rekanalisasi dengan ASPECTS (*Alber  
 rly CT Score*) rendah telah terbukti menurunkan tingkat  
 i yang memerlukan hemikraniectomi, dan reperfusi dengan  
 DL mungkin menjadi salah satu penandanya (S.-Y. Song et al.,

Pada fase akut stroke, terjadi aktivasi respon inflamasi dan refleksi immunosupresi sistemik dengan cara pelepasan glukokortikoid oleh aksis *hipotalamus-pituitari-adrenal* (HPA). Respons ini membantu membatasi kerusakan yang disebabkan oleh peradangan sentral yang berlebihan. Sehingga terjadi penurunan limfosit, terutama sel T dan sel NK. Ketidakseimbangan antara inflamasi sentral akibat stroke dan immunosupresi inflamasi perifer dikaitkan dengan peningkatan RNL (S.-Y. Song et al., 2019). Meskipun tingkat RNL normal bervariasi antar penelitian, namun nilai RNL cenderung lebih tinggi di Amerika Serikat dibandingkan di Asia, hal ini menunjukkan adanya peran genetik dalam RNL. Rata-rata RNL untuk orang kulit putih di Amerika Serikat adalah 2,24, sedangkan rata-rata RNL untuk orang kulit hitam adalah 1,76. Di Asia, rata-rata RNL di Korea Selatan adalah 1,65, sedangkan di Cina 1,72. RNL dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia. Beberapa penelitian menemukan bahwa wanita memiliki RNL yang lebih tinggi, hal ini disebabkan oleh efek estrogen yang menghambat apoptosis neutrofil. Usia juga mempengaruhi RNL melalui estrogen, menopause cenderung memiliki RNL yang lebih rendah (Wu et al., 2019).

RNL pada stroke iskemik akut dikaitkan dengan tingkat keparahan stroke awal yang lebih besar dan angka kematian jangka pendek yang lebih tinggi, dan juga hasil fungsional jangka pendek yang lebih buruk dan peningkatan risiko kekambuhan stroke iskemik. RNL yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan beberapa kejadian komplikasi pasca stroke, termasuk risiko transformasi hemoragik yang lebih tinggi dan gejala perdarahan intraserebral. Penelitian kim dkk (2023) menyimpulkan RNL yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko yang lebih besar untuk outcome yang tidak menguntungkan pada skor *Korean version of the modified Barthel Index* (K-MBI) dan *Korean Mini-Mental State Examination* (K-MMSE). Secara spesifik, kelompok dengan RNL tertinggi (>2.71) menunjukkan hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan kelompok dengan RNL terendah (<1.84). RNL pada saat masuk rumah sakit telah terbukti berkorelasi positif dengan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut, dengan nilai RNL yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian 60 hari. Peningkatan RNL juga terbukti berhubungan dengan hasil yang buruk pada MRS (*modified Rankin Scale*) setelah 3 bulan stroke, serta dengan hasil yang buruk pada Barthel Indeks yang dimodifikasi. Gangguan kognitif 3 bulan setelah timbulnya stroke juga berkorelasi dengan tingkat RNL yang lebih tinggi. Tinjauan sistematis dan metaanalisis baru-baru ini menunjukkan adanya hubungan antara penurunan neurologis dini pada pasien stroke dengan RNL yang lebih tinggi. Nilai RNL mungkin berhubungan dengan hasil kejadian tromboemboli selain stroke iskemik akut, menunjukkan bahwa RNL mungkin merupakan parameter yang efektif dan berguna

3).



### Limfosit (RPL) Pada Stroke Iskemik Akut

flamasi lain yang berpotensi menggambarkan tromboinflamasi t-limfosit (RPL). Dihitung dengan membagi jumlah platelet *lymphocyte count*. Kadar limfosit dan platelet penting dalam prognosis penyakit pembuluh darah iskemik (terutama stroke

iskemik dan infark miokard). Peningkatan kadar platelet dan penurunan kadar limfosit berhubungan dengan kecacatan berat dan prognosis buruk pada iskemia. Respon imun dimulai dengan cepat setelah stroke iskemik akibat terganggunya struktur sawar darah otak. Limfosit dan platelet adalah sel darah yang berperan aktif dalam proses ini, dan keduanya berhubungan dengan tingkat keparahan stroke. Aktivasi platelet yang berlebihan selama stroke iskemik menyebabkan trombosis dan oklusi pembuluh darah. Dalam proses ini, peningkatan stres mengaktifkan kelenjar hipotalamus-hipofisis-adrenal. Akibat terjadi peningkatan kortisol, konsentrasi limfosit berkurang Sebagian (Eren et al., 2021). Kadar PLR yang tinggi berkaitan dengan tingkat keparahan aterosklerosis koroner dan gejala stenosis arteri karotis internal. Nilai PLR yang tinggi memperluas ukuran area yang mengalami infark dan kejadian prognosis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut (Xu et al., 2019). Wanita cenderung memiliki RPL yang lebih tinggi dibandingkan pria karena mereka cenderung memiliki jumlah platelet yang lebih tinggi. Hal ini diduga karena wanita yang sedang menstruasi dan orang lanjut usia cenderung memiliki kadar zat besi yang lebih rendah dalam serumnya, sehingga merangsang produksi platelet. Penelitian lain pada tikus juga menemukan peran estrogen dalam pembentukan platelet. Faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar platelet adalah usia, dimana jumlah platelet lebih tinggi pada orang muda dibandingkan pada orang tua (Wu et al., 2019).

Hubungan stroke iskemik dengan RPL terjadi peningkatan RPL merupakan prediktor independen terjadinya stroke. RPL yang lebih tinggi dihubungkan dengan peningkatan volume iskemia serebral dan rekanalisasi yang buruk pada pasien stroke iskemik yang diobati dengan trombektomi mekanik endovaskular. Selain itu, peningkatan RPL dikaitkan dengan risiko stroke pasca operasi dan depresi setelah endarterektomi karotis. Nilai limfosit merupakan penanda prediksi oklusi mikrovaskuler (Eren et al., 2021). Tingkat platelet yang rendah dikaitkan dengan peningkatan gejala perdarahan intraserebral pada pasien stroke iskemik yang diobati dengan *intravenous thrombolytic treatment* (IVT). Risiko transformasi hemoragik lebih tinggi pada pasien plateletopeni. Tingkat RPL yang tinggi dikaitkan dengan hasil jangka pendek yang tidak menguntungkan dan kematian, hal ini menunjukkan bahwa tingkat RPL yang lebih tinggi mungkin merupakan prediktor risiko prognosis 90 hari pada pasien stroke iskemik akut yang diobati dengan IVT. Penelitian Xu dkk (2019) menemukan bahwa kadar RPL berhubungan dengan tingkat keparahan stroke pada pasien stroke iskemik akut. Usia, skor NIHSS dan riwayat stroke merupakan prediktor independen terhadap hasil stroke iskemik akut. Selain itu, kadar RPL berhubungan dengan prognosis pasien stroke iskemik akut yang diobati dengan IVT



### **Monosit (RLM) pada Stroke Iskemik Akut**

ambarkan keseimbangan antara limfosit dan monosit yaitu dan respon imun (Q. Song et al., 2020). Dihitung dengan lymphocyte counts dengan absolute monocyte counts. RLM fosit dan monosit ke dalam satu indeks dapat menjadi prediktor

baru prognosis pada pasien dengan stroke iskemik akut. Jumlah limfosit yang lebih rendah dan peningkatan monosit pada pasien stroke cenderung memiliki hasil yang buruk. Jumlah monosit yang lebih tinggi merupakan faktor risiko independen untuk hasil yang buruk untuk pertama kalinya (Ren et al., 2017). Monosit sebagai pemicu proses inflamasi yang lain meningkat setelah onset stroke dalam sirkulasi darah perifer, kemudian bermigrasi ke daerah infark sehingga memperluas lesi otak. Monosit klasik meningkat setelah stroke merupakan prediktor independen dari luaran klinis yang buruk selama 3 bulan. Sedangkan monosit non klasik berkorelasi dengan luaran klinis yang baik pada stroke iskemik akut. Penelitian Ren dkk (2017) menyimpulkan jumlah limfosit yang lebih rendah, peningkatan monosit, penurunan RLM pada pasien stroke cenderung memiliki hasil yang buruk. Selanjutnya, untuk nilai normal RLM adalah 2,97- 4,83, RLM yang lebih rendah dari 2,97 memprediksi hasil yang buruk, dengan sensitivitas 69,3 % dan spesifisitas 86,6%, yang menunjukkan bahwa RLM adalah prediktor yang lebih baik untuk prognosis Stroke iskemik akut. Pasien dengan RLM yang lebih rendah sebelum trombolisis memiliki peningkatan hasil yang buruk (Ren et al., 2017). RLM menjadi prediktor sederhana untuk melihat derajat klinis pada pasien stroke. RLM rendah berisiko tinggi terjadinya transformasi hemoragik setelah stroke iskemik. Bukti klinis menunjukkan bahwa limfosit menurun setelah stroke iskemik akut, dan limfosit yang lebih rendah dikaitkan dengan hasil yang buruk. Penelitian Song dkk (2020), limfosit yang lebih rendah pada pasien dengan *Hemorrhagic transformation*/HT (HT dengan non-HT,  $1,35 \pm 0,60$  dengan  $1,53 \pm 0,68$ ,  $P = 0,013$ ) disebabkan oleh sel Treg yang lebih sedikit dalam peradangan saraf, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan dan HT yang lebih besar (Q. Song et al., 2020).

Setelah stroke, RLM dapat menurun sebagai akibat dari peningkatan monosit dan penurunan limfosit yang disebabkan oleh aktivasi sistem saraf simpatis dan sistem hipotalamus-hipofisis-adrenal. Selain itu, telah dilaporkan bahwa peningkatan monosit yang belum matang dapat mengeluarkan arginase1, penanda sel penekan turunan mieloid, untuk memicu apoptosis limfosit. Oleh karena itu, RLM mungkin tidak hanya menggambarkan jumlah limfosit dan monosit tetapi juga aktivasi monosit yang berlebihan. RLM yang lebih rendah secara umum dilaporkan berhubungan dengan kematian dan kecacatan pada pasien dengan stroke iskemik akut (Q. Song et al., 2020).

#### **1.6.5 Mean Platelet Volume (MPV) pada stroke iskemik akut**

*Mean Platelet Volume* (MPV) merupakan indeks ukuran platelet yang berkorelasi dengan aktivasi platelet dan pengukuran yang tepat dapat memberikan manfaat untuk intervensi terhadap pengobatan dan pencegahan stroke. Platelet



MPV menyebabkan terjadinya stroke iskemik akut karena kardioemboli. MPV secara efektif dapat mencerminkan aktivasi. Peningkatan MPV dihubungkan dengan ras, jenis kelamin, an glukosa dan kadar kreatinin (Staszewski et al., 2019). Nilai  $r$  7,5-12,0 fl, sedangkan persentase platelet berukuran besar 5,0% dari keseluruhan jumlah platelet. Dalam kondisi fisiologis, terbalik dengan jumlah platelet, yang berhubungan dengan



pemeliharaan hemostasis dan pelestarian massa platelet yang konstan. Peningkatan produksi platelet disertai dengan penurunan volume rata-ratanya. Dalam berbagai patologi, proporsi fisiologis ini terganggu. Plateletopoiesis yang meningkat atau abnormal, peningkatan keausan, atau efek faktor pengaktif pada platelet darah dapat menyebabkan perubahan proporsi antara MPV dan platelet. Oleh karena itu, kemungkinan penerapan parameter ini untuk diagnosis penyakit tertentu telah disarankan. Selain itu, MPV berkorelasi dengan aktivitas platelet dan dengan demikian dianggap sebagai penanda aktivitas platelet. Platelet darah bukanlah populasi yang homogen (Korniluk et al., 2019).

MPV dikaitkan dengan aktivitas platelet, agregasi, pelepasan tromboksan B<sub>2</sub>, dan peningkatan ekspresi molekul adhesi platelet glikoprotein IIb/IIIa, dan beberapa penelitian klinis melaporkan bahwa peningkatan MPV dikaitkan dengan berbagai penyakit tromboemboli (Staszewski et al., 2019). Semakin tinggi MPV, semakin serius interaksi antara aktivasi platelet, trombosis, dan inflamasi. Selain fungsi dan kondisi pembuluh darah yang buruk, prognosinya juga lebih buruk. Peningkatan agregasi platelet-leukosit menyebabkan kejadian iskemik yang berhubungan dengan inflamasi dan thrombus (Yao et al., 2022). Karena umur platelet yang normal adalah antara 8 - 10 hari, kontribusi peningkatan MPV dalam keadaan protrombotik dan peningkatan risiko stroke mungkin sudah ada sebelum onset stroke. Didapatkan hasil yang menunjukkan adanya stimulasi terus menerus untuk aktivasi platelet tanpa produksi platelet yang berlebihan setelah stroke. Pemantauan pasien stroke menunjukkan peningkatan hasil MPV yang konstan pada stroke, bahkan 3 sampai 6 bulan setelah kejadian. Kondisi pra-analisis penilaian MPV memiliki efek yang besar pada hasil ukuran platelet (Sadeghi et al., 2020).

Penelitian staszewski dkk (2019) menemukan bahwa MPV merupakan prediktor prognosis yang dini dan mudah diukur pada pasien stroke iskemik akut yang diobati dengan rt-PA. Pasien MPV pada tingkat menengah dan atas memiliki risiko lebih tinggi terhadap hasil stroke yang buruk dan peluang lebih rendah untuk mendapatkan hasil yang baik setelah pengobatan rt-PA. Selain itu, pasien dengan MPV tertile terendah lebih jarang mengalami ketergantungan saat masuk rumah sakit dan mendapat skor mRS dan NIHSS yang lebih rendah saat masuk rumah sakit (Staszewski et al., 2019). Penelitian Mohamed dkk (2019) menunjukkan peningkatan MPV dihubungkan dengan hasil fungsional stroke yang buruk dan MPV sebagai prediktor luaran stroke setelah mengendalikan faktor perancu seperti diabetes melitus. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa MPV yang lebih tinggi dikaitkan dengan ukuran infark yang lebih besar dan risiko kematian yang lebih tinggi pasca stroke (Mohamed et al., 2019).



### it Dan Volume Infark Pada Stroke Iskemik Akut

iskemik serebral menjadi infark ketika aliran darah otak n. Pada awalnya, jaringan otak yang mengalami iskemik dapat ndapat reperfusi pada waktu yang tepat (daerah penumbra) rik ini dapat menjadi infark jika terus mengalami hipoperfusi 5). Stroke iskemik menyebabkan terjadinya edema serebral,

menurut patofisiologi molekuler dibagi menjadi edema sitotoksik dan edema vasogenik. Iskemik serebral menyebabkan kerusakan sawar darah otak sehingga menyebabkan terjadinya edema serebral (Gu et al., 2022). Parenkim otak yang mengalami hipoattenuasi berkorelasi dengan iskemik jaringan otak yang mengalami edema menunjukkan terjadinya jaringan yang rusak secara permanen menjadi gambaran infark yang akurat (Bier et al., 2016). Dalam waktu beberapa menit hingga jam, terjadi kaskade iskemia-infark otak dikaitkan dengan peningkatan edema. Pemeriksaan *Computed tomography* (CT) dapat mendeteksi perbedaan yang sangat kecil dalam kandungan air di otak sebagai penurunan atenuasi jaringan yang diukur dalam satuan *Hounsfield unit* (HU). Perubahan iskemik yang sangat dini (dalam beberapa menit setelah timbulnya stroke) menyebabkan edema sitotoksik dan edema ini tidak mempengaruhi atenuasi CT otak. Namun, dalam beberapa jam sejak timbulnya stroke, perubahan kecil dapat diidentifikasi seperti hipoatenuasi parenkim atau pembengkakan jaringan sekunder akibat edema progresif (Alzahrani et al., 2023).

CT scan juga mempunyai kelemahan seperti tidak sensitif terhadap edema otak tahap awal sehingga untuk mendeteksi infark yang besar diperlukan waktu lebih dari 6 sampai 8 jam dan untuk mendeteksi infark kecil atau lakunar diperlukan waktu lebih dari 2 hari. Sedangkan infark di medula oblongata sulit dideteksi dengan CT scan, dan mungkin tidak dapat mendeteksi infark kecil atau lacunar dan untuk infark akut, subakut dan kronis kadang sulit dibedakan (Shen, 2021). CT *grayscale* dikenal sebagai skala *Hounsfield* yang digunakan untuk menafsirkan hasil CT. Skala Hounsfield adalah skala kuantitatif untuk menggambarkan radiodensitas dalam CT medis dan memberikan kepadatan akurat untuk jenisnya jaringan (Bibb et al., 2015). Nilai atenuasi dan warna jaringan normal 35-45 Hu, *grey matter* pada otak 40 HU dan *white matter* pada otak 30 HU. Nilai *Hounsfield Unit* (HU) mencerminkan penyerapan air pada jaringan yang mengalami infark jaringan. Saat terjadi peningkatan penyerapan air, nilai HU menurun. Nilai HU dapat mencerminkan lamanya waktu infark dan dapat digunakan untuk menilai waktu stroke pasien (Zhu et al., 2021) (Greenway et al., 2024).

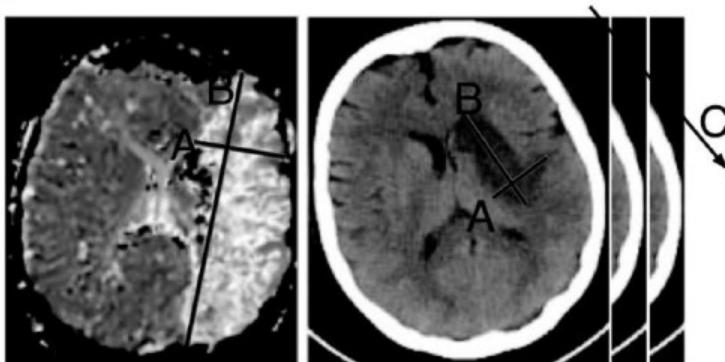
Klasifikasi utama stroke iskemik/infark adalah infark akut, sub-akut dan kronis. Lokasi infark akut di satu atau lebih area pembuluh darah atau di border-zones ("*watershed*") dan terlihat berbentuk baji. Pada infark akut tampak hipodense berbentuk baji yang melibatkan korteks dan white matter dan lesi tampak penipisan ventrikel dan sulkus yang berdekatan. Infark sub akut menunjukkan lesi dan efek massa meningkat, kemudian mulai berkurang 7-10 hari setelah onset stroke. Infark kronis menunjukkan irisan yang digambarkan dengan hipodense lebih gelap yang melibatkan gray matter dan pelebaran sulkus dan ventrikel. Pemindaian otak pasien diperiksa untuk mengetahui adanya infark serebral dan lokasi yang terkena akan



infarknya. Gambar CT kemudian diperiksa dengan memilih infark digambarkan secara akurat, dan 3 *region of interest* (ROI) untuk infark untuk menentukan mean dengan lebih baik, sehingga HU untuk infark serebral yang akan dinilai dan diberi skor yang diamati dalam pembacaan. Pada penelitian Govind akan nilai HU untuk berbagai jenis infark berbeda. HU pada 13 HU, infark subakut nilainya dari 9,55 -19,13 HU dan infark

kronis  $<9,55$  HU membantu mengevaluasi infark serebral untuk diagnosis lebih mudah, cepat, dan berguna bagi pasien yang tidak dapat menjalani MRI (Govind et al., 2015).

Pencitraan stroke akut juga berpotensi memberikan informasi prognostik tambahan, misalnya volume infark DWI (*Diffusion Weighted Imaging*), ASPECTS, dan gambaran kolateral CT Angiografi (CTA) maligna. Pasien stroke iskemik akut dengan volume infark yang lebih besar memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami perdarahan intrakranial dan luaran klinis yang lebih buruk setelah trombolisis intravena. Iskemik pada sepertiga wilayah MCA (*middle cerebral artery*) pada CT non kontras dapat menyebabkan terapi reperfusi tidak dapat diberikan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa volume infark pada DWI  $>70-100$  mL menunjukkan risiko tinggi mengalami transformasi hemoragik dan luaran yang buruk. Payabvash dkk (2017) menyimpulkan lesi infark yang pada insular ribbon, nukleus lentiformis, dan korona radiata pada fase akut menyebabkan defisit neurologis buruk karena ukuran infark yang lebih besar. Selain itu, infark iskemik akut di batang otak dan talamus juga memiliki defisit neurologis yang lebih parah dengan volume infark yang lebih kecil (Payabvash et al., 2017). Analisis volume infark dengan model geometris yang cepat dan akurat adalah model elipsoid murni ABC/2. Pilihan model ini sangat cocok dengan data yang dipublikasikan sebelumnya mengenai volumetrik lesi stroke karakteristik infark lakunar dan infark arteri serebral media yang dilakukan dengan analisis komputerasi. Metode ABC/2 adalah metode terbaik untuk memperkirakan volume infark akut dengan sensitivitas 96% dan nilai prediksi positif 92% (Sims et al., 2009).



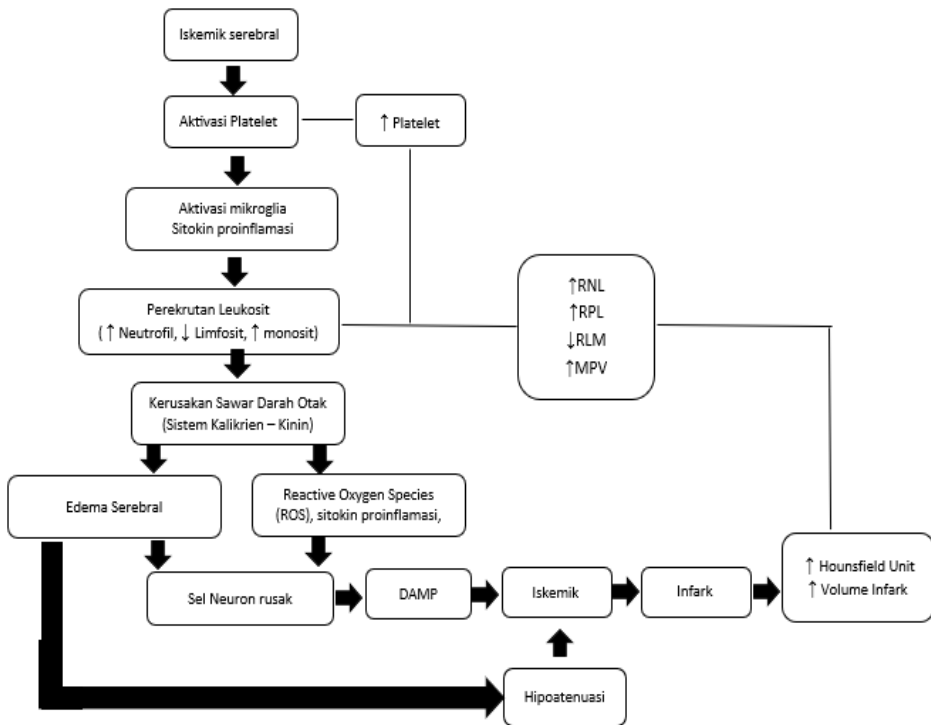
**Gambar 7. Cara mengukur volume infark.**

A= merupakan jarak terpanjang atau diameter longitudinal. B= merupakan diameter transversal yang tegak lurus terhadap A, C= Jumlah slice yang memperlihatkan lesi (Sims et al., 2009).



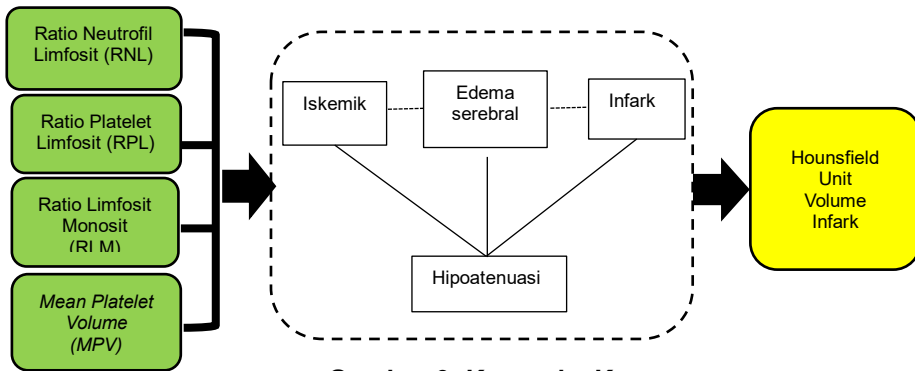
Zhu dkk (2021) mendeskripsikan kelompok prognosis yang infark yang lebih kecil dibandingkan kelompok prognosis buruk 42) ( $P < 0,05$ ). Kelompok prognosis yang baik memiliki risiko yang lebih rendah dibandingkan kelompok prognosis buruk  $<0,05$ ). Rasio HU dan perbedaan HU pada ASPECTS antara kedua secara signifikan. Kelompok prognosis baik memiliki rasio

HU lebih tinggi dibandingkan kelompok prognosis buruk ( $9,97 \pm 0,19$  vs  $9,75 \pm 0,27$ ) ( $P < 0,05$ ), dan selisih HU lebih rendah dibandingkan kelompok prognosis buruk ( $11,14 \pm 2,44$  vs  $17,81 \pm 7,61$ ) ( $P < 0,05$ ). Sehingga disimpulkan perubahan nilai HU pada ASPECT berhubungan dengan prognosis klinis pasien stroke dengan oklusi arteri serebri media yang mendapatkan terapi trombolisis intravena dan nilai HU dapat menjadi indikator prognosis pasien stroke (Zhu et al., 2021).



Gambar 8. Kerangka Teori





**Gambar 9. Kerangka Konsep**

Keterangan :

Variabel independen



Variabel antara



Variabel dependen

