

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke adalah disfungsi cerebral fokal atau global yang berlangsung 24 jam atau lebih yang dapat menyebabkan disabilitas atau kematian (WHO, 2016). Stroke iskemik ditandai dengan hilangnya sirkulasi darah secara tiba-tiba pada suatu area otak dan secara klinis menyebabkan hilangnya fungsi neurologis dari area tersebut (Donkor, 2018). *World Health Organization dan American Heart Association/American Stroke Association* mendefinisikan stroke sebagai sindrom klinis akut berupa defisit neurologis fokal atau global akibat cedera pembuluh darah otak dengan gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain berasal dari pembuluh darah sistem saraf pusat (Jauch et al., 2013). Kematian sel/jaringan dapat terjadi apabila sebagian otak tidak mendapatkan pasokan darah yang membawa oksigen yang diperlukan oleh karena sumbatan atau pecahnya pembuluh darah yang diakibatkan oleh stroke (Farrell, 2019).

Stroke menurut *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) adalah manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medula spinalis, dan retina baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama $\geq$ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah (Jauch et al., 2013).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) melakukan riset setiap 5 tahun dan mendapatkan data bahwa terdapat kenaikan prevalensi stroke dari 1,5% menjadi 2,8% pada tahun 2007 ke tahun 2013, dan angka kematian sebesar 8,3% (Riskesmas, 2013). Dalam studi RISKESDAS tahun 2019, prevalensi keseluruhan dari stroke adalah 10,9 per 1.000 penduduk (Riskesmas, 2019). Stroke iskemik adalah salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia, dengan angka kematian global yang diperkirakan meningkat dari 2,04 juta pada 1990 menjadi 4,90 juta pada 2030 (Feigin et al., 2017). Laporan dari *World Stroke Organization* (WSO) menunjukkan pada tahun 2019, 12,2 juta orang di seluruh dunia mengalami stroke dan 6,6 juta diantaranya meninggal. Ini membuat stroke menjadi penyebab kematian nomor dua di dunia. Lebih dari 100 juta orang di seluruh dunia telah mengalami stroke dan menjalani kehidupan pasca stroke (WSO, 2019).

Stroke iskemik merupakan salah satu masalah kesehatan global yang signifikan, dengan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi, terutama di negara berkembang. Penyakit ini disebabkan oleh terhambatnya aliran darah ke otak yang mengakibatkan penurunan suplai oksigen dan nutrisi, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan otak (Jauch et al., 2013). Hipertensi menjadi salah satu faktor risiko utama terjadinya stroke iskemik, di mana peningkatan tekanan darah kronis dapat merusak pembuluh darah dan mengganggu aliran darah ke otak (Lawes et al., 2008). Namun, mekanisme patofisiologis yang mendasari keparahan stroke pada pasien hipertensi dan non-hipertensi masih belum sepenuhnya dipahami.

Presentasi klinis dan perkembangan stroke iskemik bergantung pada berbagai faktor patofisiologi yang muncul pada saat stroke, beberapa di antaranya terkait dengan komponen darah dan interaksinya dengan dinding pembuluh darah (De La Riva et al., 2024a). Penemuan *Endothelium-Derived Relaxing Factor* (EDRF) dan pentingnya faktor tersebut dalam identifikasi *Nitric Oxide* (NO) berawal dari penelitian yang menggunakan aorta kelinci untuk memeriksa interaksi reseptor obat pada otot polos vaskular. Karakteristik EDRF, ketika dilepaskan dari sel endotel, mirip

dengan karakteristik NO. Dan kini telah ditetapkan bahwa EDRF, baik sebagai NO atau beberapa zat nitrosil terkait, memiliki peran utama dalam berbagai proses biologis penting, termasuk pengaturan tonus pembuluh darah, aliran darah lokal, dan tekanan darah, penghambatan agregasi dan adhesi trombosit, dan keterlibatan dalam reperfusi pasca-iskemik, fungsi memori, dan penyakit degeneratif sistem saraf pusat (Furchgott, 1996b).

Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF) merupakan molekul penting yang dihasilkan oleh sel endotelium, lapisan dalam pembuluh darah yang berfungsi menjaga keseimbangan hemodinamik dan kesehatan vaskular. Salah satu komponen utama EDRF adalah *Nitric Oxide* (NO), molekul gas yang berperan krusial dalam proses vasodilatasi atau pelebaran pembuluh darah (Ignarro et al., 1987a). NO berfungsi dengan cara merelaksasi otot polos pada dinding pembuluh darah, sehingga meningkatkan aliran darah dan menurunkan tekanan darah (Forstermann & Sessa, 2012). Selain NO, beberapa molekul lain, seperti prostasiklin dan hydrogen sulfide, juga diketahui memiliki efek relaksasi pada pembuluh darah, meskipun kontribusinya tidak sebesar NO (Wang, 2014).

Produksi NO dalam endotelium dimediasi oleh enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS), yang mengkatalisis perubahan L-arginin menjadi NO dan L-sitruilin (Moncada et al., 1991). Di dalam tubuh manusia, terdapat tiga isoform NOS yang berbeda, yaitu *endothelial* NOS (eNOS), *neuronal* NOS (nNOS), dan *inducible* NOS (iNOS). eNOS adalah isoform utama yang bertanggung jawab atas produksi NO di sel endotelium. Aktivasi eNOS dipengaruhi oleh berbagai stimulus, termasuk peningkatan aliran darah (*shear stress*) dan zat kimia seperti bradikinin dan asetilkolin (R. M. J. Palmer et al., 1987). Aktivasi eNOS dan produksi NO yang cukup sangat penting dalam menjaga fungsi normal pembuluh darah, mengendalikan tekanan darah, dan mencegah pembentukan plak aterosklerotik (Forstermann & Sessa, 2012).

Penurunan produksi NO atau disfungsi endotelium sering kali dikaitkan dengan kondisi hipertensi, aterosklerosis, diabetes, dan penyakit kardiovaskular lainnya (Tousoulis et al., 2012). Pada hipertensi, peningkatan tekanan darah kronis dapat merusak lapisan endotelium, mengganggu produksi NO, dan menyebabkan vasokonstriksi berlebihan, yang pada akhirnya meningkatkan resistensi vaskular dan memperburuk hipertensi (Vallance, 2001). Pada aterosklerosis, endotelium mengalami kerusakan akibat akumulasi lipid, radikal bebas, dan proses inflamasi, yang mengurangi bioavailabilitas NO dan mempromosikan terbentuknya plak yang mempersempit pembuluh darah (Davignon & Ganz, 2004).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar NO berhubungan erat dengan keparahan stroke iskemik, terutama pada pasien hipertensi. Namun, belum banyak studi yang secara komprehensif mengevaluasi peran kadar NO dalam prognosis klinis stroke iskemik pada pasien hipertensi dan non-hipertensi. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai perbedaan kadar EDRF/NO pada kedua kelompok pasien ini sangat penting untuk menentukan pendekatan pengobatan yang lebih tepat dan meningkatkan outcome klinis (Vallance, 2001).

EDRF memainkan peran penting dalam mengatur tonus dan fungsi pembuluh darah. NO dianggap sebagai EDRF utama dan paling penting. EDRF lainnya termasuk prostasiklin dan *Endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF) (Gawrys et al., 2020; Lu et al., 2021).

Menariknya, kontribusi relatif dari EDRF yang berbeda dapat bervariasi tergantung pada keadaan fisiologis atau patologis. Sebagai contoh, pada penyakit ginjal kronis (PGK), pensinyalan NO dan EDHF ditemukan mengalami gangguan,

sementara pensinyalan *Endothelium-derived contracting factor* (EDCF) tetap tidak berubah (Matsumoto et al., 2023). Sebaliknya, kegiatan olahraga intensitas sedang menyebabkan pergeseran dari ketergantungan siklooksigenase (COX) ke arah ketergantungan yang lebih besar pada EDHF untuk relaksasi arteri (Razan et al., 2023). Kesimpulannya, meskipun NO adalah EDRF utama, klasifikasi dan kepentingan relatif EDRF dapat bergantung pada konteks. Keseimbangan antara EDRF dan faktor kontraktil yang berasal dari endotel sangat penting untuk menjaga kesehatan pembuluh darah, dan gangguan pada keseimbangan ini dapat menyebabkan disfungsi endotel dan berbagai gangguan kardiovaskular (Marrone et al., 2024; Theodorakopoulou et al., 2020). Memahami interaksi yang kompleks antara faktor-faktor ini sangat penting untuk mengembangkan terapi yang ditargetkan untuk meningkatkan fungsi pembuluh darah dalam kondisi patologis yang berbeda.

EDRF dan NO memainkan peran penting dalam fungsi vaskular dan terlibat dalam patofisiologi stroke iskemik. NO yang merupakan EDRF utama, diproduksi oleh *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan menjalankan fungsi perlindungan neurovaskular yang penting dalam kondisi fisiologis. Dalam konteks stroke iskemik, NO membantu mencegah akumulasi amiloid neuron, pembentukan kusut neurofibril, dan aktivasi mikroglia, sementara juga merangsang glikolisis pada astrosit dan meningkatkan biogenesis mitokondria (Katusic et al., 2023). Menariknya, keseimbangan antara EDRF dan EDCF sangat penting untuk menjaga kesehatan pembuluh darah. Disfungsi endotel, yang ditandai dengan ketidakseimbangan antara faktor-faktor ini, dianggap sebagai dasar aterosklerosis dan dikaitkan dengan kejadian kardiovaskular dan kematian pada pasien penyakit ginjal kronis. Ketidakseimbangan ini dapat berkontribusi pada perkembangan kondisi iskemik. (Theodorakopoulou et al., 2020).

Kesimpulannya, EDRF, khususnya NO, sangat penting untuk menjaga kesehatan pembuluh darah dan melindungi dari stroke iskemik. Disfungsi endotel, yang ditandai dengan gangguan sinyal EDRF, dapat menyebabkan peningkatan risiko stroke dan hasil yang lebih buruk. Memahami peran EDRF dan NO pada stroke iskemik dapat memberikan peluang untuk mengembangkan strategi terapi baru untuk mencegah dan mengobati kondisi ini.

Endothelium-derived relaxing factor (EDRF), terutama diidentifikasi sebagai Nitric Oxide (NO), memainkan peran penting dalam fungsi pembuluh darah dan regulasi tekanan darah. Pada pasien hipertensi, terdapat penurunan yang signifikan dalam ketersediaan NO, yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan perkembangan hipertensi. Disfungsi endotel, yang ditandai dengan berkurangnya produksi NO dan meningkatnya stres oksidatif, merupakan faktor kunci dalam patogenesis hipertensi. Disfungsi ini menggeser fungsi endotel dari fungsi vasoprotektif menjadi vasokonstriksi, protrombotik, dan pro-apoptosis. Pada individu non-hipertensi, endotel mempertahankan tonus pembuluh darah dan tekanan darah yang normal melalui produksi zat vasoaktif yang seimbang, termasuk NO (Drozd et al., 2023).

Menariknya, mikropartikel endotel (EMP) telah diidentifikasi sebagai penanda awal disfungsi endotel pada pasien hipertensi. Sebuah studi menemukan peningkatan yang signifikan dalam EMPs pada individu hipertensi dengan kerusakan organ akhir dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami hipertensi. Hal ini menunjukkan bahwa EMP dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan memulai intervensi terapeutik pada tahap awal hipertensi (Silambanan et al., 2020).

Kesimpulannya, sistem EDRF/NO terganggu pada pasien hipertensi, yang menyebabkan disfungsi endotel dan berkontribusi terhadap perkembangan dan

perkembangan hipertensi. Individu yang tidak hipertensi mempertahankan sistem EDRF/NO yang seimbang, yang membantu mengatur tonus pembuluh darah dan tekanan darah. Pengukuran EMP dan penanda endotel lainnya dapat memberikan wawasan yang berharga mengenai deteksi dini dan manajemen hipertensi.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara EDRF dan NO dengan keparahan dan luaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan hipertensi dan non-hipertensi?

1.3 Hipotesis Penelitian

Kadar EDRF yang tinggi dan kadar NO yang rendah pada pasien stroke iskemik dengan hipertensi dapat memperburuk keparahan dan luaran klinis stroke iskemik akut.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar EDRF dan NO dengan luaran klinis serta keparahan pasien stroke iskemik dengan hipertensi dan non-hipertensi.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengukur rata-rata kadar EDRF dan NO pada pasien stroke dengan hipertensi dan non-hipertensi.
2. Untuk mengukur keparahan pasien stroke iskemik menggunakan skor *National Institute Health Stroke Scale* (NIHSS).
3. Untuk mengukur luaran klinis pasien stroke iskemik menggunakan *Modified Rankin' Scale* (mRS).
4. Untuk menentukan hubungan antara kadar EDRF dengan keparahan pasien stroke iskemik akut dengan hipertensi dan non-hipertensi.
5. Untuk menentukan hubungan antara kadar NO dengan keparahan pasien stroke iskemik akut dengan hipertensi dan non-hipertensi.
6. Untuk menentukan hubungan antara kadar EDRF dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan hipertensi dan non-hipertensi.
7. Untuk menentukan hubungan antara kadar NO dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan hipertensi dan non-hipertensi.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pemahaman patofisiologi stroke iskemik terkait dengan peran EDRF dan NO, terutama pada pasien dengan hipertensi.

1.5.2 Manfaat Aplikatif

EDRF dan NO dapat dipertimbangkan sebagai indikator penentuan tingkat keparahan dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut

1.5.3 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi oleh peneliti lain yang berkeinginan untuk melanjutkan penelitian tentang stroke

1.6 Kajian dan Kerangka Teori

1.6.1 *Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF) dan Nitric Oxide (NO)*

EDRF adalah istilah yang pertama kali diperkenalkan oleh Dr. Robert Furchgott pada tahun 1980-an untuk menggambarkan zat yang dihasilkan oleh endotelium vaskular yang berperan dalam merelaksasi pembuluh darah (Furchgott & Zawadzki, 1980). Penelitian lebih lanjut mengidentifikasi bahwa EDRF adalah NO, sebuah molekul gas yang memiliki peran penting dalam regulasi tekanan darah dan fungsi kardiovaskular (Ignarro et al., 1987b). Sejak saat itu, NO dikenal sebagai salah satu molekul penting dalam fisiologi manusia, khususnya dalam sistem kardiovaskular, sistem saraf, dan sistem imun. EDRF awalnya ditemukan dalam rangkaian eksperimen yang menunjukkan bahwa endotelium memainkan peran penting dalam mengatur tonus vaskular. Pada awal 1980-an, Furchgott dan koleganya menyimpulkan bahwa endotelium mengeluarkan suatu faktor yang mampu merelaksasi otot polos pembuluh darah. Faktor ini kemudian dikenal sebagai EDRF. Pada tahun 1987, EDRF diidentifikasi sebagai Nitric Oxide oleh Furchgott, Ignarro, dan Murad, yang bersama-sama dianugerahi Hadiah Nobel untuk penemuan ini (Epstein et al., 1993).

EDRF terdiri dari beberapa faktor yaitu NO dan *prostacyclin* (PGI₂). NO memiliki peran penting sebagai proteksi terhadap konstriksi abnormal (Vanhoutte et al., 2017).

EDRF, yang diketahui sebagai NO, berfungsi sebagai vasodilator alami yang diproduksi oleh endotelium pembuluh darah. Vasodilatasi yang terjadi membantu menjaga aliran darah yang stabil dan mencegah hipertensi. Selain itu, EDRF juga berperan dalam menghambat agregasi platelet dan adhesi leukosit, sehingga mencegah pembentukan trombus dan inflamasi pada pembuluh darah (Gallo et al., 2022a).

NO adalah molekul gas yang berperan penting dalam menjaga fungsi vaskular, terutama melalui mekanisme vasodilatasi. NO disintesis oleh sel endotel melalui enzim eNOS, yang mengkatalisis konversi L-arginin menjadi NO dan L-sitruilin (Cavalcante et al., 2017). NO berfungsi dengan cara mengaktifkan enzim *guanylate cyclase* di sel otot polos vaskular, menghasilkan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP), yang memicu relaksasi otot polos dan pelebaran pembuluh darah. NO adalah molekul gas yang tidak berwarna, sangat reaktif, dan mudah larut dalam lipid maupun air. Dalam tubuh, NO diproduksi oleh enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang mengkatalisis konversi L-arginine menjadi NO dan L-citrulline (Kashyap et al., 2018). Ada tiga jenis enzim NOS:

- eNOS (*endothelial* NOS): ditemukan di sel endotel dan menghasilkan NO untuk fungsi kardiovaskular.
- nNOS (*neuronal* NOS): ditemukan di jaringan saraf, berperan dalam komunikasi antar sel saraf.
- iNOS (*inducible* NOS): ditemukan di berbagai jenis sel, terutama sel imun, dan diinduksi selama respons imun (Epstein et al., 1993).

Setelah diproduksi oleh sel endotel, NO berdifusi ke sel otot polos pembuluh darah dan mengaktifkan enzim *guanylate cyclase*. Aktivasi ini meningkatkan produksi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP), yang menyebabkan relaksasi otot polos dan vasodilatasi (Forstermann & Sessa, 2012). Mekanisme ini penting untuk mengurangi tekanan darah dan mempertahankan aliran darah yang lancar. Peran NO dalam sistem kardiovaskular sebagai berikut : Vasodilatasi didapatkan NO berperan dalam relaksasi pembuluh darah, membantu mengatur tekanan darah dan meningkatkan aliran darah (Margaritis et al., 2023) Inhibisi agregasi Platelet dengan

menghambat penggumpalan platelet, yang dapat mencegah pembentukan thrombus dan sebagai anti inflamasi (Cavalcante et al., 2017). NO mencegah adhesi leukosit pada endotelium, mengurangi risiko inflamasi dan kerusakan vaskular (Cyr et al., 2020a).

Penurunan produksi NO atau disfungsi endotel terkait NO dapat berkontribusi pada berbagai penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, aterosklerosis, dan stroke iskemik (Gorenflo, 2005). Penurunan bioavailabilitas NO sering dikaitkan dengan kondisi seperti diabetes, merokok, dan hiperkolesterolemia (Schulz, 2004). Oleh karena itu, terapi yang meningkatkan NO dalam tubuh atau mencegah degradasinya dapat bermanfaat dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Penggunaan nitrat organik, seperti nitroglicerol, menjadi salah satu terapi yang umum digunakan untuk meningkatkan kadar NO, terutama pada pasien dengan angina pectoris (Lancellotti et al., 2018). Selain itu, penggunaan suplemen L-arginine juga telah dipelajari untuk meningkatkan sintesis NO (Z. Wu et al., 2020).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Palmer et al. (1987) yang dilakukan pada kelinci didapatkan kadar NO $0.22 \text{ nmol} \approx 11 \text{ ng/ml}$ dan EDRF $20 \text{ nmol} \approx 1000 \text{ ng/ml}$, dengan efek dari hemoglobin yang dimurnikan (Met hemoglobin < 3%) pada saat relaksasi aorta. Konsentrasi yang lebih tinggi (> 100 nM) dari Hb dibutuhkan untuk menghambat relaksasi yang diinduksi oleh glyceryl trinitrate (R. M. J. Palmer et al., 1987).

1.6.2 Peran EDRF dan NO pada Stroke Iskemik

Stroke iskemik adalah kondisi medis akut yang terjadi karena sumbatan pada pembuluh darah otak, yang menyebabkan penurunan aliran darah dan suplai oksigen ke jaringan otak. Hal ini berakibat pada kerusakan jaringan otak dan disfungsi neurologis. Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa EDRF dan NO memiliki peran penting dalam mekanisme patofisiologi stroke iskemik dan dapat mempengaruhi keparahan serta pemulihan kondisi ini (He et al., 2022).

Mekanisme patofisiologi yang terlibat dalam stroke iskemik sebagai ciri khas stroke iskemik, gangguan aliran darah otak menghabiskan oksigen dan glukosa di otak, yang menyebabkan terganggunya sintesis ATP dan kekurangan energi, serta gangguan homeostasis ion dan ketidakseimbangan asam-basa. Semua disfungsi ini mengakibatkan dalam perubahan neuropatologi serebral, seperti edema otak, inflamasi saraf, dan kematian sel saraf, yang pada akhirnya mendasari defisit neurologis yang parah. Kemajuan telah dicapai dalam mengungkap patogenesis dan mekanisme stroke, termasuk eksitotoksitas seluler, disfungsi mitokondria, inflamasi saraf, penurunan BBB, dan proses kematian sel. Berbagai jalur sinyal menjadi aktif dalam transisi patologis ini, dan regulasi yang ditargetkan dapat berfungsi sebagai strategi terapi yang potensial. Mengingat kompleksnya patofisiologi stroke iskemik, mekanisme cedera dan sinyal yang menyertainya harus terlebih dahulu diidentifikasi dan kemudian dijelaskan lebih lanjut untuk mengembangkan intervensi yang ditargetkan (Qin et al., 2022).

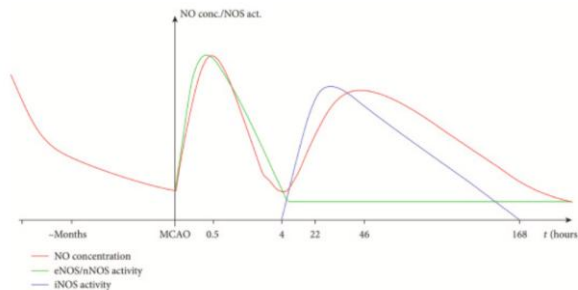
Segera setelah stroke iskemik, aliran darah otak berkurang secara signifikan, terjadi kekurangan energi akibat kekurangan glukosa dan oksigen terutama pada neuron. Gangguan energi menyebabkan disfungsi mitokondria dan kerusakan akibat stres oksidatif, dipicu oleh produksi ROS. Pada saat yang sama, kekurangan energi berkontribusi terhadap ketidakseimbangan ionik yang mempengaruhi Na^+ , kadar K^+ , dan Ca^{2+} , menyebabkan depolarisasi sel dan mendorong pelepasan glutamat. Glutamat yang berlebihan mengaktifkan reseptor N-metil-D-aspartat (NMDARs),

menyebabkan toksisitas, kematian sel, dan akhirnya kerusakan parah pada sistem saraf pusat. Secara keseluruhan, kekurangan glukosa dan oksigen pada akhirnya dapat menyebabkan eksitotoksitas seluler dan disfungsi mitokondria, yang merupakan awal dari kerusakan akibat iskemia dan selanjutnya menyebabkan rangkaian cedera lainnya. Pada bagian ini, tinjauan ini berfokus pada berbagai jalur sinyal yang terlibat dalam toksisitas sel yang diinduksi glutamat dan NMDAR, yaitu eksitotoksitas, serta stres oksidatif dan disfungsi mitokondria pada stroke iskemik (Qin et al., 2022).

Dalam keadaan fisiologis, glutamat mengaktifkan kumpulan sinaptik reseptor NMDA dan dengan cepat diambil dari ruang sinaptik melalui mekanisme prasinaptik dan astrosit. Pembukaan saluran ion NMDA dan masuknya Ca^{2+} ke dalam neuron mengaktifkan sintase oksida nitrat konstitutif (cNOS) untuk menghasilkan oksida nitrat (NO).

Pada fase akut stroke iskemik, NO dapat membantu menjaga perfusi otak dengan merelaksasi pembuluh darah di sekitar area iskemik. NO meningkatkan aliran darah kolateral, yang dapat membantu menyuplai oksigen dan nutrisi ke jaringan yang terdampak, sehingga mencegah perluasan area infark (Liu et al., 2014). Selain itu, NO berfungsi sebagai agen anti-trombotik dengan menghambat agregasi platelet dan adhesi leukosit, yang merupakan mekanisme penting untuk mengurangi risiko penyumbatan lebih lanjut pada pembuluh darah.

Namun, pada konsentrasi tinggi, terutama yang dihasilkan oleh *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), NO dapat bersifat neurotoksik. iNOS diinduksi pada kondisi stres oksidatif dan inflamasi yang tinggi, seperti pada fase iskemik yang berkepanjangan. NO yang diproduksi oleh iNOS cenderung berinteraksi dengan radikal bebas superoksida, membentuk *peroxynitrite*, yang bersifat toksik dan dapat merusak sel-sel otak serta memperparah kondisi stroke (Li et al., 2022a).



Gambar 1. Konsentrasi NO dan aktivasi isoform NOS selama stroke iskemik
(Wu J. et.al, 2023)

Saat terjadi iskemik, nNOS dan eNOS akan diaktifkan dalam 30 menit pertama. Dikatakan bahwa nNos meningkat dengan cepat sejalan dengan proses depolarisasi membran dan peningkatan ion Ca^{2+} dalam sel. Sedangkan iNOS keluar setelah 4-12 jam pertama setelah iskemik dan meningkat progresif pada 24-48 jam berikutnya. Bersamaan dengan ini produksi NO meningkat secara pesat pada 46-48 jam dan bertahan dalam jumlah tinggi selama 7 hari. Isoform ini dianggap merusak jaringan di sekitarnya karena produksi NO dalam jumlah besar yang tidak diatur. NO yang berasal dari L-arginine yang dikatalisis oleh NO synthase (NOS) berhubungan erat dengan stroke iskemik dan memiliki tiga isomer NOS (nNOS, eNOS dan iNOS) menghasilkan konsentrasi NO yang berbeda, sehingga menghasilkan efek yang sangat berbeda selama stroke iskemik (J. Wu et al., 2023a).

Komponen EDRF lain berupa *prostacyclin* adalah salah satu metabolit dari asam arakidonat yang dihasilkan oleh enzim *prostaglandin I synthase* di sel endotel. *Prostacyclin* berfungsi sebagai vasodilator kuat dan memiliki sifat antitrombotik dengan menghambat agregasi platelet (Dorris & Peebles, 2012). Mekanisme aksi *prostacyclin* melibatkan aktivasi reseptor IP di sel otot polos vaskular, yang memicu peningkatan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). Peningkatan cAMP menghasilkan relaksasi otot polos dan mencegah vasokonstriksi (Moncada & Higgs, 2006). Penurunan kadar *prostacyclin* ditemukan pada kondisi hipertensi dan disfungsi endotel, yang dapat memperburuk prognosis penyakit vaskular (Stitham et al., 2011).

Bradykinin adalah peptida vasoaktif yang memiliki peran penting dalam mengatur tekanan darah dan aliran darah. *Bradykinin* bekerja dengan mengaktifkan reseptor B2 di sel endotel, yang merangsang pelepasan NO, *prostacyclin*, dan faktor relaksasi lainnya (Siti-Zubaidah et al., 2024). Efek utama *bradykinin* adalah vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler, yang membantu memperbaiki aliran darah ke jaringan iskemik (Allbritton-King & García-Cardeña, 2023). *Bradykinin* juga berperan dalam mengurangi inflamasi vaskular dan stres oksidatif melalui mekanisme peningkatan bioavailabilitas NO. Penurunan aktivitas *bradykinin* sering ditemukan pada penyakit seperti hipertensi, diabetes, dan aterosklerosis, yang berkontribusi pada disfungsi endotel (Oehmcke-Hecht et al., 2022).

1.6.3 Peran EDRF dan NO pada Hipertensi

Disfungsi endotel terjadi sehubungan dengan beberapa faktor risiko kardiovaskular, termasuk hipertensi, hiperkolesterolemia, dan resistensi insulin, yang berkontribusi terhadap peradangan pada dinding pembuluh darah, arteri yang resistan, serta peningkatan oksidasi lipoprotein, proliferasi sel otot polos, pengendapan matriks ekstraseluler, adhesi sel, dan pembentukan trombus pada arteri (Gallo et al., 2022b).

EDRF, yang diidentifikasi sebagai NO, dihasilkan oleh sel endotel pembuluh darah dan berfungsi sebagai vasodilator utama. Dalam kondisi fisiologis normal, NO mengatur tonus vaskular, aliran darah, dan tekanan darah melalui mekanisme relaksasi otot polos pembuluh darah (Forstermann & Sessa, 2012). NO diproduksi oleh eNOS, yang diaktifkan ketika ada stimulus tertentu seperti peningkatan tekanan darah atau adanya neurotransmitter. Dalam konteks stroke iskemik, produksi dan bioavailabilitas NO menjadi kunci dalam mempertahankan aliran darah otak (Cyr et al., 2020a).

Semua sel endotel memiliki serangkaian fungsi yang sama, termasuk pengaturan hemostasis, pemeliharaan permeabilitas vaskular, mediasi respons imun akut dan kronis terhadap berbagai jenis cedera, dan pengendalian tonus vaskular. NO adalah molekul kecil yang larut dengan sifat vasodilatori, antiinflamasi, dan antioksidan yang kuat yang memainkan peran utama dalam pemeliharaan homeostasis vaskular. Menyoroti hal ini, konsep disfungsi endotel (ED) secara sentral terkait dengan penurunan produksi dan sensitivitas NO, yang akhirnya menghasilkan ketidakseimbangan dalam homeostasis vaskular yang mengarah ke protrombotik dan proinflamasi (Cyr et al., 2020b).

Laju aliran dan tekanan dalam pembuluh darah juga memengaruhi tonus otot polos. Peningkatan kecepatan aliran (*shear stress*), melalui saluran ion (kalsium, kalium, dan natrium) merangsang aktivitas eNOS dan sintesis NO dari sel-sel endotel. Peningkatan tekanan menyebabkan berkurangnya tekanan dan pelepasan endotelin dari NO; *shear stress* vaskular juga dapat memengaruhi potensi koagulan sel-sel

endotelin. Sifat *shear stress* juga memiliki pengaruh signifikan terhadap jenis trombus yang terbentuk. *Clot* arteri terbentuk di bawah *shear stress* yang tinggi setelah pecahnya plak aterosklerotik dan kaya akan trombosit (disebut sebagai gumpalan putih). Telah ditunjukkan bahwa viskositas plasma merupakan penentu utama aliran darah kapiler, dan perubahan viskositas plasma berkontribusi terhadap gangguan aliran darah dan peningkatan risiko kardiovaskular (Konukoglu & Uzun, 2016a).

Menurut studi review yang dilakukan oleh He M. et al. (2022) menyimpulkan bahwa terdapat korelasi antara kadar oksida nitrat (NO) dan kalsium (Ca^{2+}), ion kalsium bertindak sebagai pembawa pesan kedua penting yang memodulasi aktivitas eNOS; peningkatan kadar kalsium intraseluler meningkatkan produksi NO, yang menghubungkan kedua jalur pensinyalan ini dalam menjaga homeostasis vaskular. Memahami interaksi antara NO dan sinyal kalsium penting karena implikasinya terhadap berbagai penyakit kardiovaskular (PKV), termasuk hipertensi, aterosklerosis, dan diabetes melitus. Disregulasi interaksi ini dapat menyebabkan disfungsi endotel, yang ditandai dengan berkurangnya bioavailabilitas NO dan gangguan respons vaskular, yang keduanya merupakan ciri khas patologi kardiovaskular dini. Penelitian menyoroti bahwa rangsangan mekanis, seperti tekanan geser, dapat meningkatkan produksi NO melalui mekanisme yang bergantung pada kalsium, yang menunjukkan interaksi dinamis antara kedua jalur pensinyalan ini dalam kondisi fisiologis. Namun, berbagai faktor, termasuk stres oksidatif dan peradangan, dapat mengganggu fungsi eNOS dan pensinyalan kalsium, yang menyebabkan lingkaran setan disfungsi endotel dan peningkatan risiko kardiovaskular. (He et al., 2022)

1.6.4 Peran EDRF dan NO pada keparahan Stroke Iskemik

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa kadar NO endotel yang lebih rendah berkorelasi dengan keparahan stroke iskemik yang lebih tinggi dan luas infark yang lebih besar. Penurunan aktivitas eNOS dan kadar NO dalam plasma dikaitkan dengan kerusakan jaringan yang lebih luas akibat kurangnya vasodilatasi yang memadai (Tran et al., 2022a). Terapi yang berfokus pada peningkatan bioavailabilitas NO, seperti pemberian donor NO atau agen yang meningkatkan aktivitas eNOS, telah diteliti sebagai strategi potensial untuk mengurangi kerusakan akibat stroke (He et al., 2022).

Patomekanisme terjadinya stroke ini sangat berpengaruh terhadap berat ringannya gejala klinis yang terjadi dan luaran pasien yang dirawat di rumah sakit. Telah banyak penelitian yang mengukur proses yang terlibat dalam mekanisme ini dan penelitian-penelitian tersebut menggunakan sistem skoring yang berbeda-beda. Beberapa sistem skoring yang banyak dipakai dalam penelitian tersebut antara lain *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), *Scandinavian Stroke Scale* (SSS), *Canadian Neurological Stroke Scale* (CNSS) dan lain-lain. Namun pada penelitian ini kami memilih menggunakan NIHSS dengan beberapa pertimbangan.

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah alat penilaian yang valid untuk tingkat keparahan awal stroke pada saat masuk dan membantu memprediksi mortalitas pada pasien stroke iskemik akut. Prediksi mortalitas memainkan peran penting untuk membantu menentukan tingkat prognosis dan hasil klinis. Skala ini merupakan skala konvensional non-linear yang sangat sugestif terhadap pemulihan fungsional awal dan dampak klinis jangka panjang. Skala ini dapat dengan mudah dilakukan oleh para peneliti, perawat, dan dokter dan telah menunjukkan adanya reliabilitas intra-rater dan inter-rater yang membutuhkan waktu sekitar lima hingga delapan menit untuk menyelesaikannya. Tes ini menilai berbagai

karakteristik neurologis pasien mulai dari tingkat kesadaran, bicara dan bahasa, pengabaian, komunikasi, lapang pandang, gerakan mata, kesimetrisan wajah, kekuatan motorik, sensori, dan koordinasi pasien (Farooque et al., 2020).

NIHSS merupakan skala yang menjadi standar baku emas untuk menilai derajat keparahan stroke. NIHSS pada awalnya digunakan untuk kepentingan penelitian, dan digunakan untuk menilai derajat defisit neurologis berdasarkan manifestasi klinis pada penelitian r-tPA oleh NINDS. Namun sejak saat itu NIHSS mulai banyak digunakan untuk menilai defisit neurologis awal (baseline) dan memantau perkembangan terapi. Nilai NIHSS awal berkorelasi dengan luaran klinis awal dan jangka panjang, respon terhadap terapi, perburukan neurologi, dan mortalitas (Mohr, 2011).

Jika dianalisis lebih lanjut, skor NIHSS menilai 4 komponen fungsional otak, yaitu fungsi kortikal dan subkortikal (motorik) dari hemisfer kanan dan hemisfer kiri. NIHSS digunakan terutama dalam setting penelitian klinis. Terdapat kategori skor NIHSS, dengan skor 0-4 adalah stroke minor, skor 5-15 adalah stroke sedang, 16-20 adalah stroke sedang berat, dan 21-42 adalah stroke berat.

1.6.5 Stroke Iskemik dan Luaran Klinisnya

Stroke Iskemik adalah masalah kesehatan global yang signifikan yang ditandai dengan terhalangnya aliran darah ke otak, yang menyebabkan kerusakan neurologis dan berbagai dampak Kesehatan (Benjamin et al., 2019). Penyakit ini merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan jangka panjang di seluruh dunia, yang memengaruhi kualitas hidup pasien terkait kesehatan (HRQoL) dan memberikan beban yang besar pada sistem perawatan kesehatan. Sifat IS yang multifaset memerlukan pemahaman yang komprehensif mengenai patofisiologi, faktor risiko, dan dampak sosio-ekonomi untuk meningkatkan hasil pasien dan memandu intervensi kesehatan Masyarakat (Feigin et al., 2020).

Stroke iskemik adalah salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, termasuk di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2022). Jenis stroke ini terjadi ketika aliran darah ke otak terhambat oleh sumbatan, seperti gumpalan darah (trombus), sehingga menyebabkan penurunan pasokan oksigen dan nutrisi ke otak (Farrell, 2019). Kondisi ini mengakibatkan kematian sel-sel otak dan kerusakan jaringan secara permanen. Berbagai faktor risiko telah diketahui berkontribusi terhadap terjadinya stroke iskemik, termasuk hipertensi, diabetes, dislipidemia, dan gaya hidup tidak sehat. Di antara semua faktor tersebut, hipertensi merupakan salah satu faktor risiko paling signifikan dan dapat meningkatkan risiko stroke iskemik hingga beberapa kali lipat (Roth et al., 2020).

Setelah iskemia otak, kaskade patofisiologis yang kompleks dimulai yang melibatkan jalur trombotik dan inflamasi yang bertindak sebagai penyebab utama kerusakan iskemik (Iadecola & Anrather, 2011). Setelah terjadinya iskemia, trombosis mikrovaskuler yang mengakibatkan aliran darah otak yang buruk secara langsung menyebabkan defisit neurologis dan memperburuk prognosis dalam jangka panjang (Campbell et al., 2019). Pada saat yang sama, respon inflamasi yang kuat terjadi menyebabkan produksi sitokin yang berlebihan, infiltrasi leukosit, dan kerusakan jaringan di sekitar area yang mengalami infark. Karenanya, relevansi interaksi kompleks antara peristiwa trombotik dan inflamasi menekankan tromboinflamasi sebagai faktor utama penyebab kerusakan pasca stroke (Chamorro et al., 2016).

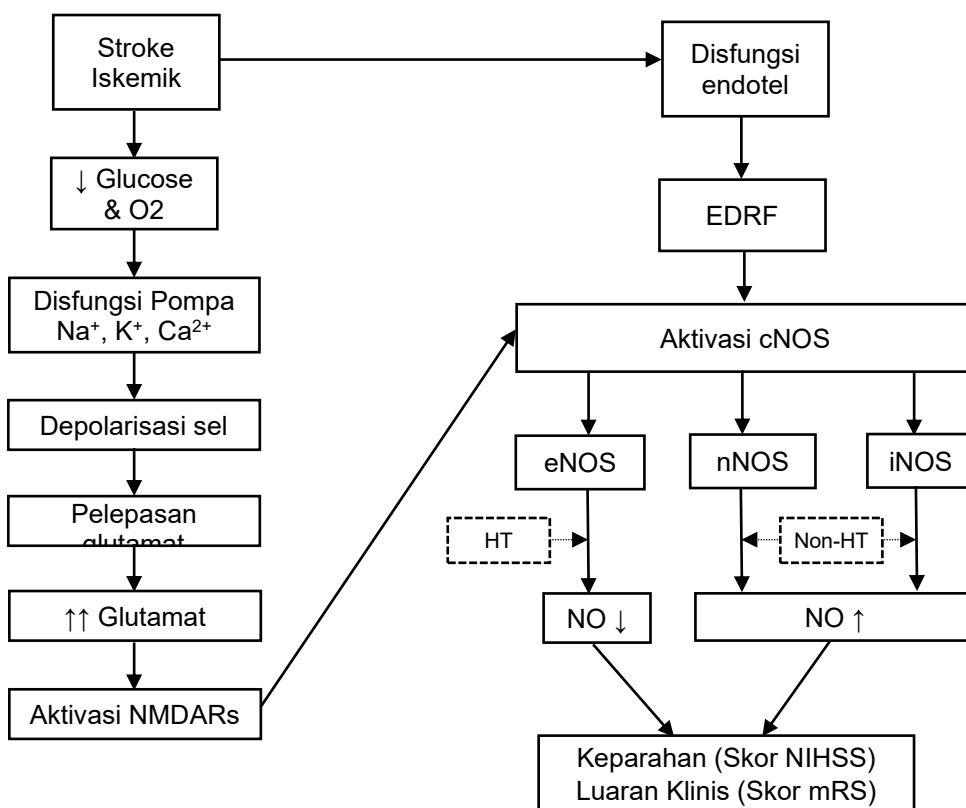
Kadar NO dalam darah pasien stroke iskemik telah diajukan sebagai biomarker yang potensial untuk menilai keparahan dan memprediksi luaran pasien. Studi menunjukkan bahwa kadar NO yang lebih tinggi di awal serangan stroke

berkaitan dengan hasil klinis yang lebih baik, sementara kadar NO yang rendah dapat mengindikasikan prognosis yang buruk (Chen et al., 2017a). Karena aktivitas iNOS yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan otak, penggunaan inhibitor iNOS juga telah diteliti untuk membatasi efek neurotoksik NO dalam kondisi iskemik berat. Studi terbaru menunjukkan bahwa inhibisi iNOS dapat mengurangi peradangan dan stres oksidatif pada jaringan yang mengalami iskemia, sehingga berpotensi memperbaiki luaran pasien (Li et al., 2022b).

Modified Rankin Scale (mRS) adalah pengukuran disabilitas global berbasis klinis dengan menggunakan skala 7 poin yang berkisar dari 0 (tidak ada gejala) hingga 6 (meninggal). mRS (Tabel mRS dilihat pada lampiran 2) sangat sederhana dan tidak memerlukan alat atau pelatihan khusus, sehingga layak digunakan dalam uji coba skala besar. Nilai mRS ditentukan oleh keterbatasan aktivitas dan mobilitas pasien (Lee Y et.al, 2020).

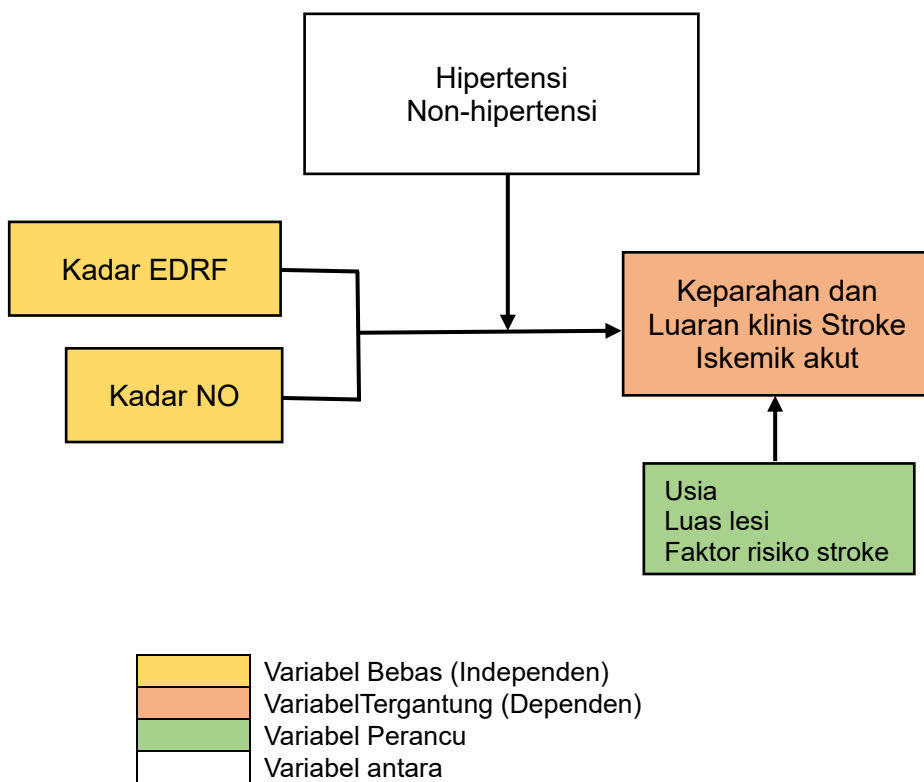
Dalam jurnal penelitian *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) tahun 2016 oleh Natalia et al. pasien stroke iskemik akut yang berpartisipasi dalam *Global Comparators Stroke GOAL* menerima penilaian skor NIHSS dan mRS. Dari 1034 sampel, didapatkan hasil yang tinggi terlihat antara skor mRS pada hari ke-30 dan ke-90.

Berdasarkan kajian teori yang telah dibahas, berikut kerangka teori dari penelitian ini.



Gambar 2. Kerangka Teori

1.7 KERANGKA KONSEP



Gambar 3. Kerangka Konsep