

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO), stroke merupakan suatu kondisi defisit neurologik fokal dan global yang berkembang cepat selama 24 jam atau lebih dan atau dapat menyebabkan kematian, tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular. Stroke diklasifikasikan secara umum menjadi stroke hemoragik dan iskemik. Stroke hemoragik dibagi menjadi perdarahan intraserebral, perdarahan intraventrikuler dan perdarahan subaraknoid. Stroke iskemik adalah stroke akibat emboli atau trombosis pada pembuluh darah otak yang menyebabkan obstruksi aliran darah ke otak (World Health Organization. (2023). Stroke, Cerebrovascular accident. n.d.).

Di banyak negara, stroke adalah penyebab kematian dan kecacatan paling umum. Hampir 25,7 juta orang di seluruh dunia menderita stroke pada tahun 2013, 6,5 juta orang meninggal akibat stroke, 113 juta tahun hidup dengan kecacatan akibat stroke dan 10,3 juta kasus stroke baru dilaporkan (Bowman et al. 2003). Stroke adalah masalah yang sangat serius di Asia, yang memiliki lebih dari 60% populasi dunia, dan banyak dari negaranya adalah negara berkembang (Donkor 2018). Angka kematian akibat stroke lebih tinggi di Asia daripada di Eropa Barat, Amerika atau Australasia, kecuali di beberapa negara seperti Jepang (Aslan et al. 2024).

Prevalensi stroke di Indonesia adalah 8,3 persen, Provinsi DI Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi sebesar 11,4%, dan Provinsi Sulawesi Selatan memiliki prevalensi dibawah dari prevalensi nasional yaitu 7,9% (Kementrian Kesehatan, Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, 2023). Prevalensi stroke adalah 0,0017% di daerah pedesaan Indonesia dan 0,022% di daerah perkotaan. Beberapa faktor risiko stroke dapat diubah atau tidak dapat diubah. Hipertensi, dislipidemia, diabetes, penyakit jantung, merokok, penyalahgunaan obat, dan konsumsi alkohol adalah beberapa faktor risiko yang dapat berubah. Usia, jenis kelamin, etnis, keturunan, dan ras adalah faktor risiko yang tidak dapat diubah (Venketasubramanian et al. 2017).

Penumpukan lipid, elemen fibrotik, dan kalsifikasi di arteri besar adalah tanda penyakit yang dikenal sebagai aterosklerosis. Aktivasi endotel adalah langkah pertama dalam proses ini, kemudian terjadi berbagai peristiwa yang menyebabkan pembuluh darah menyempit dan jalur inflamasi diaktifkan, yang menyebabkan pembentukan plak atheroma. Secara keseluruhan, proses ini menyebabkan masalah kardiovaskular, stroke dan pembuluh darah, yang masih merupakan penyebab kematian paling umum di seluruh dunia (Jebari-Benslaiman et al. 2022).

Banyak penelitian epidemiologi dan kohort telah menemukan korelasi kuat antara aterosklerosis dan *total cholesterol* (TC), *low density lipoprotein* (LDL), dan *High Density lipoprotein* (HDL). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa rasio TC/HDL, LDL/HDL, dan TG/HDL memiliki nilai prediktif yang lebih baik dalam menentukan risiko vaskular (Çelik, Çora, and Karadem 2021).

Dislipidemia merupakan Salah satu faktor utama risiko aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (PJK) adalah, yang merupakan gangguan pada kadar lipid dalam plasma. Beberapa kelainan kadar lipid utama adalah peningkatan kolesterol total, *LDL-cholesterol* (LDL-C), *triglyceride* (TG), dan penurunan *HDL-cholesterol* (HDL-C). Tingginya kadar HDL-C dapat mencegah stroke iskemik. TG menunjukkan peningkatan partikel residu kolesterol, yang menyebabkan aterosklerosis dan aterotrombosis (Liu et al. 2021).

Nilai AIP yang tinggi terkait dengan kematian dan hasil yang buruk pada pasien dengan AIS, terutama pada sub tipe stroke *Large artery atherosclerosis* (LAA). Dalam praktik medis, tingkat AIP dapat dengan mudah diterapkan untuk membedakan hasil yang buruk dan memberikan target baru untuk neuroproteksi pada pasien stroke iskemik akut (Song, Xu, and Gao 2021).

Kadar trigliserida yang tinggi dan nilai rendah dari HDL-C sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular telah ditetapkan Pedoman NCEP ATP III (Sulistiowati and Sihombing 2016). *Atherogenic Index of Plasma* (AIP) merupakan rasio logaritmik antara TG dan HDL-C (TG/HDL-C). Rasio $\log_{10}$ TG/HDL-C adalah faktor prediktor yang sangat baik untuk penyakit kardiovaskular karena dapat mengilustrasikan ukuran partikel LDL yang kecil dan padat yang dapat memicu aterosklerotik. Terdapat lebih banyak makrofag dan Ox-LDL yang terkandung pada plak aterosklerotik yang tidak stabil (*vulnerable*) dibanding dengan plak aterosklerotik yang stabil ("Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iasi, Romania and Clim 2024).

Saat pasien mengalami gejala stroke, pemeriksaan *computed tomography* (CT-Scan) adalah pemeriksaan pertama yang dapat menyingkirkan diagnosis stroke hemoragik karena sangat sensitif, begitu pula saat indikasi trombolisis didasarkan pada pemeriksaan CT-Scan. Perpindahan kompartemen cairan disckitar otak menyebabkan perubahan komposisi cairan pada pasien stroke iskemik. Daerah yang tidak terovaskularisasi menjadi hipoksia. CT scan tanpa kontras merupakan pemeriksaan yang cepat, mudah diakses, dan tidak memiliki kontraindikasi (Zhu et al. 2021a). Selama fase akut, lesi infark pada insular ribbon, nukleus lentiformis, dan korona radiata menyebabkan kerugian neurologis yang lebih besar jika ukuran infark besar. Infark iskemik akut di batang otak dan talamus juga menyebabkan kerugian neurologis yang lebih parah karena berada

pada daerah yang lebih kecil seperti yang diteliti oleh Payabvash dkk (2017) (Payabvash et al. 2017).

Studi yang dilakukan Babar Ali, dkk (2025) mengidentifikasi hubungan yang signifikan antara fase CT dan nilai HU pada infark serebral. Hasil penelitian menunjukkan signifikansi klinis nilai HU dalam mendiagnosis dan mengelola infark serebral secara potensial. Pemahaman tentang hubungan antara pengukuran HU dan fase CT dapat berguna dalam mengevaluasi infark serebral secara akurat dan membuat keputusan yang membantu mengenai pengelolaan pasien stroke. Hasil ini juga menekankan pentingnya dan potensi nilai HU dalam mengevaluasi infark serebral, memberikan panduan untuk meningkatkan hasil pengobatan pasien dalam diagnosis infark serebral dengan CT scan kepala (Ali et al. 2025).

CT memiliki kemampuan untuk mengukur atenuasi sinar, sehingga pengukuran diekspresikan dalam satuan *Hounsfield Unit* (HU), yang menunjukkan nilai HU dari berbagai tahap patologi infark yang terkait dengan otak. Pada studi yang dilakukan Govind, dkk (2015) pemeriksaan nilai HU pada gambar CT otak dengan pemindaian pasien untuk mendeteksi infark serebral, lokasi yang terkena dicatat bersama dengan jenis infark. Kemudian, gambar CT diverifikasi dengan memilih bagian aksial di mana infark terlihat dengan jelas pada *Region of Interest* (ROI) ditempatkan di titik infark untuk mendapatkan nilai rata-rata yang lebih baik, serta dapat menentukan rentang nilai HU untuk setiap jenis atau fase infark otak. Nilai-nilai ini akan dievaluasi dan diberi peringkat berdasarkan variasi yang terlihat pada pembacaan. Menurut studi ini, nilai HU untuk berbagai jenis infark bervariasi. Tiga set nilai diperoleh dalam studi ini. Menurut studi ini, nilai HU untuk infark akut adalah >19.13 HU, infark subakut $9.55-19.13$ HU, dan infark kronis <9.55 HU, yang membantu mengklasifikasikan infark serebral, sehingga diagnosis menjadi lebih mudah dan cepat, dan berguna bagi pasien yang tidak kooperatif untuk dilakukan MRI (Govind, Sukumar, and Dkhar 2015).

Sebuah standar baku, *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), digunakan untuk mengukur tingkat keparahan defisit neurologis (severitas) dan perkembangan klinis pasien stroke iskemik. Nilai NIHSS terdiri dari lima belas elemen yang dievaluasi secara individual dan berkisar dari 0 hingga 42. Stroke tidak menunjukkan gejala 0, stroke ringan 1–4, stroke sedang 5–15, stroke sedang hingga berat 16–20, dan stroke berat 21–42 (Larsen et al. 2022).

Berdasarkan latar belakang diatas maka peneliti ingin dapat mengaitkan hubungan antara nilai *Atherogenic Index of Plasma* yang merupakan prediktor terhadap terbentuknya plak aterosklerotik yang tidak stabil terhadap level severitas pasien stroke iskemik akut yang disebabkan oleh kejadian aterosklerotrombosis otak yang menimbulkan gejala neurologik yang diukur menggunakan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Kemudian

untuk melihat lesi di otak dapat dilihat skala Hounsfield dan jumlah lesi hipodens pada CT (*Computed Tomography*) kepala tanpa kontras yang diakibatkan proses aterosklerotrombotik.

1.2 Rumusan Masalah

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

- 1.2.1 Bagaimana nilai *Atherogenic Index of Plasma* 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 jumlah lesi infark CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.2.4 Bagaimana nilai derajat keparahan menggunakan skor *NIHSS* pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.2.5 Apakah terdapat hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan nilai *hounsfield unit* (HU) pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.2.6 Apakah terdapat hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan jumlah lesi hipodens pada pasien stroke iskemik akut ?
- 1.2.7 Apakah terdapat hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan derajat keparahan menggunakan skor *NIHSS* pada pasien stroke iskemik akut ?

1.3 Hipotesis Penelitian

H_0 (Hipotesis Nol): Tidak terdapat hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan nilai *hounsfield unit* (HU), jumlah lesi serebral dan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik akut

H_1 (Hipotesis Alternatif): Terdapat hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan nilai *hounsfield unit* (HU), jumlah lesi serebral dan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik akut

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan nilai *hounsfield unit* (HU) dan jumlah lesi serebral dan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik akut.

1.4.2 Tujuan Khusus

- 1.4.2.1 Mengukur nilai *Atherogenic Index of Plasma* 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 jumlah lesi serebral CT scan kepala pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.4 Mengukur derajat keparahan menggunakan skor *NIHSS* pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.5 Menetapkan hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan nilai hounsfield unit (HU) pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.6 Menetapkan hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan jumlah lesi serebral pada pasien stroke iskemik akut
- 1.4.2.7 Menetapkan hubungan *Atherogenic Index of Plasma* dengan derajat keparahan 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 *Atherogenic Index of Plasma* dengan nilai hounsfield unit dan jumlah lesi serebral serta derajat keparahan pada pasien stroke iskemik akut.

1.5.2 Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi bahwa penilaian *Atherogenic Index of Plasma* (AIP) sebagai prediktor stroke iskemik serta menentukan jumlah lesi serebral dan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik akut.

1.5.3 Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat menjadi penelitian dasar dan sumber referensi untuk penelitian selanjutnya terkait *Atherogenic Index of Plasma* sebagai prediktor pasien stroke iskemik akut.

1.6 Kajian dan Kerangka Teori

1.6.1 Stroke Iskemik Akut

American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) mendefinisikan stroke iskemik adalah episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark serebral, spinal, atau retina. Pembentukan trombus pada stroke pembuluh darah besar diawali oleh ruptur dari plak aterosklerosis. Stroke iskemik terjadi karena proses molekuler dan seluler yang kompleks akibat berkurangnya aliran darah dan suplai oksigen ke inti iskemik. 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 (Nogueira et al. 2021). Faktor utama yang menyebabkan kematian sel di penumbra adalah eksitotoksitas, 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, Buckwalter, and Anrather 2020).

Neuron yang mengalami iskemia kehilangan fungsinya tetapi tidak mengalami kematian sel, sehingga neuron dapat kembali berfungsi apabila aliran darah kembali normal. Infark atau kematian sel terjadi ketika *cerebral blood flow* (CBF) turun hingga 6-7 ml/100gr/menit. Ini ditandai dengan peningkatan kalium ekstraselular, kalsium intraselular, asidosis selular, dan tanda histologi nekrosis (Ropper et al., 2019).

Karena otak selalu membutuhkan oksigen dan nutrisi untuk berfungsi dengan baik, pasokan darah yang terus menerus sangat penting bagi otak. Ketika arteri serebral utama tersumbat, pasokan darah ke area otak yang terkena berkurang, yang menyebabkan gangguan energi karena hipoksia dan iskemia, yang menghambat produksi *Adenosine Trifosfat* (ATP), dan mengganggu gradien ion dari saluran ion seperti kalsium ATPase dan natrium/kalium ATPase pada membran plasma dan organel neuron. Akibatnya, kalsium berlebih masuk ke neuron, mengaktifkan enzim yang bergantung pada ion kalsium, yang menghasilkan pelepasan glutamat berlebih dan penurunan pengambilannya kembali. Stimulasi berlebihan *N-methyl-D-Aspartate reseptor* (NMDAR) pada membran neuron pasca-sinaptik menyebabkan eksitotoksitas sebagai hasil dari rangkaian peristiwa ini. Stimulasi berlebihan reseptor NMDA juga mengganggu plastisitas neuronal, mengganggu memori, proses penuaan, dan belajar, yang mengakibatkan kematian neuron dan gangguan fungsi mitokondria (Kim et al. 2016).

Perkembangan plak aterosklerotik bertanggung jawab atas kejadian kardiovaskular dan stroke yang disebabkan oleh dislipidemia. Oleh karena itu, alat skrining diperlukan untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi aterosklerosis subklinis, serta untuk membuat rencana untuk mengkategorikan

risiko kardiovaskular dan menawarkan pedoman untuk intervensi obat dan gaya hidup. Kolesterol lipoprotein densitas rendah adalah salah satu penyebab pembentukan plak aterosklerotik dan kasus kardiovaskular selanjutnya, di antara faktor dislipidemia. Selain itu, ada sedikit bukti, lipid lain dianggap berperan dalam perkembangan aterosklerosis, terutama dalam kasus di mana kadar LDL-C tinggi, kemudian Kadar trigliserida (TG) yang tinggi juga telah dikaitkan dengan kardiovaskular yang buruk (Miao et al. 2022).

1.6.2 Patofisiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis dimulai setelah disfungsi endotel yang disertai dengan retensi *small dense Low-density lipoprotein* (sdLDL) dan modifikasinya dalam intima. LDL yang dimodifikasi bersama dengan faktor aterogenik tambahan, mendorong aktivasi *Endothelial Cell* (EC), yang mengarah pada rekrutmen monosit di dalam intima. LDL yang dimodifikasi secara aktif ditangkap oleh monosit yang terdiferensiasi dan *vascular smooth muscle cells* (VSMC) yang mendorong pembentukan *foam cell*. Selain itu, beberapa jalur sinyal inflamasi diaktifkan, memungkinkan pembentukan garis lemak, yang merupakan tanda pertama aterosklerosis dan ditandai dengan akumulasi lipid yang substansial baik di dalam sel (makrofag dan VSMC) dan media ekstraseluler (Allahverdiyan et al. 2014).

Endotel vaskular adalah lapisan tunggal heterogen yang dibentuk oleh *Endothelial Cell* (EC), yang menghadap ke sisi luminal semua pembuluh darah, yang merupakan penghalang pertama bagi molekul, sel, atau patogen yang beredar dalam aliran darah. Pada pembuluh darah besar, dinding pembuluh darah dilapisi dengan lapisan EC tunggal yang disebut endotelium, yang, bersama dengan kolagen dan serat elastis, membentuk lapisan luminal pembuluh darah atau intima. EC berhubungan erat dengan tunika media yang terdiri dari sel otot polos pembuluh darah *vascular smooth muscle cells* (VSMC) dan jaringan elastis dan kolagen. Terakhir, di sekitar lapisan ini terdapat tunika adventitia, yang terutama terdiri dari matriks jaringan ikat yang padat. Di sisi lain, dinding arteriol dan venula terdiri dari tiga lapisan yang sama dengan pembuluh darah yang lebih besar, meskipun media dan adventitia jauh lebih tipis dan tidak terlalu jelas. Akhirnya, pembuluh darah venula pasca-kapiler sama sekali tidak memiliki tunika media dan tunika adventitia dan hanya terdiri dari sel endotel dan membran basal (Sun et al. 2020).

Inti nekrotik merupakan inti dari plak aterosklerosis. Ditutupi oleh fibrous cap, inti nekrotik terdiri dari daerah hiposeluler yang sarat lipid dengan kolagen pendukung yang berkurang. Sementara plak aterosklerotik berkembang, inti nekrotik meningkatkan ukurannya terutama sebagai konsekuensi dari dua faktor, kematian makrofag dan gangguan eferositosis, sebuah proses yang menghilangkan sel apoptosis. Kedua peristiwa tersebut berkontribusi pada lingkungan mikro inflamasi, stres oksidatif, dan trombogenisitas serta mendorong kematian sel di sekitarnya, seperti VSMC, yang meningkatkan kerentanan plak (Della Corte et al. 2023).

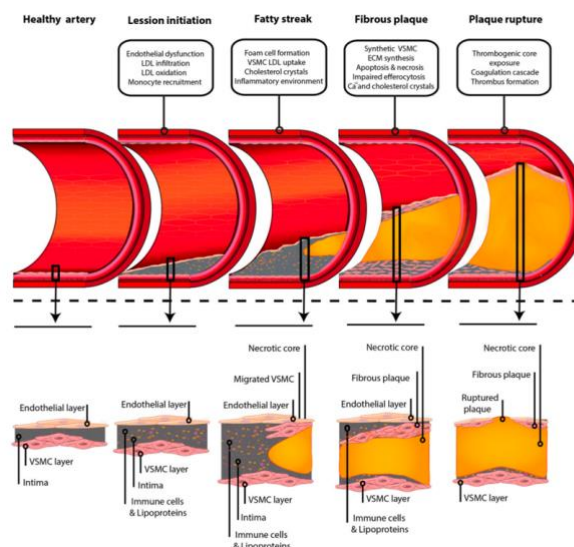
Selama perkembangan plak fibrosa, plak ateroma mengalami transisi dari garis lemak ke pertumbuhan intima, suatu langkah yang ditandai dengan adanya area bebas sel dan kaya lipid yang dikenal sebagai inti nekrotik. Untuk menstabilkan plak, inti nekrotik ditutupi oleh serat, sehingga membentuk *fibrous cap*. Inti nekrotik dan *fibrous cap* merupakan ciri khas aterosklerosis lanjut, dan

regresi plak ateroma tidak mungkin terjadi pada tahap ini. *Fibrous cap* adalah penghalang subendotel antara lumen pembuluh darah dan inti nekrotik aterosklerotik yang terdiri dari VSMC yang telah bermigrasi ke sisi luminal arteri dan matriks ekstraseluler yang berasal dari VSMC. Peran dari *fibrous cap* adalah sebagai pendukung struktural untuk menghindari paparan bahan prothrombotik dari inti yang jika tidak ada akan memicu trombosis. Fitur *fibrous cap*, seperti ketebalan, selularitas, komposisi matriks, dan kandungan kolagen, merupakan faktor penentu penting dari stabilitas plak (Gaggini, Gorini, and Vassalle 2022).

Fibroatheroma, suatu jenis plak aterosklerotik dengan inti nekrotik, menunjukkan daerah latar yang rendah dan daerah atenuasi yang tinggi dengan tepi yang tidak jelas, ditutupi oleh *fibrous cap*. *Thin-cap fibroatheroma* (TCFA) didefinisikan sebagai plak dengan kandungan lipid yang mencakup lebih dari dua kuadran dan *fibrous cap thickening* (FCT) $\leq 65 \mu\text{m}$. Akumulasi makrofag ditampilkan sebagai sinyal yang kaya di daerah intensitas yang berbeda, melebihi intensitas sinyal latar belakang. Pembuluh darah mikro diidentifikasi sebagai struktur melingkar yang miskin sinyal dengan diameter $<250 \mu\text{m}$. Kristal kolesterol muncul sebagai daerah tipis, linier, dan berintensitas tinggi yang biasanya menempel pada *fibrous caps* atau inti nekrotik. Trombus diidentifikasi sebagai massa yang terletak di permukaan luminal atau mengambang di dalam lumen. Pecahnya plak ditandai dengan robekan intima, gangguan, atau diseksi pada *fibrous cap* (Butcovan et al. 2022).

Ketika plak retak atau pecah, ruang subendotel terpapar darah, sehingga memicu proses koagulasi untuk menutupi luka. Awalnya, trombosit menempel pada kolagen subendotel dan menjadi aktif, dan lebih banyak trombosit kemudian direkrut dan diagregasi di wilayah tersebut untuk memulai penyembuhan luka. Secara bersamaan, elemen protrombotik dari inti lipid dilepaskan dan bersentuhan dengan faktor pembekuan plasma. Lebih khusus lagi, faktor jaringan inti bereaksi dengan faktor VII plasma, mengaktifkan kaskade koagulasi yang mengarah pada produksi trombin, perantara penting untuk pembentukan fibrin. Fibrin adalah protein yang tidak larut yang membentuk jaringan benang fibrin dan, bersama dengan trombosit, menutupi lesi, membentuk struktur yang stabil dan tersusun dengan baik. Struktur ini dikenal sebagai trombus. Meskipun tujuan dari proses ini adalah penyembuhan luka, pemicuan kaskade biokimia mendorong perluasan intima ke sisi luminal. Sebagai contoh, trombosit yang teraktivasi melepaskan *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- β), yang seperti yang ditunjukkan sebelumnya, mendorong produksi kolagen interstisial dan, oleh karena itu, penebalan *fibrous cap*. Akibatnya, lesi aterosklerotik meluas, menyebabkan penyempitan lumen (Abdulsalam n.d.; Gaggini et al. 2022).

Kalsifikasi plak ateroma adalah ciri lain dari aterosklerosis lanjut. Hal ini terjadi sebagai formasi seperti tulang di dalam plak dan dimulai di daerah inflamasi dengan penurunan serat kolagen lokal. Pelepasan vesikula matriks pada makrofag dan kematian VSMC sintesis memulai proses kalsifikasi plak. Daerah nukleasi mengakumulasi kalsium ortofosfat, yang diubah menjadi kalsium fosfat yang berbentuk dan akhirnya menjadi struktur kristal. Meskipun kalsifikasi adalah ciri khas aterosklerosis lanjut (berkorelasi sangat baik dengan ukuran plak), jumlah dan ukuran deposit kalsium tidak berkorelasi dengan kerentanan plak, yang lebih baik dikaitkan dengan ciri lain, seperti lokasi, jenis kalsifikasi, atau kondisi lingkungan sekitar (Butcovan et al. 2022; Ząbczyk, Natarska, and Undas 2021).



Gambar 1. Skema perubahan plak aterosklerotik dari arteri yang sehat hingga ruptur plak (Jebari-Benslaiman et al. 2022).

1.6.3 Atherogenic Index of Plasma Pada Stroke Iskemik Akut

Aterosklerosis dicirikan sebagai penyakit inflamasi kronis. Sebagai catatan, setiap mmol/L (39 mg/dl) peningkatan kolesterol *Triglyceride Rich Lipoprotein* (TGRL) dikaitkan dengan peningkatan 37% kadar protein C-reaktif, yang menunjukkan bahwa kolesterol TGRL meningkatkan respons inflamasi (Varbo et al., 2013). Selain itu, kadar plasma *interleukin-6* (IL)-6 dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) secara signifikan lebih tinggi pada subjek postprandial dibandingkan dengan mereka yang berpuasa, menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol TGRL postprandial dikaitkan dengan respons inflamasi sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan untuk aterosklerosis dini (Keirns et al. n.d.).

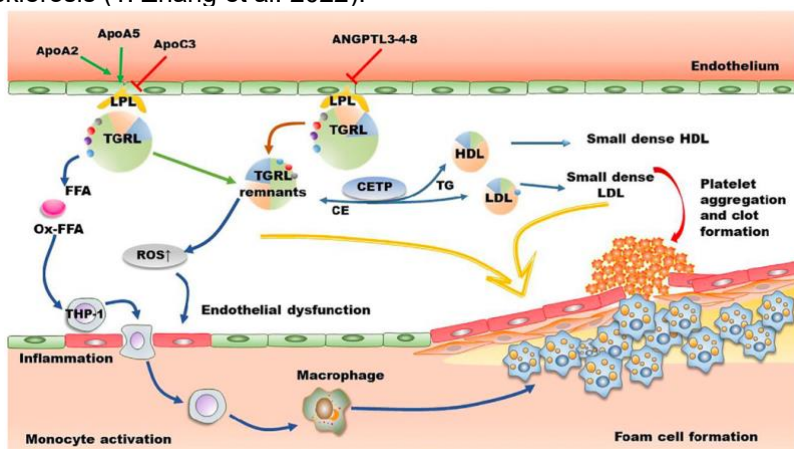
Trigliserida (TG) adalah sejenis molekul nonpolar dan hidrofobik, TG harus digabungkan dengan protein dan lipid terkait untuk membentuk partikel lipoprotein selama transportasi dalam darah. Di hati, sejumlah besar TG dirakit dengan kolesterol, fosfolipid, dan *apolipoprotein B100* (apoB100) menjadi *very low density lipoprotein* (VLDL). Di usus kecil, TG makanan diuraikan menjadi *Fatty Acid* (FA) dan monogliserida atau digliserida sebelum diserap oleh enterosit. Produk penguraian ini disusun kembali menjadi CM (*chylomicron*) dengan kolesterol, fosfolipid, dan apoB48. Selanjutnya, CM dilepaskan ke dalam sistem limfatik dan masuk ke dalam sirkulasi, di mana mereka mendapatkan apolipoprotein lain termasuk apoCII, apoCIII, dan apoE. Yang paling penting, *mikrosomal triglyceride transfer protein* (MTP) memainkan peran penting dalam perakitan VLDL dan CM dengan mengangkut lipid terkait ke partikel apoB (Ramms et al. 2022).

Hipertriglyceride (HTG) dilaporkan memengaruhi 15-20% populasi orang dewasa dan dikaitkan dengan kelebihan berat badan, sindrom metabolik, dan diabetes melitus. Sebagai catatan, sekitar 50% pasien dengan diabetes tipe 2 disertai dengan HTG. Pasien dengan HTG ringan hingga sedang memiliki risiko

aterosklerosis yang lebih tinggi dibandingkan orang dengan TG normal. Satu studi menunjukkan bahwa TG ≥ 150 dan TG $\geq 200-499$ mg/dl dapat meningkatkan risiko *cardiovascular disease* (CVD) masing-masing sebesar 25,0% dan 34,9% (Laufs et al. 2020). Pada pasien dengan HTG berat, individu dengan CMR yang kaya akan TG juga memiliki peningkatan risiko aterosklerosis. Akumulasi studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa kadar TG plasma (baik puasa maupun non-puasa) memiliki korelasi yang kuat dengan aterosklerosis, dan peningkatan kadar TG merupakan faktor risiko independen untuk *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD) (Toth 2021).

Triglyceride-rich lipoprotein (TGRL) terdiri dari TG, ester kolesterol, dan inti kolesterol yang dikelilingi oleh fosfolipid dan apolipoprotein. Apolipoprotein ini memainkan peran penting dalam perakitan dan degradasi CM. Pembawa mutasi apoAIV non-sinonim yang langka memiliki kadar TG plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang bukan pembawa. Lipolisis TGRL menginduksi produksi ROS dan perubahan lipid dalam morfologi dan komponen protein, seperti *Lipoprotein receptor-associated protein* (LRP), nitric oxide synthase, dan caveolin-1, yang menyebabkan disfungsi endotel (Y. Wang et al. 2023). Lebih jauh, TGRL dan produk lipolitiknya mengaktifkan agregasi trombosit dan pembentukan bekuan dengan menekan fibrinolisis dan mendorong perakitan kompleks protombinase, ekspresi plasminogen activator inhibitor-1 dan antigennya, dan ekspresi endotel faktor jaringan (Sasc u et al. 2021).

Stres oksidatif berperan penting dalam perkembangan aterosklerosis dengan berinteraksi dengan inflamasi, pembentukan foam cell, dan disfungsi endotel. Kolesterol sisa TGRL menstimulasi pembentukan superoksida yang bergantung pada *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) oksidase dan sekresi sitokin pada sel endotel vena umbilikalis manusia melalui aktivasi *Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1* (LOX-1), yang menyebabkan penurunan viabilitas sel. Selain itu, kolesterol sisa TGRL meningkatkan ekspresi endotel *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), dan faktor jaringan melalui mekanisme peka terhadap redoks, sehingga mempengaruhi perkembangan aterosklerosis (Y. Zhang et al. 2022).



Gambar 2. Mekanisme TG dan TGRL dalam mendukung suatu aterosklerosis (B.-H. Zhang et al. 2022)

Beberapa mekanisme patofisiologi telah dikemukakan untuk menjelaskan peningkatan potensi aterogenik dari sdLDL. Pertama, paparan apoB pada permukaan partikel sdLDL berkurang, yang menyebabkan berkurangnya afinitasnya terhadap reseptor *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan akibatnya retensi plasma yang berkepanjangan. Di sisi lain, ukurannya yang lebih kecil memfasilitasi transportasi transendotelial dan masuk ke ruang subendotel. Akhirnya, sdLDL lebih rentan terhadap modifikasi oksidatif, sebagai konsekuensi dari berkurangnya kandungan antioksidannya. Mengingat konsentrasi prooksidan yang tinggi di ruang subendotel, partikel sdLDL dapat dengan mudah teroksidasi. Meskipun sifat pro-aterogenik yang paling penting dari partikel *oxidized LDL* (oxLDL) adalah penyerapan yang lebih disukai oleh makrofag dan pembentukan foam cell yang berurutan, partikel ini memiliki spektrum yang lebih luas dari efek yang merugikan selama aterogenesis (Vekic et al. 2022). Telah terbukti bahwa kadarnya terkait erat dengan adipokin inflamasi pro-aterogenik, seperti resistin. Bahkan pada tahap awal aterogenesis, partikel oxLDL dapat mengaktifkan sel endotel dan merangsang pelepasan protein kemoatraktan, yang selanjutnya menarik sel imun yang bersirkulasi ke dalam ruang subendotel (Gaggini et al. 2022).

Selain itu, oxLDL mendukung diferensiasi monosit menjadi makrofag dan menstimulasi mereka untuk mengeluarkan mediator pro-inflamasi, menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang berkontribusi pada eksaserbasi OS, serta faktor pertumbuhan yang menstimulasi proliferasi sel. Selain itu, sel-sel ini meningkatkan sintesis komponen matriks ekstraseluler dan matriks-metalloproteinase, yang merangsang pertumbuhan lesi aterosklerotik, tetapi juga berkontribusi pada ketidakstabilan plak. Secara keseluruhan, partikel LDL teroksidasi dapat memicu serangkaian kejadian yang berurutan, membentuk banyak lingkaran setan yang mengarah pada perkembangan aterosklerosis. Oleh karena itu, sdLDL yang berfungsi sebagai prekursor oxLDL harus dianggap sebagai salah satu kekuatan pendorong utama inisiasi dan perkembangan aterosklerosis (Jebari-Benslaiman et al. 2022).

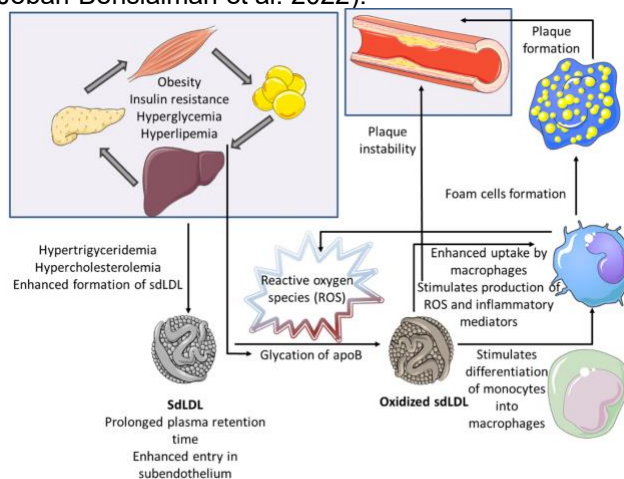
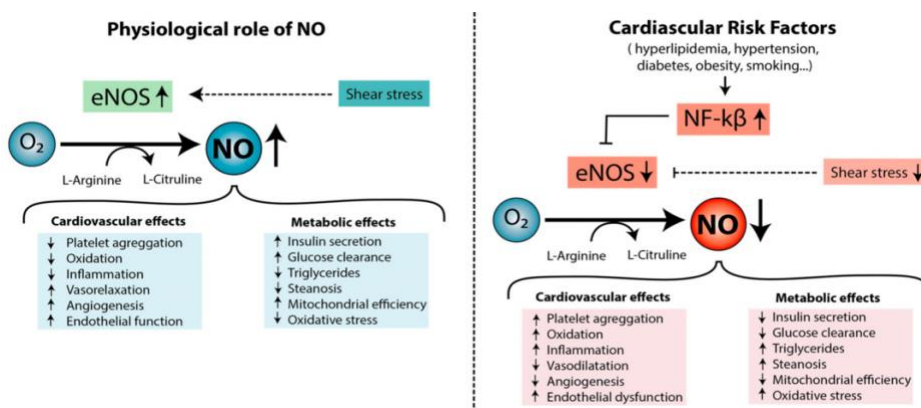


Figure 2. Pathophysiologic mechanisms explaining the enhanced atherogenic potential of small dense LDL.

Gambar 3. Patofisiologi aterogenik dari *small dense* LDL (Vekic et al. 2022)

Disfungsi endotel juga dijelaskan melalui penurunan bioavailabilitas *Nitric Oxide* (NO). NO disintesis dari L-arginin dalam EC dalam reaksi yang dikatalisis oleh eNOS dan berdifusi melintasi membran sel, mencapai jaringan otot polos dinding arteri. NO meningkatkan relaksasi serat otot polos, yang dikenal sebagai vasodilatasi yang bergantung pada endotel dan dianggap sebagai molekul pelindung athero, karena menangkalkan atherogenesis dan komplikasinya. (Mundi et al. 2018) Secara khusus, NO terlibat dalam pengurangan agregasi trombosit, oksidasi jaringan dan peradangan, aktivasi faktor trombogenik; dan pertumbuhan, proliferasi, dan migrasi sel. Selain itu, NO juga mempertahankan homeostasis metabolik, karena mengurangi kandungan trigliserida dan steatosis serta meningkatkan sintesis insulin, pembersihan glukosa, dan efisiensi mitokondria. Namun, dengan adanya faktor risiko kardiovaskular, seperti hiperlipidemia, hipertensi, merokok, atau diabetes, produksi NO berkurang sebagai konsekuensi dari peningkatan stres oksidatif, yang umumnya terkait dengan patologi tersebut. Stres oksidatif mendorong sintesis sitokin pro-aterogenik (TNF- α dan interleukin IL-1 dan IL-6), molekul adhesi (VCAM-I dan ICAM-I), dan kemokin (MCP-1) melalui aktivasi *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B) yang dimediasi oleh *heat-shock protein* (HSP-60). Mediator-mediator ini menghambat aktivitas *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan, akibatnya berpengaruh pada produksi NO. Faktanya, penelitian yang dilakukan pada pasien hiperkolesterolemia menunjukkan gangguan vasodilatasi yang bergantung pada endotelium karena cacat pada bioavailabilitas NO (Della Corte et al. 2023).



Gambar 4. NO adalah metabolit esensial yang menghambat perkembangan aterosklerosis dengan meningkatkan vasorelaksasi, angiogenesis, fungsi endotel, sekresi insulin, pembersihan glukosa, dan efisiensi mitokondria (Jebari-Benslaiman et al. 2022).

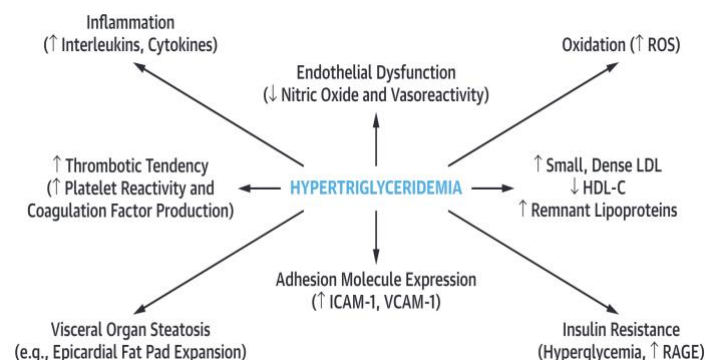
Akumulasi lipid di ruang subkutan endotel merupakan karakteristik utama aterosklerosis (Lin et al., 2021). Penurunan kadar TG plasma dikaitkan dengan penurunan semua penyebab kematian pada pasien CVD yang berpotensi disebabkan oleh rendahnya kadar kolesterol dalam TGRL dan partikel sisa TGRL. Memang, kolesterol sisa TGRL merupakan faktor risiko independen untuk wanita menopause dengan PJK. Studi lain menunjukkan bahwa kadar kolesterol

TGRL merupakan risiko residu CVD di masa depan pada pasien dengan Penyakit Jantung Koroner/PJK stabil dan bahkan pada mereka yang memiliki LDL-C <70 mg/dl setelah terapi statin (Fujihara et al. 2019). Sebagai catatan, peningkatan residu VLDL postprandial merupakan penyebab utama terjadinya dan perkembangan aterosklerosis (Vekic et al. 2022).

Telah dijelaskan dengan baik bahwa kondisi proinflamasi kronis menyebabkan perkembangan dan ketidakstabilan plak. Deposisi lipid ke dalam lapisan intima arteri merupakan peristiwa awal utama dalam perkembangan aterosklerosis. Selain poin-poin yang disebutkan mengenai hubungan AIP dengan TG dan HDL-C, akumulasi bukti menunjukkan bahwa AIP merupakan pengganti sdLDL-C dan berbanding terbalik dengan ukuran partikel LDL-C yang secara langsung berkaitan dengan pembentukan foam cell dan perkembangan aterosklerosis ("Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iasi, Romania and Clim 2024). Kadar kolesterol HDL (HDL-C) yang rendah merupakan faktor risiko yang kuat dan independen yang terkait dengan kejadian CVD, meningkatkan kadar HDL-C diharapkan dapat mencegah dan/atau memulihkan CVD (Borén et al. 2020).

Trigliserida memainkan peran tidak langsung namun signifikan dalam perkembangan plak aterosklerotik. Kadar trigliserida yang tinggi sering kali berkorelasi dengan partikel LDL yang lebih kecil dan lebih padat, yang lebih mudah masuk ke dalam dinding arteri, teroksidasi, dan memicu peradangan. Partikel yang kaya trigliserida juga dapat mengaktifkan jalur inflamasi. Ketika sisa-sisa trigliserida tertahan di dinding arteri, mereka menarik sel-sel kekebalan tubuh seperti monosit dan makrofag. Sel-sel ini menelan lipoprotein yang teroksidasi dan menjadi *foam cell* (Nam, Kwon, and Lee 2024; Raposeiras-Roubin et al. 2021).

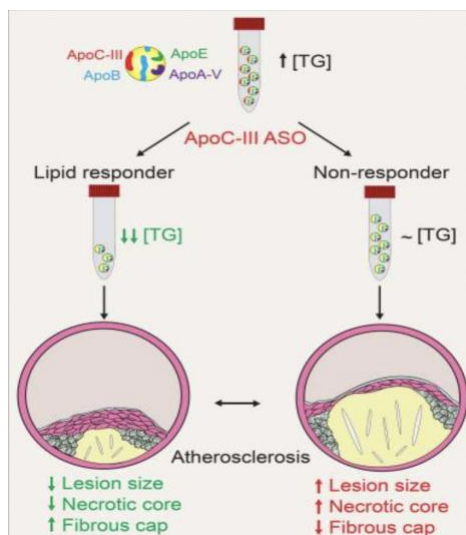
Peningkatan trigliserida plasma, yang diangkut oleh *trigliserida-rich lipoprotein* (TGRL) dalam sirkulasi, merupakan sifat kompleks di mana berbagai faktor genetik, metabolik, dan lingkungan telah diidentifikasi, seperti *lipoprotein lipase* (LPL), *angiopoietin-like protein 3*, *proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9* (PCSK9), dan *apolipoprotein C-III* (apoC-III). TGRL yang bersirkulasi yang diproduksi oleh usus, atau hati, mengalami lipolisis yang dimediasi oleh LPL, diikuti oleh pembersihan sisa-sisa TRL di hati yang dimediasi oleh *LDL reseptor* (LDLR), *Low Density Lipoprotein Reseptor Related Protein-1* (LRP1), dan *syndecan-1* (SDC1). ApoC-III, glikoprotein 8,8 kDa yang terutama diproduksi di hati dan berhubungan dengan partikel TGRL, LDL, dan HDL, merupakan faktor pengatur metabolisme trigliserida yang telah diketahui dengan baik (Ramms et al. 2022).



Gambar 5. Efek Hipertriglisieridemia dalam metabolik (Toth 2021)

Selain perannya dalam HTG, apoC-III telah dikemukakan untuk mempengaruhi faktor risiko terkait CVD lainnya. Faktanya, pensinyalan yang diinduksi apoC-III melalui NF- κ B menstimulasi ekspresi VCAM-1 dan aktivasi endotel selanjutnya. Selain itu, apoC-III terbukti meningkatkan peradangan melalui peningkatan regulasi sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF- α , yang mengakibatkan disfungsi sel endotel. Penelitian terbaru melaporkan bahwa apoC-III mengaktifkan domain pirin keluarga NLR alternatif yang mengandung 3 jalur inflamasi dalam monosit melalui dimerisasi TGLR2 dan TGLR4, yang menstimulasi inflamasi steril. Dengan cara ini, apoC-III berpotensi mendorong aktivasi dan akumulasi monosit dan makrofag serta meningkatkan adhesi monosit ke sel endotel terlepas dari dampaknya terhadap kadar TGRL plasma (Sascău et al. 2021; Wang et al. 2009).

Pentingnya apoC-III dalam *Cardiovascular disease* (CVD) menjadi jelas ketika menonaktifkan mutasi yang memengaruhi ekspresinya pada manusia berkorelasi dengan trigliserida plasma yang lebih rendah dan perlindungan terhadap CVD. Temuan ini memacu pengembangan terapi yang menargetkan kadar plasma apoC-III pada manusia. Ini termasuk *antisense oligonucleotide* (ASO) ApoC-III manusia yang secara dramatis menurunkan trigliserida plasma pada pasien dengan HTG dan Sindrom Familial Chylomicronemia (Mushenkova et al. 2021; Ramms et al. 2022).



Gambar 6. Peran ApoC-III dalam aterosklerosis (Ramms et al. 2022)

High Density Lipoprotein (HDL) telah terbukti terlibat dalam tindakan perlindungan aterosklerosis. HDL dapat menunjukkan efek anti-inflamasi dan anti-oksidan selama tahap awal aterosklerosis. Selama tahap pertengahan aterosklerosis, HDL dapat meningkatkan pengeluaran kolesterol dari makrofag plak dan emigrasi makrofag ke kelenjar getah bening sebagai drainase. HDL mengandung enzim antioksidan dan membawa kolesterol dari jaringan sekunder ke hati dan merupakan komponen dari AIP (Zheng et al., 2023). Penurunan kadar HDLc dikaitkan dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi, TNF-alfa dan interleukin-6 dan bisa berperan penting dalam tahap awal aterosklerosis. Indeks aterogenik plasma mencerminkan ketidakseimbangan antara trigliserida dan kolesterol HDL, yang keduanya sangat penting dalam aterogenesis (Toth 2021; Vekic et al. 2022). AIP berkorelasi dengan ukuran dan kepadatan partikel lipoprotein, dengan indeks yang lebih tinggi menunjukkan dominasi partikel yang lebih kecil, lebih padat, dan lebih aterogenik (Ahn et al. 2020; Khosravi, Sadeghi, Farsani, Danesh, Heshmat-Ghahdarjani, et al. 2022).

Penelitian yang ada menunjukkan bahwa nilai AIP yang lebih tinggi merupakan prediktor peningkatan risiko aterosklerosis. Perkembangan plak koroner yang cepat yang diukur dengan *Computed Tomography Angiography* (CTA) koroner terbukti secara independen berkorelasi dengan peningkatan nilai AIP (Šebeková et al. 2023). Studi lain mengungkapkan bahwa tingkat AIP yang lebih tinggi dikaitkan dengan skor kalsium arteri koroner yang lebih tinggi, yang mengindikasikan beban plak aterosklerosis yang lebih luas. Dalam hal aterosklerosis arteri karotis, peningkatan ketebalan intima-media karotis telah dikaitkan dengan nilai AIP yang lebih tinggi. Sebuah studi cross-sectional juga menunjukkan bahwa AIP secara independen terkait dengan stenosis arteri karotis simtomatik (Nam et al. 2020; Ulloque-Badaracco et al. 2022).

AIP menunjukkan korelasi yang erat dengan *Intracranial Atherosclerosis* (ICAS), dan menunjukkan tren statistik dengan *Extracranial Atherosclerosis* (ECAS) (Woo et al. 2021). ICAS atau ECAS yang dihasilkan menginduksi

hipoperfusi difus pada otak, yang dapat mengembangkan *cerebral small vessel disease* (cSVD). Selain itu, pembentukan mikroateroma arteri perforasi daripada pembuluh darah besar atau pembentukan penyakit ateromatosa cabang pada asal arteri perforasi juga dapat berkontribusi pada perkembangan cSVD. Kedua, disfungsi endotel juga merupakan mekanisme yang perlu dipertimbangkan (Nam et al. 2022; Wu et al. 2024a). Dislipidemia iskemik sering kali disertai dengan *Insulin Resistance* (IR). Faktanya, rasio TG/HDL telah digunakan sebagai indikator IR dan juga berkorelasi dengan baik dengan penanda IR lainnya. Dengan kata lain, peserta dengan AIP tinggi dapat dianggap memiliki peradangan subklinis dengan beban tinggi seperti pada resistensi insulin (Ahmed and Mohammed 2023; Li et al. 2024).

Plak yang memiliki risiko tinggi untuk pecah disebut *vulnerable plaque* (VP). Karakteristik VP disebut *thin cap fibroatheroma* (TCFA), yang dianggap sebagai prekursor plak yang pecah dan hal ini memiliki fibrous cap tipis yang disusupi oleh makrofag dan limfosit dengan *smooth muscle cells* (SMC) yang langka dan inti nekrotik yang mendasarinya (Abdulsalam n.d.; Butcovan et al. 2022). Menurut Virmani dkk, ada 3 jenis utama plak yang tidak stabil: *plaque erosion* (PE), *plaque rupture* (PR), dan *calcified nodule* (CN) (Virmani et al. n.d.).

Menurut penelitian Zheng, dkk menunjukkan bahwa paparan kumulatif terhadap AIP yang tinggi dikaitkan dengan risiko stroke iskemik yang lebih tinggi. Paparan jangka panjang terhadap AIP yang tinggi dapat meningkatkan risiko stroke iskemik (Zheng et al. 2023). Peningkatan AIP adalah faktor independen yang terkait dengan *Thin-cap fibroatheroma* (TCFA) dan ruptur plak. Nilai AIP dapat memprediksi fitur kerentanan plak. Penelitian menunjukkan bahwa AIP memiliki nilai tambah untuk memprediksi perkembangan aterosklerosis dan risiko ketidakstabilan plak (Wu et al., 2024). AIP dihitung sebagai rasio trigliserida terhadap HDL, oleh karena itu kadar AIP yang lebih tinggi mengindikasikan ketidakseimbangan antara kedua sifat ini. Sehingga dapat diasumsikan bahwa AIP mencerminkan pengaruh terpadu dari suatu mekanisme pro-aterosklerosis dan athero-protektif (Nam et al. 2022; Xue et al. 2024)

1.6.3 Menilai Derajat Keparahan Stroke dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)

Seberapa ringan gejala klinis pasien yang dirawat di rumah sakit sangat dipengaruhi oleh patomekanisme yang bertanggung jawab atas terjadinya stroke ini. Banyak penelitian mengevaluasi proses yang terlibat dalam mekanisme ini, dan masing-masing menggunakan sistem skoring yang berbeda. Beberapa sistem skoring yang banyak digunakan dalam penelitian ini termasuk *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), *Scandinavian Stroke Scale* (SSS), dan *Canadian Neurological Stroke Scale* (CNSS). NIHSS sangat populer di Indonesia, sehingga kami memilihnya untuk menilai derajat keparahan stroke.

Nilai NIHSS adalah standar emas untuk menilai severitas stroke. Pada awalnya, NIHSS digunakan dalam penelitian untuk menilai derajat defisit neurologis berdasarkan manifestasi klinis dari literatur yang digunakan sesuai *Recombinant Tissue Plasminogen Activator* (r-tPA) dan *National Neurological Disorders and Stroke* (NINDS). Namun, sejak saat itu NIHSS lebih banyak digunakan untuk menilai defisit neurologis awal (baseline) dan memantau perkembangan terapi. Nilai NIHSS awal berhubungan dengan luaran klinis awal

dan jangka panjang, respons terhadap terapi, perburukan neurologi, dan mortalitas ("Mohr, J et All (2011).,").

Penelitian Rajashekar, dkk menunjukkan bahwa *Lesion-symptom mapping* (LSM) dari total skor NIHSS menangkap efek kumulatif dari semua kategori NIHSS dan bukan hanya defisit motorik pasca stroke. Dengan demikian, menggunakan sub-skor dari skor penilaian yang tersedia secara luas untuk analisis LSM adalah layak dan dapat meningkatkan pemahaman kita tentang hasil stroke klinis (Rajashekar et al. 2022).

National Institute of Health Stroke Scale adalah Alat ukur yang tervalidasi dan dapat diandalkan untuk menilai keparahan stroke. Namun, skornya harus ditafsirkan secara menyeluruh karena cenderung tidak terdeteksi untuk stroke sirkulasi posterior. Oleh karena itu, keputusan tentang manajemen darurat stroke akut harus didasarkan pada pemeriksaan neurologis lengkap, terutama dalam kasus di mana ada keraguan tentang kejadian stroke sirkulasi posterior (Kazi, Siddiqui, and Majid n.d.).

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) merupakan Alat ukur yang dapat diandalkan untuk mengukur tingkat keparahan awal stroke pada saat masuk membantu memprediksi mortalitas pasien stroke iskemik akut. Prediksi mortalitas sangat penting untuk menentukan tingkat hasil klinis dan prognosis. Dampak klinis jangka panjang dan pemulihan fungsional awal sangat disarankan oleh skala konvensional non-linear ini. Hasil telah menunjukkan reliabilitas intra-rater dan inter-rater, dan membutuhkan waktu sekitar lima hingga delapan menit. Berbagai karakteristik neurologis pasien dievaluasi dalam tes ini. Ini termasuk tingkat kesadaran, bicara dan bahasa, pengabaian, komunikasi, lapang pandang, gerakan mata, kesimetrisan wajah, kekuatan motorik, sensori, koordinasi, dan bicara pasien. Ada kategori NIHSS, dengan skor 0-4 menunjukkan stroke minor; skor 5-15 menunjukkan stroke sedang; skor 16-20 menunjukkan stroke sedang berat; dan skor 21-42 menunjukkan stroke berat. Untuk memastikan reproduktifitas, NIHSS harus dilakukan oleh dokter yang terlatih (Farooque et al. 2020; Zöllner et al. 2020).

1.6.4 Hounsfield Unit Dan Jumlah Lesi Serebral Pada Stroke Iskemik Akut

Menurut patofisiologi molekuler, edema serebral dibagi menjadi edema sitotoksik, ionik, dan vasogenik setelah stroke iskemik. Edema otak terjadi karena kerusakan sawar darah otak akibat iskemik serebral (Gu et al. 2022). Parenkim otak yang mengalami hipoatenuasi berkorelasi dengan iskemik jaringan otak yang mengalami edema ionik, yang menunjukkan jaringan yang rusak secara permanen yang merupakan ilustrasi infark (Bier et al. 2016a).

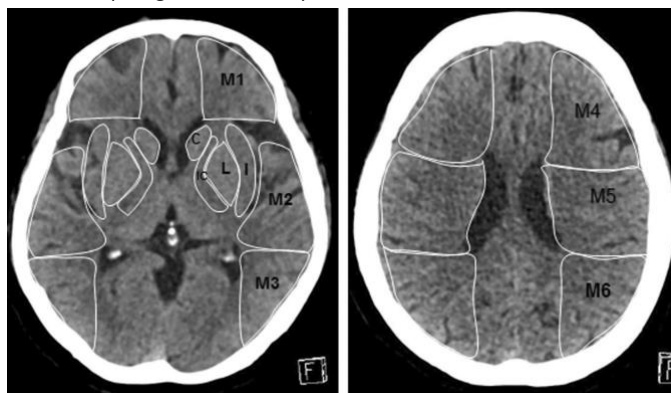
Kaskade iskemia-infark otak terjadi dalam waktu beberapa menit hingga jam, disertai dengan peningkatan edema, yang menyebabkan edema sitotoksik dimana edema ini tidak mempengaruhi atenuasi *Computed Tomography* (CT) otak. Akan tetapi, perubahan kecil seperti hipoatenuasi parenkim atau pembengkakan jaringan sekunder yang disebabkan oleh edema ionik progresif dapat diamati dalam beberapa jam sejak stroke terjadi (Alzahrani et al. 2023).

Daerah yang menunjukkan hipoatenuasi cenderung mewakili inti infark, sedangkan daerah yang isodens dan bengkak mengalami peningkatan volume darah otak dan lebih mungkin menandakan perfusi penumbra. Meskipun CT nonkontras tidak sensitif untuk mendeteksi inti dan penumbra, namun

penampakkannya sangat spesifik. Oleh karena itu, beberapa informasi mengenai kelangsungan hidup jaringan dapat diperoleh dari CT non kontras (Muir et al. 2007).

Pencitraan stroke akut juga dapat memberikan informasi prognostik tambahan, seperti volume infark pada *Diffusion Weighted Imaging* (DWI), beban atau jumlah lesi *Alberta Stroke Program Early CT Score* (ASPECTS), dan gambaran kolateral *CT Angiography* (CTA) maligna. Setelah trombolisis intravena, pasien yang mengalami stroke iskemik akut dengan volume infark yang lebih besar memiliki risiko yang lebih besar untuk mengalami perdarahan intrakranial dan luaran klinis yang lebih parah. Mungkin tidak dapat diberikan terapi reperfusi karena iskemik pada sepertiga wilayah *middle cerebral artery* (MCA) pada CT non kontras. Volume infark pada DWI lebih dari 70–100 mL menunjukkan potensi transformasi hemoragik dan kondisi luar yang buruk di beberapa penelitian. Infark iskemik akut di batang otak dan talamus menyebabkan kerugian neurologis yang lebih besar karena volume infark yang lebih kecil. Lesi infark pada insular ribbon, nukleus lentiformis, dan korona radiata juga menyebabkan kerugian neurologis yang lebih besar selama fase akut (Payabvash et al. 2017).

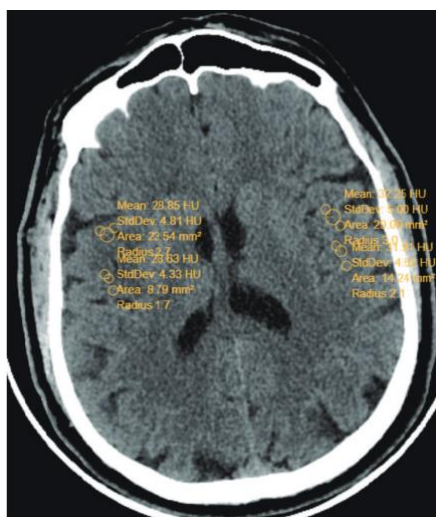
Pada penelitian Mokin, dkk dengan menggunakan pengukuran nilai Hounsfield Unit (HU) antara hemisfer yang terkena dan hemisfer kontralateral, merupakan algoritme sederhana untuk penilaian ASPECTS yang cepat dan akurat pada pencitraan CT awal untuk memprediksi luasnya stroke akhir pada pasien dengan oklusi pembuluh darah besar yang baru muncul terutama yang akan menjalani revaskularisasi endovaskular. Algoritme tersebut dapat digunakan dalam praktik klinis untuk membantu dokter dalam evaluasi dan interpretasi pencitraan CT pada pasien yang dipertimbangkan untuk terapi endovaskular, serta berfungsi sebagai dasar untuk mengembangkan analisis perangkat lunak otomatis untuk pengukuran ASPECTS (Mokin et al. 2017). Rasio pengukuran trombus unit Hounsfield dapat memprediksi rekanalisasi dengan rTPA intravena dan dapat bermanfaat secara klinis untuk pengambilan keputusan tindakan endovaskular (Puig et al. 2012).



Gambar 7. Sepuluh area ASPECTS skor diidentifikasi pada gambar NCCT (Zhu et al. 2021a).

Setelah itu, gambar CT diperiksa dengan memilih bagian aksial dari infark yang digambarkan secara akurat, dan 3 region of interest (ROI) ditempatkan di dalam infark untuk menentukan mean dengan lebih baik. Tujuan

dari proses ini adalah untuk menghitung nilai HU infark serebral, yang akan dievaluasi dan diberi skor berdasarkan perubahan yang dilihat dalam pembacaan. Skala Hounsfield digunakan untuk menggambarkan radiodensitas dalam CT medis dan memberikan kepadatan yang tepat untuk jenis jaringan tertentu. Nilai Hounsfield Unit (HU) menunjukkan penyerapan air jaringan yang mengalami infark, nilai atenuasi dan warna jaringan normal berkisar antara 35 dan 45 HU, *grey matter* pada otak 40 HU, dan *white matter* otak dengan 30 HU. Nilai HU juga dapat digunakan untuk mengukur lamanya waktu infark pasien (Zhu et al. 2021a). Dalam penelitian yang dilakukan oleh Govind, dkk (2015), ditemukan bahwa nilai HU untuk berbagai jenis infark serebral berbeda. Nilai HU untuk infark akut adalah lebih dari 19,13 HU, infark subakut adalah 9,55 hingga 19,13 HU, dan infark kronis adalah kurang dari 9,55 HU. Ini membuat diagnosis infark serebral lebih mudah, cepat, dan bermanfaat bagi pasien yang tidak dapat menjalani MRI (Govind et al. 2015).



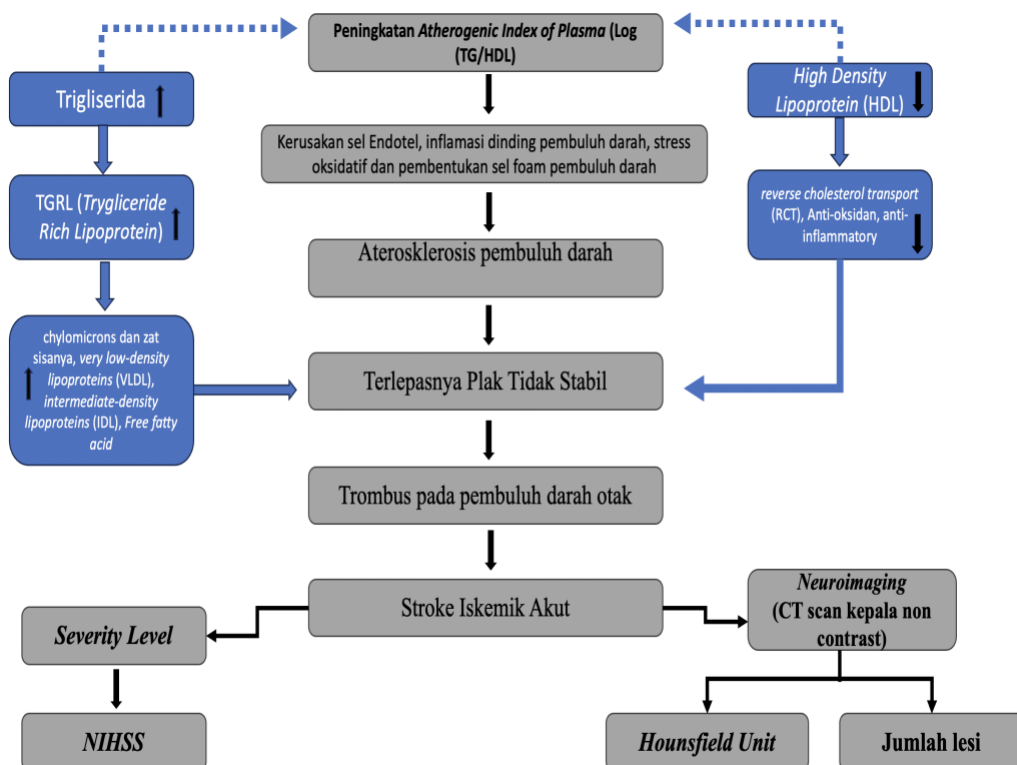
Gambar 8. Penentuan rasio *region of interest* (ROI) di hemisfer kontralateral dan area iskemik pada irisan yang sesuai pada pemindaian computed tomography (CT) tanpa kontras (Coskun et al. 2025).

Menurut Kim et al, yang menemukan bahwa pengukuran unit Hounsfield berbasis CT dapat membantu dalam memprediksi efektivitas terapi trombolitik. Hemoglobin menentukan pelemahan gumpalan, dan lisabilitas tampaknya meningkat dengan meningkatnya kadar hematokrit, menunjukkan bahwa komposisi trombus menentukan kerentanannya terhadap trombolisis intravena (Kim et al. 2005). *White Thrombus* terdiri atas berbagai jumlah trombosit, ateromatosa, dan puing-puing sel, dengan sedikit sel darah merah, yang menghasilkan nilai unit Hounsfield yang lebih rendah dan resistensi yang lebih besar terhadap agen fibrinolitik. *Red Thrombus* mengandung eritrosit dan sebagian fibrin, sehingga menghasilkan nilai Hounsfield unit yang lebih tinggi dan kepekaan yang lebih besar terhadap agen fibrinolitik (Kim et al. 2005; Payabvash et al. 2017).

Penelitian Rao, dkk juga menunjukkan hubungan yang signifikan antara Atherogenic Index of Plasma dan hiperintensitas pada substansi alba otak pada CSVD, hal ini menandakan potensi AIP sebagai biomarker plasma baru dan indikator prediktif untuk menilai perkembangan CSVD dan memandu dalam manajemen klinis pasien stroke (Rao et al. 2024). Pada Penelitian yang dilakukan Ali, dkk mengidentifikasi hubungan yang signifikan antara fase CT dan nilai HU pada infark serebral. Hasilnya menunjukkan signifikansi klinis dari nilai HU dalam mendiagnosis dan mengelola infark serebral secara potensial. Pemahaman tentang hubungan antara pengukuran HU dan fase CT mungkin berguna dalam mengevaluasi infark serebral secara akurat dan kemudian membuat keputusan yang tepat mengenai manajemen dan perawatan pasien. Hasilnya juga menekankan pentingnya dan potensi nilai HU dalam mengevaluasi infark serebral, memberikan panduan untuk meningkatkan hasil pasien dalam diagnosis infark serebral dengan CT (Ali et al. 2025).

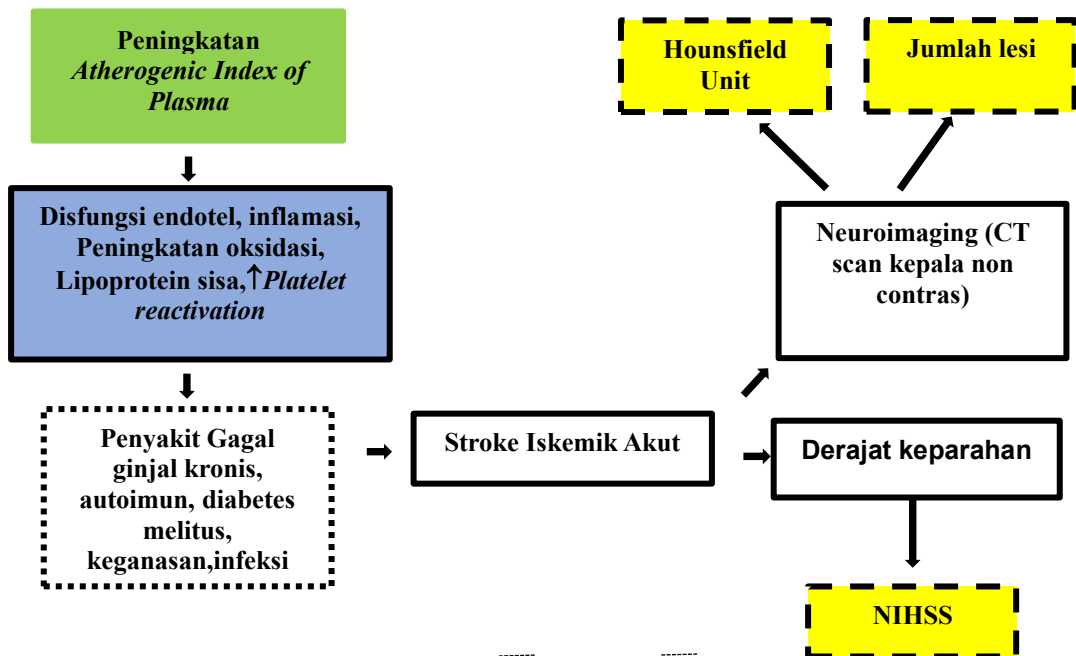
1.7 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1.7.1 Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka Teori

1.7.2 Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka Konsep

Keterangan :

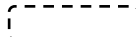
Variabel Independen



Variabel Dependen



Variabel Perancu



Variabel Antara



BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian kuantitatif dengan menggunakan rancangan penelitian observasional analitik dilakukan dengan desain Retrospektif.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dimulai dari bulan Juli 2025 (Pengumpulan data dari rekam medik dari Januari 2023 hingga Desember 2024).

2.3 Populasi

Populasi target penelitian ini adalah penderita Stroke iskemik akut yang berobat di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Data diperoleh melalui pencatatan pada rekam medis.

2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi penelitian ini :

1. Pasien stroke iskemik akut serangan pertama
2. Usia pasien 18 - 80 tahun
3. Onset stroke iskemik akut ≤ 7 hari

2.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian ini :

1. Diagnosis akhir Transient Ischemic Attack (TIA)
2. Infark Hiperakut
3. Menderita penyakit infeksi
4. Menderita gagal ginjal kronis
5. Menderita penyakit keganasan
6. Menderita penyakit autoimun
7. Menderita Diabetes Mellitus
8. Data rekam medis yang tidak lengkap

2.5 Perkiraan Besar Sampel

Sampel penelitian ini adalah pasien dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel dari data sekunder. Estimasi besaran sampel sebagai berikut:

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

$$n = \left[\frac{(1,64 + 1,28)^2}{0,5 \ln ((1+0,3)/(1-0,3))} \right]^2 + 3$$

$$n = 92$$

Keterangan:

n = jumlah minimal sampel yang dibutuhkan

$Z\alpha$ = Kesalahan tipe I ditetapkan 5%, hipotesis satu arah = 1,64

$Z\beta$ = Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 10% = 1,28

r = korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0,3

Maka total subjek yang dibutuhkan pada penelitian ini minimal adalah 92 subjek penelitian

2.6 Cara Pengambilan Sampel

Sampel penelitian diperoleh berdasarkan data sekunder yaitu data rekam medis pasien di RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

2.7 Definisi Operasional

1. Stroke Iskemik akut adalah defisit neurologis fokal atau global mendadak berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian akibat penyakit pembuluh darah otak. Didagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan neurologis, dan dibuktikan dengan pemeriksaan CT scan kepala non kontras dengan gambaran hipodens, yang bukan kriteria hiperakut dengan onset ≤ 7 hari. Skala Ukur : nominal 1. Ya ; 2. Tidak
2. *Atherogenic Indeks of Plasma* (AIP) dihitung berdasarkan hasil Rasio logaritmik yang dihitung terhadap TG/HDL-C.
AIP : $\log_{10}$ (TG/HDL-C) dapat dihitung dengan menggunakan kalkulator risiko aterogenik ([Bowman dkk. 2003](#)).
a) risiko rendah $<0,11$
b) risiko sedang : $0,11-0,21$
c) risiko tinggi $>0,21$
Skala Ukur : ordinal
3. Trigliserida (TG) adalah jumlah Trigliserida (TG) dalam darah dari hasil pemeriksaan laboratorium yang diambil dalam 24 jam pertama rawat inap pada Rekam Medik Pasien
a) Normal : TG < 150 mg/dL
b) Batas atas : TG $150 - 199$ mg/dL
c) Tinggi : $200 - 499$ mg/dL
d) Sangat Tinggi : TG > 500 mg/dL
Skala nominal
4. *High-Density Lipoprotein* (HDL) adalah jumlah HDL Kolesterol dari hasil pemeriksaan laboratorium yang diambil dalam 24 jam pertama rawat inap pada Rekam Medik Pasien.
a) Rendah : HDL < 40 mg/dL
b) Normal : HDL $40-60$ mg/dL
c) Tinggi : HDL >60 mg/dl. Skala nominal
5. *Hounsfield Unit* (HU) adalah Nilai HU yang diukur menggunakan oval *region of interest* (ROI) dengan memilih bagian aksial yang infark digambarkan secara akurat dan 3 *region of interest* (ROI) ditempatkan di dalam infark untuk menentukan *mean* dengan lebih baik pada CT scan kepala yang dilakukan dalam 24 jam pertama rawat inap.
- HU untuk infark akut >19.13 HU
- infark sub-akut $9.55-19.13$ HU
- infark kronis <9.55 HU
Skala ukur : nominal
6. Jumlah lesi serebral adalah Jumlah lesi hipodens yang memiliki HU yang sama (rentang fase CT) pada struktur anatomi otak yang dilakukan CT-scan kepala dalam 24 jam pertama rawat inap diukur secara manual dan berdasarkan hasil baca radiologi rekam medis pasien yang tercatat pada

hasil pemeriksaan radiologi CT scan kepala non kontras. Lesi serebral mencakup stroke iskemik pada sirkulasi anterior dan posterior.

Dikategorikan sebagai

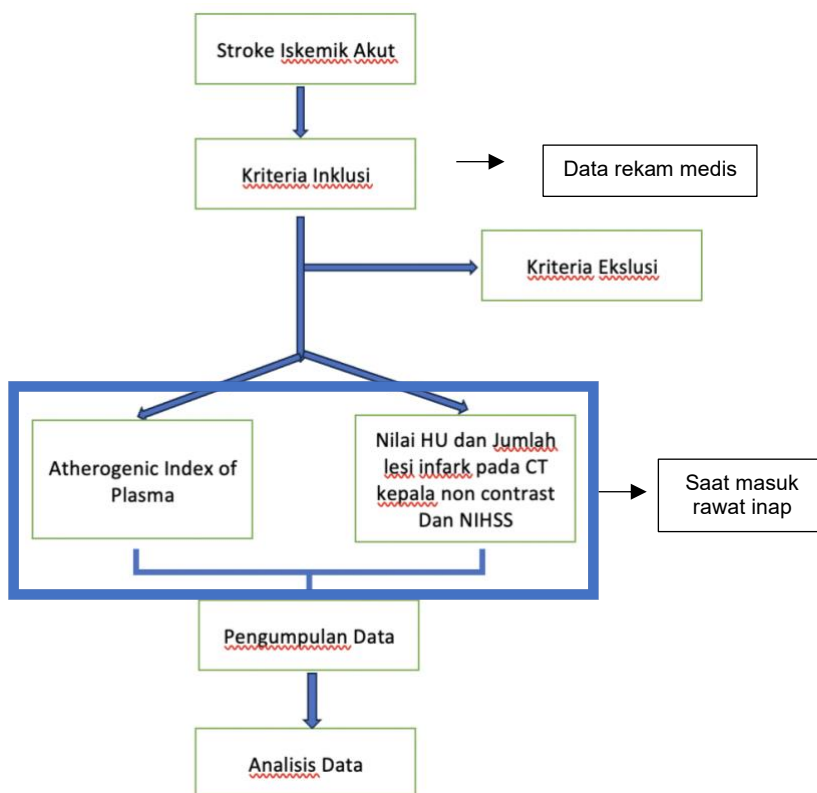
- 1 buah lesi
- >1 buah lesi (*multiple lesion*)

Skala ukur : ordinal

7. *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) adalah instrumen yang digunakan untuk menilai severitas atau kehilangan fungsi akibat defisit neurologis yang terjadi saat serangan stroke iskemik. NIHSS diukur pada onset admisi antara hari ke 1- 7.
skala : Ordinal
 1. Ringan (<5)
 2. Sedang (6-14)
 3. Berat (15-24)
 4. Sangat Berat (≥ 25)
8. Stroke Hiperakut adalah adanya gambaran pada Ct scan berupa hiperdens arteri, hilangnya batas antara *grey matter* dan *white matter*, hipodensitas yang halus, edema serebral awal yang terjadi kurang dari 6 jam. Skala ukur: nominal, 1. Ya; 2. Tidak
9. Umur adalah umur pasien berdasarkan tanda pengenal, seperti KTP yang tercatat pada rekam medis. Skala ukur : kategorikal interval, 1. 18-25 tahun; 2. 26-35 tahun; 3. 36-45 tahun; 4. 46-55 tahun; 5. 56-65 tahun; 6. >65 tahun
10. Jenis kelamin adalah jenis kelamin berdasarkan KTP yang tercatat rekam medis. Skala ukur : Nominal, 1. laki-laki; 2. perempuan.
11. Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan pasien yang terdiagnosis Penyakit ginjal kronis (PGK) pada rekam medis atau memiliki hasil pemeriksaan glomerular filtration rate/Creatinine Clearance < 60 ml/menit/1,73m² berdasarkan pemeriksaan laboratorium atau rumus Cockcroft Gault. Skala ukur : nominal, 1. Ya; 2. Tidak
12. Keganasan didefinisikan apabila pasien yang memiliki riwayat neoplasma pada satu atau lebih organ/sistem organ berdasarkan diagnosis pada rekam medis. Skala ukur : nominal, 1. Ya; 2. Tidak
13. Penyakit infeksi didefinisikan penyakit infeksi saluran nafas, infeksi saluran kemih, infeksi saluran pencernaan, infeksi sistem saraf, atau infeksi di tempat lain berdasarkan diagnosis pada rekam medis. Skala ukur : nominal, 1. Ya; 2. Tidak
14. Penyakit autoimun didefinisikan penyakit Systemic Lupus Erythematosus, Myasthenia Gravis, Rheumatoid arthritis, multiple sklerosis, psoriasis, Graves Disease atau penyakit autoimun lain berdasarkan diagnosis pada rekam medis. Skala ukur : nominal, 1. Ya; 2. Tidak

15. Penyakit Diabetes Melitus adalah penyakit yang terdiagnosis diabetes melitus dengan nilai HbA1c > 6 atau memiliki riwayat DM pada rekam medis. Skala ukur : nominal, 1. Ya; 2. Tidak

2.8 Alur Penelitian



Gambar 11. Alur Penelitian

2.9 Cara Kerja Penelitian

1. Mengidentifikasi pasien stroke iskemik akut yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tercatat dalam rekam medis.
2. Seluruh pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi (onset 6 jam-7 hari) dan kriteria eksklusi dimasukkan datanya dalam penelitian
3. Melakukan penilaian *Atherogenic Index of Plasma* yang terdapat di rekam medis, yang diperiksa di laboratorium dalam 24 jam pertama rawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo
4. Melakukan penilaian derajat keparahan stroke menggunakan skor NIHSS yang terdapat di rekam medis, yang diperiksa awal masuk dalam 24 jam pertama rawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

5. Dilakukan penilaian HU dan jumlah lesi infark pada CT scan non kontras pada pasien yang telah di nilai *Atherogenic Indeks of Plasma*.
6. Semua data yang diperoleh dicatat, kemudian di analisis.
7. Data kemudian disajikan dalam bentuk tabel/gambar disertai narasi tentang tabel/gambar terkait.

2.10 Rencana Analisis Data

Data yang diperoleh diolah melalui analisis statistik dengan menggunakan metode hipotesis korelatif Spearman karena sebaran data tidak normal. Uji normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov (>50). Analisis data menggunakan program SPSS versi 26.0 untuk menilai hubungan variabel tersebut dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Untuk menentukan cut off AIP, dilakukan analisis kurva receiver operating characteristic (ROC).

2.11 Izin Studi dan Kelayakan Etik

Penelitian ini telah disetujui komisi etik penelitian biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dengan nomor 544/UN4.6.4.5.31/PP36/2025.