

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke atau kejadian serebrovaskuler adalah kondisi medis darurat yang ditandai dengan gangguan akut pada perfusi atau vaskularisasi otak. Stroke dapat dikategorikan menjadi dua jenis yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Kedua jenis stroke tersebut memiliki faktor risiko dan presentasi klinis yang tumpang tindih namun pendekatan manajemennya berbeda secara substansial. Stroke iskemik terjadi ketika terdapat sumbatan pada pembuluh darah otak sehingga suplai darah ke jaringan otak berkurang. Stroke hemoragik diakibatkan oleh pecahnya pembuluh darah otak sehingga menyebabkan ekstrasvasasi darah ke dalam rongga intrakranial. Stroke hemoragik dibagi menjadi perdarahan intraserebral dan perdarahan subaraknoid. Penyebab utama stroke yaitu hipertensi dan penyebab tersering pada populasi yang lebih muda yaitu gangguan pembekuan darah, diseksi karotis, dan penyalahgunaan narkoba (Tadi dan Lui, 2023; Khaku dan Tadi, 2023).

Stroke menempati urutan kedua sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia dan merupakan kontributor utama kecacatan pada orang dewasa di seluruh dunia sehingga menimbulkan beban ekonomi yang signifikan. Oleh karena itu, sangat penting untuk mendiagnosis stroke secara dini dan memberikan penanganan dengan cepat untuk mencegah atau meminimalkan morbiditas dan mortalitas. Diagnosis yang cepat diikuti dengan penanganan yang tepat perlu dilakukan oleh tim interprofesional dan multidisiplin untuk meningkatkan hasil klinis yang lebih baik kepada pasien stroke akut selama perjalanan pemulihan dan rehabilitasi (Tadi dan Lui, 2023; Khaku dan Tadi, 2023).

Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2024, 15 juta orang menderita stroke di seluruh dunia setiap tahunnya. Dari jumlah tersebut, 5 juta di antaranya meninggal dunia dan 5 juta lainnya mengalami kecacatan permanen. Stroke iskemik menyumbang sekitar 62% dari semua stroke, diikuti oleh stroke intraserebral sebesar 28% dan perdarahan subarknoid sebesar 10%. Karena stroke iskemik lebih banyak terjadi, stroke hemoragik mengakibatkan



lebih banyak kematian dan kecacatan. Pria berisiko lebih tinggi terkena stroke dibandingkan wanita. Pria kulit putih memiliki insiden stroke sekitar 62,8 per 100.000 orang dengan kematian 26,3% kasus sedangkan wanita memiliki insiden stroke sekitar 59 per 100.000 orang dengan tingkat kematian 39,2% (Tadi dan Lui, 2023; Jauch et al., 2024).

Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2018, terjadi penurunan prevalensi stroke di Indonesia, dari 12,1 per 1000 penduduk pada tahun 2013, turun menjadi 10,9 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Meskipun terdapat penurunan, nilai ini masih menggambarkan tingginya mortalitas stroke. Prevalensi stroke yang terus meningkat dapat mengancam perekonomian negara karena biaya untuk pengobatan stroke cukup besar. Serangan stroke lebih banyak dipicu karena hipertensi, diabetes melitus, dan obesitas (Sirait, 2022; Balgis et al., 2022).

Biomarker neuron adalah zat yang ditemukan dalam jaringan saraf dan dilepaskan ke dalam aliran darah setelah cedera saraf atau lebih tepatnya setelah gangguan pada sawar darah otak. Kadar biomarker tersebut berkorelasi dengan jenis dan tingkat kerusakan saraf sehingga memungkinkan untuk menjadi biomarker diagnostik dan memungkinkan pemberian terapi terbaik sedini mungkin untuk pasien. Beberapa protein neuron telah dipelajari sebagai biomarker neuron dan biomarker tersebut memiliki arti penting untuk diagnosis stroke tetapi belum ada konsensus yang disepakati mengenai penggunaannya dalam aplikasi klinis. Beberapa penelitian menyatakan bahwa biomarker tersebut memiliki kekhususan untuk stroke iskemik dan stroke hemoragik (Stanca et al., 2015).

Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) merupakan kandidat biomarker yang lebih spesifik untuk kejadian stroke hemoragik sedangkan *anti N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor antibody* lebih spesifik untuk kejadian stroke iskemik. Namun demikian, tidak ada biomarker yang cukup sensitif dan spesifik untuk pengambilan keputusan klinis. *Glial fibrillary acidic protein* diteliti sebagai biomarker untuk stroke hemoragik dan ditemukan bahwa GFAP dilepaskan dengan cepat pada stroke hemoragik akut yang kadarnya berkorelasi dengan ukuran hematoma sedangkan



n GFAP yang lebih lama ditemukan pada kasus stroke iskemik. *Cut-off* sebesar 0,29 µg/L memberikan sensitivitas 84,2% dan spesifisitas 96,3% membedakan stroke hemoragik dan stroke iskemik. *Anti NMDA receptor* meningkat setelah stroke dan dapat membedakan pasien stroke iskemik

dengan kelompok kontrol 3 jam setelah timbulnya gejala dengan sensitivitas 97% dan spesifisitas 98%. Terdapat kesepakatan oleh ahli neurologi bahwa satu biomarker tidak dapat memberikan informasi yang cukup sehingga harus digunakan panel biomarker (Stanca et al., 2015; Dagonnier et al., 2021).

Penelitian Amalia menunjukkan bahwa kadar GFAP serum yang tinggi memiliki korelasi positif dengan luasnya kerusakan otak dan derajat defisit neurologis yang diukur berdasarkan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Penelitian Kalev-Zylinska et al. menunjukkan bahwa pasien dengan kadar *anti NMDA receptor antibody* serum yang lebih tinggi cenderung memiliki defisit klinis yang lebih besar pada saat masuk rumah sakit yang didefinisikan dengan skor NIHSS yang lebih tinggi (Amalia, 2021; Kalev-Zylinska et al., 2013).

Pencitraan otak menjadi diagnostik standar untuk membedakan antara stroke hemoragik dan stroke iskemik hingga saat ini. Pencitraan otak mengharuskan pasien dibawa ke rumah sakit yang dilengkapi dengan *computed tomography* (CT) scan yang akhirnya memperpanjang waktu pengobatan. Dengan demikian, tes biomarker yang cepat dapat membedakan antara pasien dengan stroke iskemik dan stroke hemoragik menjadi berharga dan akan mengarahkan pengembangan pemeriksaan *point-of-care* yang tepat dan akurat di masa depan (Luger et al., 2017).

Penelitian terkait kadar GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum pada subjek stroke iskemik dan stroke hemoragik masih jarang dilakukan di Indonesia termasuk di Kota Makassar sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana kadar GFAP serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik?
2. Bagaimana kadar *anti NMDA receptor antibody* serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik?
4. Apakah kadar GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum dapat dijadikan biomarker prognostik pada stroke iskemik dan stroke hemoragik dan menggunakan skor NIHSS?



1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini yaitu diketahuinya perbedaan kadar GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketahuinya kadar GFAP serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik.
- b. Diketahuinya kadar *anti NMDA receptor antibody* serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik.
- c. Diketahuinya perbedaan kadar GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik.
- d. Diketahuinya potensi kadar GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum sebagai biomarker prognostik pada stroke iskemik dan stroke hemoragik dengan menggunakan skor NIHSS.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan kadar GFAP serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik.
2. Terdapat perbedaan kadar *anti NMDA receptor antibody* serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik.
3. Kadar GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum dapat dijadikan sebagai biomarker prognostik pada stroke iskemik dan stroke hemoragik dengan menggunakan skor NIHSS.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Pengembangan Ilmu

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan tentang GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik.



2. Aplikasi Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum sebagai biomarker pada stroke iskemik dan stroke hemoragik sehingga dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi dalam menangani pasien.

3. Pengembangan Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk peneliti selanjutnya tentang GFAP dan *anti NMDA receptor antibody* serum pada stroke iskemik dan stroke hemoragik.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke

1. Definisi

Stroke adalah manifestasi klinis akut akibat disfungsi neurologis pada otak, medulla spinalis, dan retina, baik sebagian atau menyeluruh yang menetap selama ≥ 24 jam atau menimbulkan kematian akibat gangguan pembuluh darah. Stroke yang disebabkan oleh infark (dibuktikan melalui pemeriksaan radiologi, patologi, atau bukti lain yang menunjukkan iskemik otak, medulla spinalis, atau retina) disebut stroke iskemik. Stroke hemoragik dapat disebabkan oleh perdarahan intrakranial atau subaraknoid. Perdarahan intrakranial terjadi pada parenkim otak maupun ventrikel tanpa didahului trauma, sedangkan perdarahan subaraknoid terjadi di rongga subaraknoid (antara membran arakhnoid dan piamater) (Kemenkes RI, 2019).

2. Epidemiologi

Menurut Riset Kesehatan Dasar yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Indonesia di tahun 2018, terjadi penurunan prevalensi stroke di Indonesia, dari 12,1 per 1000 penduduk pada tahun 2013, turun menjadi 10,9 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Indonesia merupakan negara pemegang angka kejadian stroke terbanyak dibandingkan negara-negara lainnya di Asia. Berdasarkan kelompok umur, prevalensi tertinggi stroke berada pada golongan usia lebih dari 75 tahun (50,2%). Prevalensi terendah stroke berada pada golongan usia 15-24 tahun (0,6%). Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi tertinggi stroke terdapat pada pasien laki-laki (Sirait, 2022).

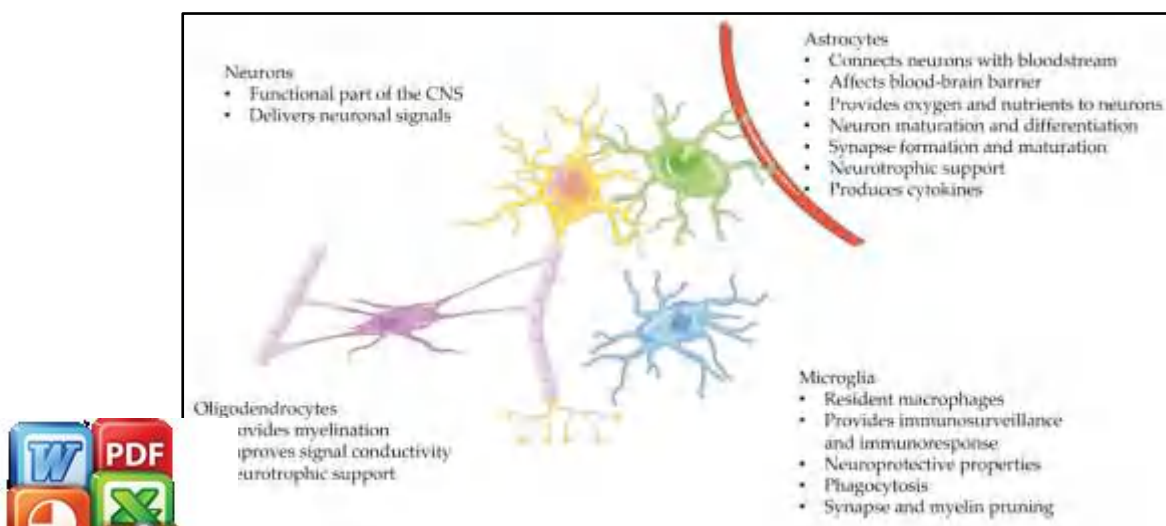
Menurut penelitian, dalam kurun waktu satu tahun, sekitar 37% pasien akan mengalami kematian dan 10% akan mengalami stroke berulang. Besar 51% yang selamat dari stroke, akan mengalami disabilitas dalam bulan sehari-harinya, dan 50% diantaranya mengalami gangguan fungsi motorik. Angka kematian yang disebabkan oleh stroke diprediksikan akan



terus meningkat dan menyentuh angka hampir delapan juta orang per tahun pada tahun 2030 (Sirait, 2022).

3. Anatomi Sistem Saraf

Sistem saraf terdiri dari sel saraf/neuron, sel penyangga/neuroglia (astrostit, oligodendrosit, mikroglia dan ependim) dan sinaps (Gambar 1). Neuron terdiri dari badan/ soma, axon hillock serta serabut saraf axon dan dendrit. Di dalam soma neuron terdapat organel-organel sel termasuk sitoskeleton, ribosom, mitokondria, retikulum endoplasmik dan nukleus. Pada akhiran axon/axon terminal terdapat gelembung vesikel yang berisi neurotransmitter tertentu (misalnya: glutamatergik, gabaergik, glisin, monoaminergik dopamin-serotonin-norepinefrin, asetilkolinergik) yang dengan bantuan neuropeptida/kotransmitter (misalnya: susbtansi p, kolesistokinin, somatostatin, endorfin, dinorfin) dapat membangkitkan reaksi listrik dan kimiawi sesuai modalitas saraf tersebut sehingga biasa disebut juga sebagai neuromodulator. Serabut saraf memiliki modalitas berupa daya eksitabilitas dan konduksi. Eksitabilitas berarti kemampuan untuk mengubah muatan listrik akibat perbedaan elektron di dalam dan di luar membran serabut saraf, melalui suatu proses listrik dan kimiawi karena adanya perbedaan muatan ion-ion intraseluler dan ekstraseluler. Daya konduksi berarti kemampuan untuk meneruskan aliran gelombang potensi akibat perubahan polaritas membran sel (Kalanjati, 2021; Albert, et al., 2021).



Gambar 1. Anatomi Sistem Saraf (Albert, et al., 2021)



4. Etiologi

a. Stroke Iskemik

Stroke iskemik menunjukkan heterogenitas yang signifikan, dengan banyak kelainan patologis yang terlibat. Sistem klasifikasi *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)* mengidentifikasi 3 penyebab utama stroke iskemik, yaitu penyakit pembuluh darah besar, penyakit pembuluh darah kecil (lakunar), dan kardioemboli (Gambar 2). Penyakit pembuluh darah besar meliputi kondisi seperti aterosklerosis, diseksi arteri, dan emboli. Ketika arteri besar mengalami oklusi trombotik atau emboli, sindrom spesifik dapat muncul akibat berkurangnya aliran darah ke daerah otak tertentu, yang berkorelasi dengan temuan pemeriksaan yang sesuai. Stroke lakunar sebagian besar disebabkan oleh penyakit pembuluh darah kecil, umumnya berhubungan dengan lipohyalinosis dan aterosklerosis. Lipohyalinosis merupakan penebalan hialin konsentris pada pembuluh darah otak kecil yang menyebabkan oklusi arteri kecil. Plak aterosklerotik pada arteri utama, khususnya yang melibatkan ostium cabang arteri kecil, juga dapat menyebabkan oklusi. Selain itu, mikroateroma memiliki potensi untuk mengobstruksi arteri. Kardioemboli sebagai penyebab stroke, dapat berasal dari berbagai sumber, seperti aritmia, penyakit katup jantung, katup jantung bioprostetik dan mekanik, dan kardiomiopati. Stroke iskemik terutama dikaitkan dengan beberapa faktor risiko utama, seperti usia lanjut, hipertensi, diabetes mellitus, hiperlipidemia, merokok, aritmia, dan penyakit jantung (Tadi dan Lui, 2023; Hui et al., 2022).

b. Stroke Hemoragik

1) Perdarahan Intraserebral

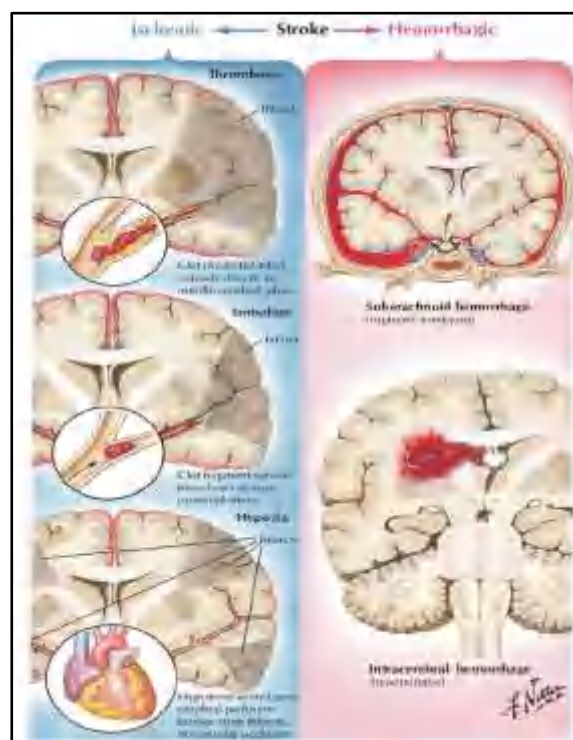
Perdarahan intraserebral merupakan stroke tersering kedua setelah stroke iskemik. Perdarahan intraserebral disebabkan oleh pecahnya arteri kecil, sering kali disebabkan oleh vaskulopati hipertensi, angiopati amiloid serebral, koagulopati, dan vaskulopati lainnya (Gambar 2). Vaskulopati hipertensi sebagian besar terkait dengan perdarahan intraserebral non-lobar (di daerah-daerah seperti ganglia basal, talamus, otak kecil, dan batang otak), sedangkan



angiopati amiloid serebral lebih sering dikaitkan dengan perdarahan intraserebral lobar. Beberapa faktor risiko yang berkontribusi pada perdarahan intrakranial, yaitu bertambahnya usia, hipertensi, angiopati amiloid serebral, merokok, konsumsi alkohol yang berlebihan, obat simpatomimetik, antikoagulan, dan obat antiplatelet (Tadi dan Lui, 2023; Unnithan et al., 2023).

2) Perdarahan Subaraknoid

Sekitar 5% dari semua stroke disebabkan oleh perdarahan subarknoid spontan akibat aneurisma yang pecah pada 85% pasien (Gambar 2). Penyebab lain perdarahan subarknoid spontan seperti penggunaan obat (amfetamin dan kokain), koagulopati, malformasi arteriovenosa yang pecah, dan pecahnya pembuluh darah akibat trombosis sinus venosus dural. Berbagai faktor risiko dikaitkan dengan perdarahan subarknoid, seperti merokok, hipertensi, konsumsi alkohol yang berlebihan, usia lanjut, dan riwayat keluarga dengan aneurisma intrakranial (Tadi dan Lui, 2023; Unnithan et al., 2023).



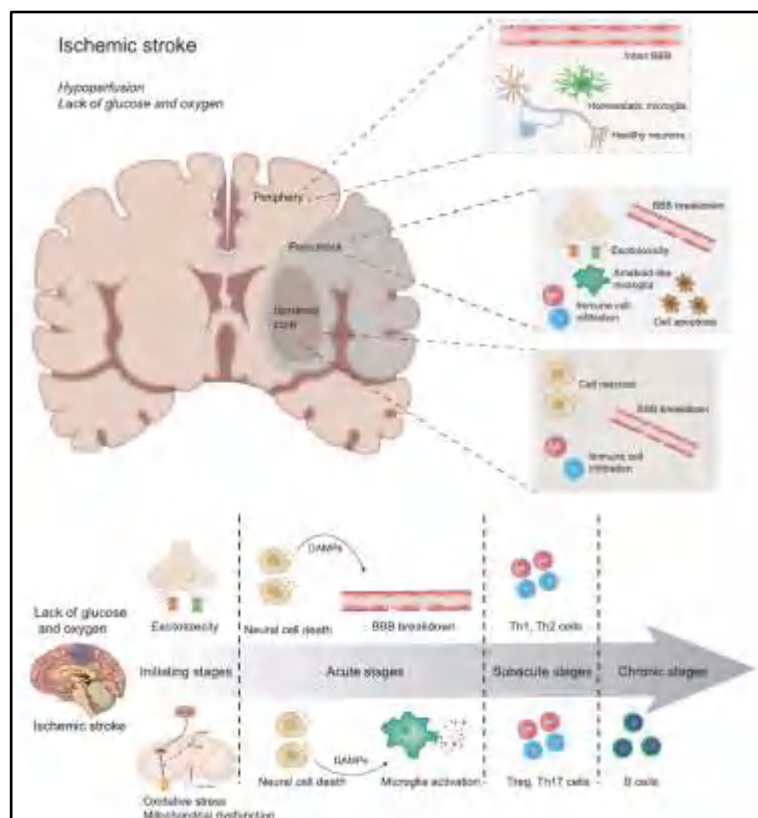
Gambar 2. Etiologi Stroke Iskemik dan Stroke Hemoragik (Budianto, et al., 2020)



5. Patofisiologi

a. Stroke Iskemik

Patofisiologi stroke iskemik dimulai dengan suplai darah yang tidak mencukupi ke area fokus jaringan otak. Dalam hitungan menit, inti jaringan di area yang terkena dampak ini mengalami kerusakan yang tidak dapat dipulihkan yang dikenal sebagai area infark. Jaringan di sekitarnya yang disebut sebagai penumbra, tidak mengalami kematian sel secara langsung dan memiliki potensi untuk pulih jika reperfusi dini tercapai. Kemajuan telah mengungkap patogenesis dan mekanisme stroke. Berbagai jalur pensinyalan diaktifkan pada kondisi patologis ini, seperti eksitotoksisitas seluler, disfungsi mitokondria, inflamasi neuron, gangguan sawar darah otak, dan proses kematian sel (Gambar 3) (Tadi dan Lui, 2023; Hui et al., 2022, Qin et al., 2022)

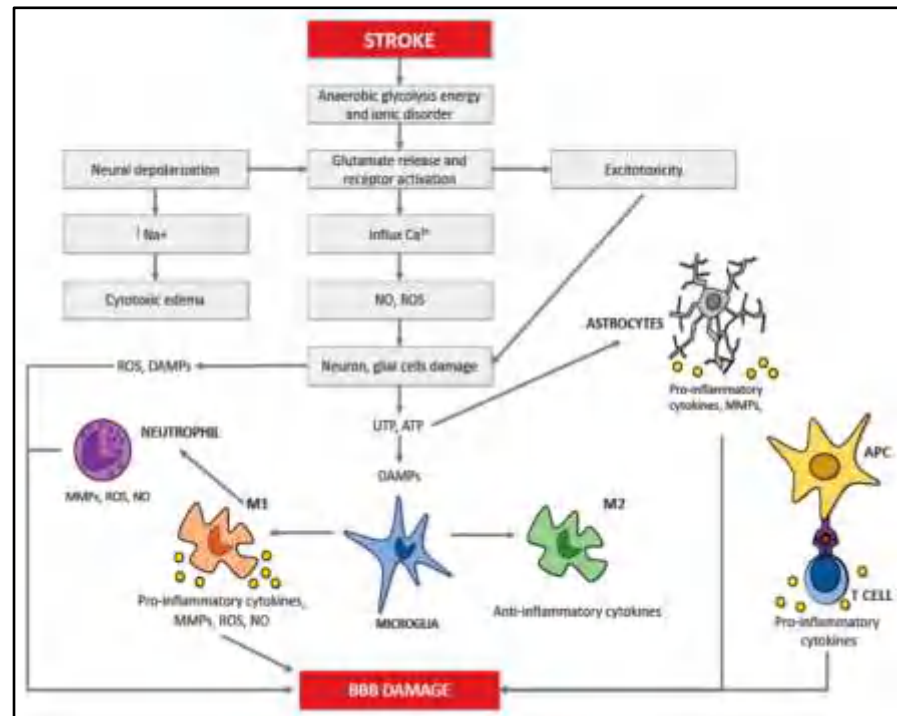


Gambar 3. Perubahan Temporal dan Spasial pada Stroke Iskemik (Qin et al., 2022)



Aliran darah otak yang berkurang menyebabkan kekurangan oksigen dan glukosa otak sehingga sintesis Adenosin Trifosfat (ATP) terganggu dan terjadi kekurangan energi. Gangguan energi menyebabkan disfungsi mitokondria. Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan ion, gangguan listrik, dan serangkaian perubahan yang berhubungan dengan iskemia. Ketidakseimbangan ion menyebabkan depolarisasi sel dan mendorong pelepasan glutamat. Glutamat yang berlebihan mengaktifkan reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDA) yang merangsang saluran $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. Influx Ca^{2+} mengganggu homeostasis ionik, mengakibatkan kelebihan Ca^{2+} di mitokondria dan sitosol. Perubahan ini meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan Nitrat Oksida (NO). Seiring waktu, kaskade patofisiologis menghancurkan membran sel, lisis sel, dan kematian sel melalui mekanisme seperti nekrosis atau apoptosis. Setelah stroke iskemik, mikroglia dengan cepat diaktifkan di daerah iskemik yang terkena dan meluas ke daerah penumbra. Aktivasinya mencapai puncak pada 48 hingga 72 jam setelah serangan stroke dan dapat bertahan selama beberapa minggu. Mikroglia yang teraktivasi menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti ROS, NO, interleukin- 1β , dan *tumor necrosis factor- α* . Mikroglia juga melepaskan sitokin anti inflamasi dan faktor neurotropik, seperti *brain-derived neurotrophic factor*, *glial cell-line-derived neurotrophic factor*, dan *basic fibroblast growth factor*. Kaskade iskemik yang dipicu oleh stroke akut pada ini akhirnya menyebabkan hilangnya neuron dan struktur pendukung. Hal ini berkontribusi pada gangguan sawar darah otak (Gambar 4) (Tadi dan Lui, 2023; Hui et al., 2022; Maida et al., 2020).





Gambar 4. Patofisiologi Stroke Iskemik (Maida et al., 2020)

b. Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik menimbulkan serangkaian kejadian yang menyebabkan cedera otak primer dan sekunder. Cedera otak primer diakibatkan oleh efek massa dan gangguan mekanis dari darah yang diekstravasasi, sedangkan cedera otak sekunder diakibatkan oleh efek biokimia dan metabolik toksik sebagai respon terhadap komponen darah yang diekstravasasi (Gambar 5) (Xu et al., 2022).

1) Cedera Otak Primer

Darah yang diekstravasasi memasuki parenkim otak atau/dan ruang subarakhnoid menyebabkan peningkatan Tekanan Intrakranial (TIK) dan kompresi arteri yang mengakibatkan iskemia intraserebral (Xu et al., 2022; Tadi dan Lui, 2023; Unnithan et al., 2023).

2) Cedera Otak Sekunder

a) Edema dan Gangguan Sawar Darah Otak

Edema peri hematoma, edema intra hematoma, dan edema global yang terjadi setelah perdarahan intraserebral dan



perdarahan sub arakhnoid dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk dan dapat menyebabkan cedera sekunder yang lebih parah. Komponen darah, seperti trombin, hemoglobin dan produk degradasinya, dapat menyebabkan edema otak melalui gangguan sawar darah otak dan efek toksik. Inflamasi neuron setelah stroke hemoragik menyebabkan edema vasogenik melalui gangguan sawar darah otak dan edema seluler melalui efek toksik pada sel. Cedera iskemik, disfungsi autoregulasi, dan bekuan darah juga berhubungan dengan edema otak setelah stroke hemoragik. Produk degradasi darah, faktor inflamasi, dan zat vasoaktif menyebabkan gangguan sawar darah otak setelah stroke hemoragik karena dapat menyebabkan kematian endotel (Xu et al., 2022; Tadi dan Lui, 2023; Unnithan et al., 2023).

b) Stres Oksidatif

Stres oksidatif mengacu pada produksi radikal bebas yang berlebihan, terutama ROS. Stres oksidatif pada stroke hemoragik diakibatkan oleh disfungsi mitokondria, produk penguraian sel darah (ion besi dan heme), infiltrasi dan aktivasi sel inflamasi, aktivasi peroksidase, dan gangguan sistem anti oksidatif. Produksi radikal bebas yang berlebihan setelah stroke hemoragik dikaitkan dengan kerusakan neuron, cedera otak, dan respon inflamasi (Xu et al., 2022).

c) Inflamasi

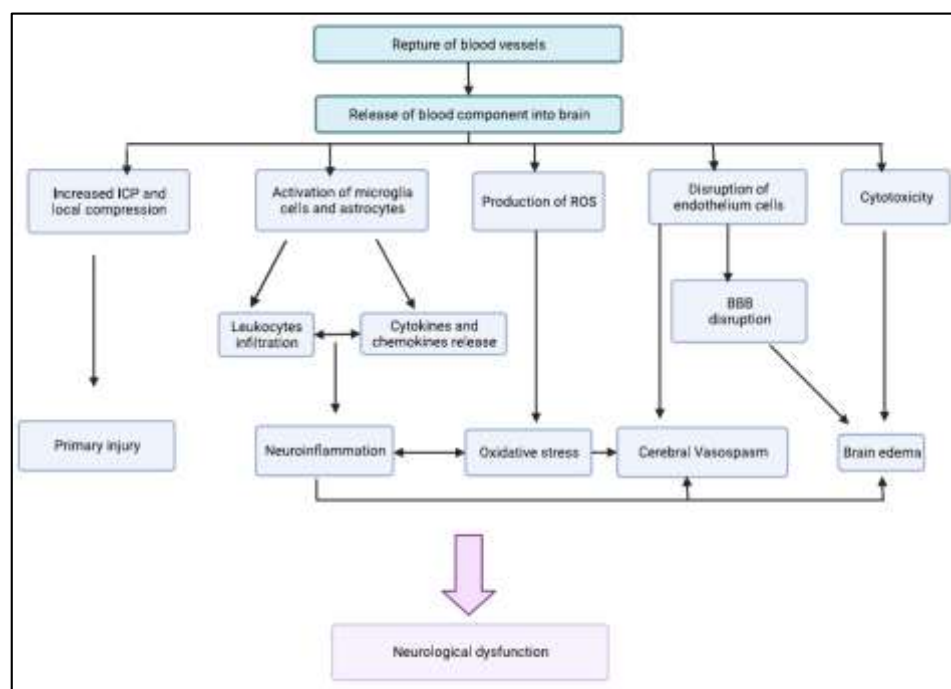
Produk degradasi eritrosit, produksi radikal bebas yang berlebihan, dan jalur sekunder akibat cedera endotel menyebabkan inflamasi setelah stroke hemoragik. Bukti substansial menunjukkan adanya inflamasi setelah stroke hemoragik, seperti aktivasi sel mikroglia dan perekrutan sel inflamasi lainnya, seperti neutrofil dan makrofag. Peningkatan mediator inflamasi, seperti *tumor necrosis factor*, molekul adhesi, dan matriks metaloproteinase, juga ditemukan setelah stroke hemoragik. Respon inflamasi menyebabkan cedera terkait



inflamasi, seperti gangguan sawar darah otak, edema, kematian sel, dan vasospasme (Xu et al., 2022).

d) Vasospasme Otak

Vasospasme serebral dimulai pada hari ketiga setelah perdarahan subarkhoid, mencapai puncaknya pada hari ketujuh, dan berlangsung selama 2-3 minggu. Vasospasme serebral diakibatkan oleh ekspresi berlebih dari endotelin, inflamasi, produksi ROS yang berlebihan, dan apoptosis sel endotel setelah perdarahan subarkhoid (Xu et al., 2022).



Gambar 5. Patofisiologi Stroke Hemoragik (Xu et al., 2022)

6. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang paling sering dari stroke yaitu : (Budianto, et al., 2020)

- a. Onset mendadak hemiparese, monoparese, atau (sangat jarang) quadriparese
- Defisit hemisensorik
- Defisit lapang pandang monokular atau binokular
- Diplopia



- e. Disartria
- f. Kelemahan otot wajah unilateral
- g. Ataksia
- h. Vertigo (sangat jarang muncul sebagai gejala tunggal)
- i. Nystagmus
- j. Afasia
- k. Penurunan kesadaran mendadak

Meskipun tanda-gejala diatas dapat terjadi sebagai gejala tunggal, namun lebih sering terjadi sebagai kombinasi. Tidak ada manifestasi klinis yang khas untuk membedakan stroke iskemik dengan stroke hemoragik, namun karena efek *space-occupying lesion* yang akut dari stroke hemoragik, pada stroke hemoragik sering ditemukan gejala mual, muntah, nyeri kepala dan penurunan kesadaran (Budianto, et al., 2020).

7. *National Institutes of Health Stroke Scale*

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) adalah alat skoring yang berguna untuk kuantifikasi gangguan neurologis. Skor NIHSS sangat berhubungan erat dengan prognosis dan dapat membantu identifikasi pada pasien yang berpotensi diterapi reperfusi maupun berisiko tinggi mengalami komplikasi stroke. Skoring NIHSS sangat mudah untuk dilakukan dan berfokus pada 6 area utama dalam pemeriksaan neurologis, yaitu tingkat kesadaran, fungsi visus, fungsi motorik, fungsi sensorik, fungsi serebellum, dan bahasa (Tabel 1) (Budianto, et al., 2020).

Tabel 1. *National Institutes of Health Stroke Scale*

No.	Kategori	Skala
1a	Tingkat kesadaran	0 : Komposmentis 1 : Somnolen, dapat berespon terhadap stimulasi suara 2 : Stupor, dapat berespon terhadap stimulasi nyeri 3 : Koma, tidak ada respon
1b	Menjawab pertanyaan (bulan, usia)	0 : Benar semua 1 : Benar, terdapat disartria 2 : Salah semua, terdapat afasia, stupor, koma
	Mengikuti perintah (buka tutup mata, mengepalkan)	0 : Mampu melakukan semua perintah 1 : Melakukan 1 perintah 2 : Tidak mampu melakukan perintah



	dan meregangkan telapak tangan non-parese)	
2	Gaze: Gerakan mata konjugat (<i>conjugate eye movement</i>) mengikuti gerakan jari tangan pemeriksa	0 : Normal 1 : Parese gaze parsial pada 1 atau 2 mata, terdapat abnormal gaze namun tidak ditemukan <i>forced deviation</i> atau parese gaze total 2 : <i>Forced deviation</i> , atau parese gaze total dan tidak dapat diatasi dengan manuver okulosefalik atau <i>doll's eye</i>
3	Visus: Lapang pandang melalui tes konfontrasi	0 : Tidak ada defisit lapang pandang 1 : Hemianopia parsial 2 : Hemianopia komplit 3 : Hemianopia bilateral atau homonim
4	Parese wajah: angkat alis, unjuk gigi, dan memejamkan mata dengan rapat	0 : Normal 1 : Parese minor (sulkus nasolabial rata, asimetri saat senyum) 2 : Parese parsial (parese total atau hampir total pada wajah bagian bawah) 3 : Parese total unilateral atau bilateral (tidak ada gerakan pada sisi bawah dan atas wajah)
5	Motorik ekstremitas superior: dekstra dan sinistra	0 : Tidak ada <i>drift</i> , lengan dapat diangkat 90°, selama minimal 10 detik penuh 1 : <i>Drift</i> , lengan dapat diangkat 90° namun turun sebelum 10 detik, atau terangkat tidak penuh 90° tanpa mengenai tempat tidur 2 : Ada upaya melawan gravitasi, lengan tidak dapat diangkat atau dipertahankan dalam posisi 90°, jatuh mengenai tempat tidur 3 : Tidak ada upaya melawan gravitasi, tidak mampu mengangkat sama sekali, hanya gerakan menggeser (<i>flicker or trace of contraction</i>) 4 : Tidak ada gerakan sama sekali
6	Motorik ekstremitas inferior: dekstra dan sinistra	0 : Tidak ada <i>drift</i> , lengan dapat diangkat 90°, selama minimal 10 detik penuh 1 : <i>Drift</i> , lengan dapat diangkat 90° namun turun sebelum 10 detik, atau terangkat tidak penuh 90° tanpa mengenai tempat tidur 2 : Ada upaya melawan gravitasi, lengan tidak dapat diangkat atau dipertahankan dalam posisi 90°, jatuh mengenai tempat tidur 3 : Tidak ada upaya melawan gravitasi, tidak mampu mengangkat sama sekali, hanya gerakan menggeser (<i>flicker or trace of contraction</i>) 4 : Tidak ada gerakan sama sekali
	Ataksia ekstremitas	0 : Tidak ada ataksia



		1 : Ataksia pada satu ekstremitas 2 : Ataksia pada 2 atau lebih ekstremitas
8	Sensorik	0 : Normal 1 : Defisit sensorik ringan sedang, sensasi disentuh atau nyeri berkurang 2 : Defisit sensorik berat, tidak ada sensasi disentuh atau nyeri di wajah, lengan atau tungkai
9	Pengabaian dan Inatensi (<i>Extinction/Neglect</i>) – <i>Double simultaneous testing</i>	0 : Tidak ada <i>neglect</i> 1 : Tidak ada atensi pada salah satu modalitas stimulasi berikut: visual, taktil, auditori, spasial, atau inatensi personal 2 : Tidak ada atensi pada lebih dari satu modalitas stimulasi
10	Fungsi bahasa: menyebutkan nama benda, deskripsi benda	0 : Normal 1 : Afasia ringan-sedang, dapat berkomunikasi namun terbatas. Masih dapat mengenali benda namun kesulitan dalam memahami dan menghasilkan percakapan 2 : Afasia berat, seluruh komunikasi melalui ekspresi yang terfragmentasi, dikira-kira dan respon pasien tidak dapat dipahami 3 : Mutism, afasia global, tidak ada fungsi Bahasa yang terlihat
11	Disartria	0 : Normal 1 : Disartria ringan-sedang, pasien pelo setidaknya pada beberapa kata namun masih dapat dimengerti 2 : Disartria berat, bicara sangat pelo, namun tidak termasuk afasia

Sumber : Budianto, P. et al. (2021) 'Stroke Iskemik Akut: Dasar dan Klinis', Universitas Sebelas Maret, (January), pp. i–123.

Keterangan:

Skor < 5 : defisit neurologis ringan

Skor 6-14 : defisit neurologis sedang

Skor 15-24 : defisit neurologis berat

Skor ≥ 25 : defisit neurologis sangat berat

8. Pemeriksaan Penunjang



anyak kemajuan telah dicapai dalam tes diagnostik untuk mendukung diagnosis klinis stroke, tetapi tes ini tidak bertindak sebagai pengganti anamnesis dan pemeriksaan fisik. Beberapa pemeriksaan penunjang untuk stroke, meliputi : (Kemenkes RI, 2019)

a. Elektrokardiografi (EKG)

Pemeriksaan EKG untuk melihat adanya fibrilasi atrium.

b. Pencitraan Otak :

1) *Computed Tomography (CT) Scan*

Kriteria diagnostik pada pencitraan *CT scan* kepala pada stroke akut, yaitu :

- Infark : area hipodens fokal, pada kortikal, subkortikal, sustantia alba, grisea yang dalam, diikuti oleh teritorial vascular, distribusi 'watershed', adanya kontras antara substansia alba dan grisea yang kabur dan hilangnya sulkus atau pita insular.
- Perdarahan : adanya gambaran hiperdens pada sustansia alba atau grisea, dengan atau tanpa terkenanya permukaan kortikal (40-90 *Hounsfield units*). Ptekiel adalah titik hiperdens yang terletak secara acak dan iregular. Hematoma adalah gambaran hiperdens yang solid dan homogen.
- Gambaran hiperdens dari arteri intrakranial yang besar : memberi kesan adanya material embolik vaskular.
- Kalsifikasi : gambaran hiperdens dalam atau menempel pada dinding pembuluh darah (>120 *Hounsfield units*).

2) *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

Kriteria diagnostik infark pada MRI otak pada *stroke* akut, yaitu :

- Akut
 - (a) Adanya sinyal rendah (hipointens) pada T1 (terkadang sulit dilihat pada fase ini) dan adanya sinyal tinggi (hiperintens) pada densitas putaran.
 - (b) T2 *weighed* dan densitas proton- *weighted images* dimulai saat 8 jam setelah onset stroke dan harus mengikuti distribusi vaskular.
 - (c) Efek massa maksimal saat 24 jam, kadang dimulai 2 jam setelah onset stroke.
 - (d) Tidak ada perubahan sinyal pada parenkimal.



(e) Adanya enhancement saat diberikan kontras pada daerah territorial hiperakut infark saat 48 jam.

- Subakut (1 minggu atau lebih)

Adanya sinyal rendah pada T1 dan sinyal tinggi pada T2 *weighted* yang mengikuti distribusi vaskular. Revaskularisasi dan rusaknya sawar darah otak menyebabkan adanya *enhancement* pada parenkim otak dengan agen kontras.

- Infark lama (beberapa minggu sampai tahun)

Adanya sinyal rendah pada T1, sinyal tinggi pada T2. Efek massa hilang sampai 1 bulan. Hilangnya jaringan pada infark besar. *Enhancement* parenkimal hilang setelah beberapa bulan.

3) *Digital Subtraction Angiography* (DSA) Serebral

Digital subtraction angiography serebral tetap menjadi pemeriksaan baku emas untuk mendeteksi penyakit serebrovaskular, karena sensitivitas dan spesifitasnya melebihi uji non-invasif lainnya. DSA serebral diperlukan saat hasil tes lain tidak dapat memberikan petunjuk.

4) *Transcranial Doppler* (TCD)

Transcranial doppler berguna untuk diagnosis abnormalitas arteri serebral yang besar pada basis kranii (arteri karotis media, arteri serebri anterior, *carotid siphon*, arteri basilar, arteri vertebral) dan arteri oftalmika. Tetapi, sekitar 7-20% dari pasien stroke akut, terutama orang tua dan beberapa ras tertentu tidak mempunyai jendela akustik yang adekuat.

c. Pemeriksaan laboratorium

1) Hematologi rutin, dapat menunjukkan penyakit lain yang menyertai stroke dan memastikan tidak adanya trombositopenia ketika hendak mempertimbangkan terapi fibrinolitik.

2) Glukosa darah, membantu mengevaluasi faktor risiko stroke yaitu diabetes mellitus dan membantu mengeliminasi adanya hipoglikemia.

3) Profil lipid, membantu mengevaluasi faktor risiko stroke yaitu dislipidemia



- 4) Elektrolit, membantu mengevaluasi adanya gangguan elektrolit.
- 5) Pemeriksaan fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), dapat menunjukkan adanya penyakit ginjal yang menyertai stroke.
- 6) Pemeriksaan koagulasi, yaitu *prothrombin time* (PT), *activated partial thrombin time* (APTT), INR, fibrinogen, dan D-Dimer dapat memperlihatkan adanya koagulopati dan bermanfaat ketika hendak melakukan terapi fibrinolitik atau antikoagulan.
- 7) *C-reactive protein* (CRP), dapat menjadi indikator prognosis pasien stroke.

9. Kandidat Biomarker Stroke

Biomarker adalah zat terukur yang dapat digunakan secara objektif untuk membantu diagnosis penyakit dan mengevaluasi respon terhadap pengobatan. Peran biomarker neuron dalam diagnosis pasien stroke masih belum diketahui dengan baik. Terdeteksinya protein neuron dalam aliran darah menunjukkan dua kondisi, yaitu sumber dan cara terbentuknya (kematian neuron, disorganisasi matriks ekstraseluler dan peningkatan permeabilitas sawar darah otak). Stroke iskemik dan stroke hemoragik menyebabkan kematian neuron dan disfungsi sawar darah otak. Namun, terdapat sedikit perbedaan di antara keduanya, baik dalam cara menyebabkan kematian sel dan cara meningkatkan permeabilitas sawar darah otak, dan perbedaan itu dapat memberikan kesempatan untuk mendiagnosis banding keduanya (Stanca et al., 2015, Dagonnier et al., 2021; Huang et al., 2023).

Biomarker stroke berbasis darah dikaitkan dengan patomekanisme stroke, seperti aktivasi astrosit, eksitotoksitas, disfungsi endotel, neuroplastisitas, inflamasi, fibrinolisis, kelainan metabolisme, dan stres oksidatif. Biomarker stroke yang ideal memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi, dapat membedakan stroke hemoragik dan stroke iskemik, dapat memprediksi prognosis stroke, memfasilitasi stratifikasi terapi, dan dapat berperan dalam antauan terapi. Beberapa kandidat biomarker stroke dirangkum dalam tabel 2 (Dagonnier et al., 2021; Huang et al., 2023).



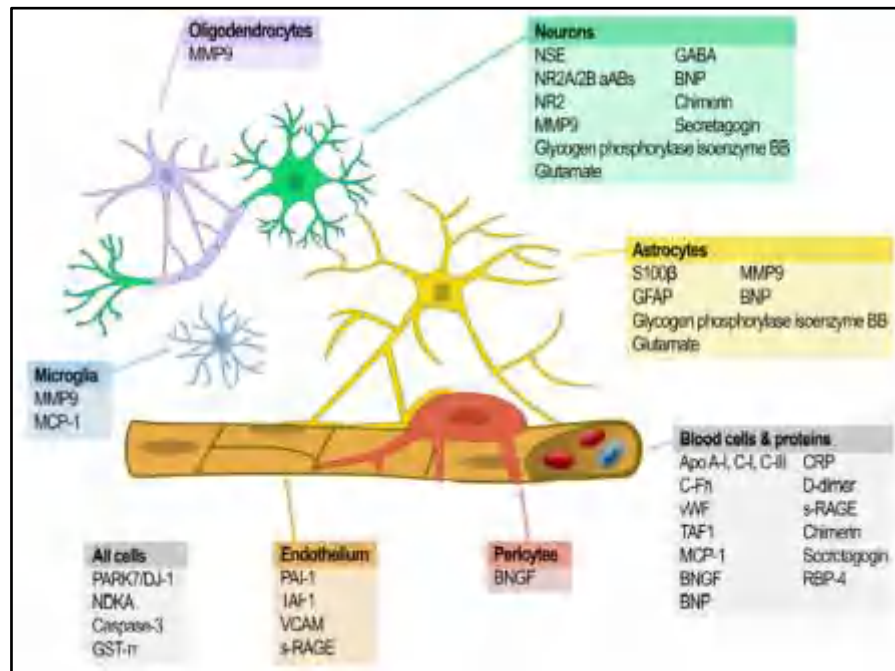
Tabel 2. Kandidat Biomarker Stroke

Mekanisme	Biomarker	Deskripsi
Eksitotoksitas	Glutamat	Neurotransmitter eksitasi yang paling banyak di SSP; dilepaskan dalam jumlah besar dari neuron dan astrosit; dan bertindak sebagai mediator penting degenerasi neuron karena kelebihan kalsium intraseluler selama stroke iskemik
	<i>Anti NMDA Receptor Antibody</i>	Antibodi terhadap reseptor <i>N-metil-D-aspartat</i> (NMDA)
Aktivasi Astrosit	S100B	Protein pengikat kalsium dari sel glial yang terganggu dan dilepaskan melalui sawar darah otak yang rusak
	RAGE	Molekul pengikat membran sel yang menginduksi produksi sitokin pro inflamasi di mikroglia dan stres oksidatif di neuron setelah stroke iskemik
	GFAP	Protein filamen intermediet dari kerangka astroglial; dilepaskan dari jaringan otak sebagai respon terhadap kerusakan struktural otak
Disfungsi Endotel	ICAM-1	Glikoprotein permukaan sel dan reseptor adhesi; diatur oleh sitokin proinflamasi lain yang terkait dengan kerusakan awal stroke iskemik
	vWF	Dilepaskan dari sel endotel; berperan penting dalam adhesi dan agregasi trombosit serta pembentukan trombus; meningkat pada pasien stroke iskemik
Inflamasi	MMP-9	Menyebabkan kerusakan endotel dan gangguan matriks plak; dilepaskan dari sel inflamasi yang teraktivasi
Lainnya	NSE	Enzim glikolitik neuronal; dilepaskan dari neuron yang rusak
	GABA	Neurotransmitter inhibitor yang paling banyak di SSP; melawan eksitotoksitas neuron dengan hiperpolarisasi potensial membran neuron dan menghambat transmisi glutamatergik



Referensi : Huang, Y. et al. (2023) 'Biomarkers and the outcomes of ischemic stroke', *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16(June), pp. 1–11. doi: 10.3389/fnmol.2023.1171101.

Sumber-sumber biomarker stroke di atas diilustrasikan pada Gambar 6 di bawah ini.



Gambar 6. Sumber-Sumber Kandidat Biomarker Stroke (Dagonnier et al., 2021)

10. Komplikasi

Komplikasi yang terjadi pada kasus stroke merupakan salah satu faktor prognosis penting terhadap morbiditas dan mortalitas. Estimasi frekuensi komplikasi berkisar 48-96% dan berhubungan dengan perburukan hasil akhir yang bermakna. Komplikasi medis yang sering terjadi yaitu infeksi traktus urinarus, pneumonia, trombosis vena, dan sepsis. Angka mortalitas dan morbiditas pasien stroke akut di rumah sakit berkisar antara 7,6-30% (Kemenkes RI, 2019).

2.2. Glial Fibrillary Acidic Protein

1. Fisiologi Glial Fibrillary Acidic Protein

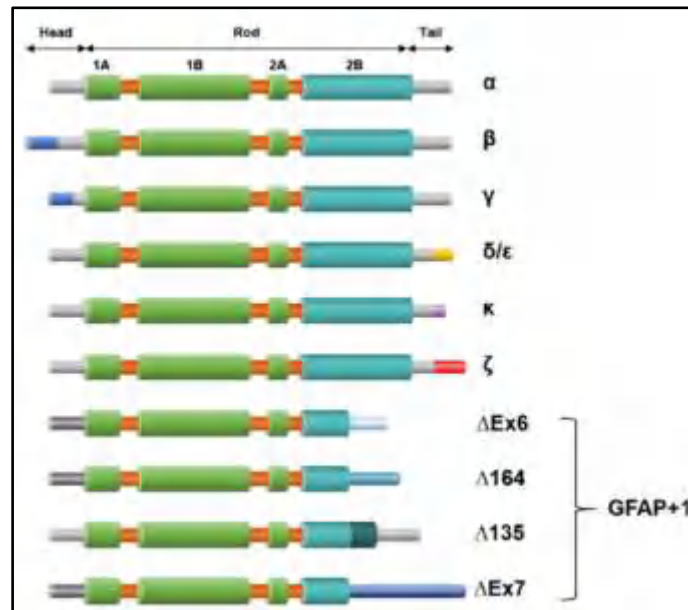
Glial fibrillary acidic protein merupakan protein filamen intermediet tipe III dengan panjang filamen 8-9 nm dan bertanggung jawab sebagai protein tur sitoskeletal utama pada astrosit matur di susunan saraf pusat (SSP), ditemukan oleh Dr. Lawrence F. Eng pada tahun 1969. Astrosit



merupakan sel glial utama pada SSP, yaitu sekitar 30-40%. *Glial fibrillary acidic protein* juga diekspresikan di sel Mueller retina, sel Schwann tidak bermielin di sistem saraf perifer dan di sel glia enterik, yang merupakan sistem saraf enterik. Gen protein GFAP terletak pada lengan panjang kromosom 17q21. Pada astrosit normal, GFAP diekspresikan sebagai protein monomer non solubel yang terdiri dari 432 asam amino dengan berat molekul 49,8-53 kiloDalton (kDa) (Amalia, 2021; Janigro et al., 2022; Huang et al., 2023).

Beberapa isoform GFAP telah diidentifikasi (Gambar 7). Tiga domain utama protein GFAP yaitu domain kepala, batang, dan ekor. Domain kepala diikuti oleh domain batang, yang terdiri dari empat kumparan α -heliks. Domain kepala N-terminal sangat penting untuk pembentukan filamen, domain batang berperan dalam pembentukan filamen dengan melingkar di antara polipeptida, dan domain ekor C-terminal penting untuk menstabilkan filamen intermediet. GFAP- α merupakan isoform yang paling banyak di otak dan sumsum tulang belakang tetapi juga ada di sistem saraf perifer. Isoform ini yang paling sering dideteksi dan dianalisis dalam literatur. GFAP- β terutama diekspresikan dalam sel Schwann tidak bermielin di sistem saraf perifer dan memiliki N-terminal alternatif. GFAP- γ terutama terletak di korpus kalosum dan juga memiliki N-terminal alternatif. GFAP- δ/ϵ secara khusus diekspresikan di zona subventrikuler dan berperan dalam memodulasi dinamika jaringan filamen intermediet. GFAP- κ dan GFAP- ζ juga memiliki C-terminal alternatif yang berbeda, yang dapat memodulasi sifat-sifat filamen intermediet. Empat isoform GFAP lainnya secara kolektif disebut GFAP +1, yang menunjukkan pembentukan isoform oleh pergeseran basa nukleotida tunggal. GFAP +1 ditemukan dalam sejumlah kecil astrosit pada pasien dengan penyakit Alzheimer, sindrom Down, dan epilepsi kronis, namun, implikasinya masih harus dijelaskan. Meskipun fungsi dari masing-masing isoform tersebut belum diketahui, isoform ini tampaknya berperan dalam memodulasi jaringan filamen intermediet dalam keadaan fisiologis dan patologis (Kim et al., 2022; Abdelhak et al., 2022).





Gambar 7. Isoform GFAP (Kim et al., 2022)

Glial fibrillary acidic protein memiliki banyak fungsi penting dalam SSP, yaitu GFAP penting untuk menjaga kekuatan mekanik astrosit dan mendukung neuron di sekitarnya. Selain itu, GFAP berpartisipasi dalam motilitas astrositik dan mitosis, mempertahankan integritas sawar darah-otak dan mielinisasi, melindungi neuron dari kelebihan neurotransmitter dan cedera, mengatur proses autofagi, dan meningkatkan plastisitas sinaptik. Pelepasan GFAP ke dalam aliran darah terjadi setelah kerusakan jaringan otak dan merupakan indikator gangguan sawar darah otak. Dengan demikian, GFAP darah menunjukkan banyak potensi sebagai biomarker kerusakan jaringan otak. (Kim et al., 2022; Hol dan Pekny, 2015; Janigro et al., 2022).

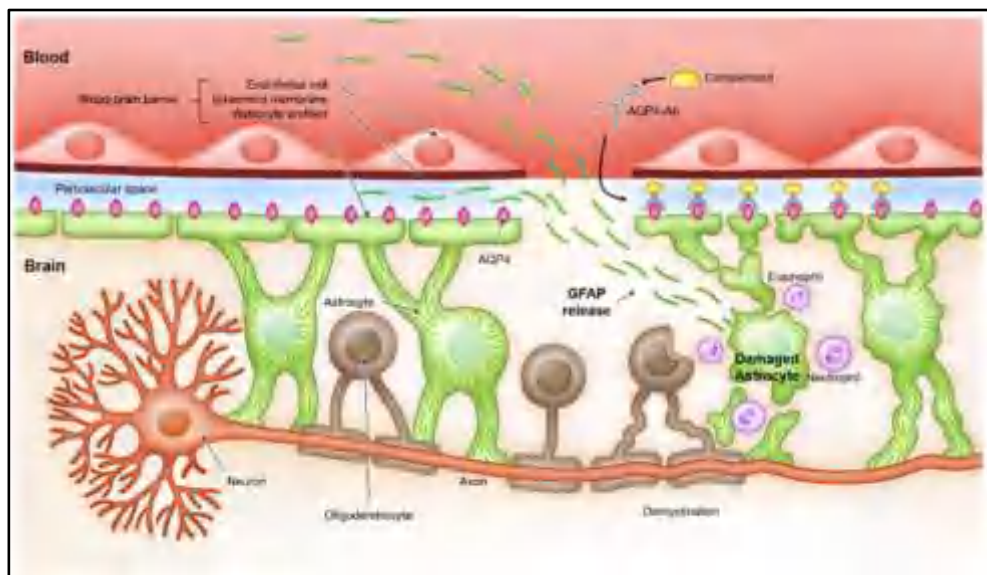
2. *Glial Fibrillary Acidic Protein* Pada Stroke

Stroke ditandai dengan episode iskemik yaitu terjadi hipoperfusi jaringan otak secara tiba-tiba yang memulai serangkaian peristiwa yang dikenal sebagai kaskade iskemik. Peristiwa ini termasuk kegagalan energi seluler, oksitotoksisitas, stres oksidatif, aktivasi enzimatik yang tidak menentu, cedera



ovaskuler dan kematian sel. Astrosit mengalami hipertrofi dan akan proliferasi beberapa jam setelah iskemia otak yang disebut sebagai astrogliosis. Astrogliosis berperan dalam proses regenerasi iskemia otak, dengan mekanisme peningkatan kadar faktor neurotopik, seperti *glial cell*

derived neurotrophic factors (GDNF) yang dapat mengurangi kematian sel neuron saat terjadi iskemia. Iskemia yang berkepanjangan menyebabkan kerusakan jaringan otak termasuk astrosit. Astrosit yang rusak menyebabkan pelepasan GFAP ke dalam cairan intersisial dan cairan serebrospinal, yang akhirnya masuk ke dalam aliran darah melalui gangguan sawar darah otak dan/atau efluks glimfatik (Gambar 8). Astrosit adalah sel-sel penyusun sawar darah otak, sehingga kerusakan sawar darah otak akan menyebabkan GFAP lebih mudah masuk dalam aliran darah dan dapat dideteksi dalam cairan serebrospinalis, serum dan plasma. Pada stroke iskemik terjadi gangguan permeabilitas sawar darah otak yang menyebabkan terjadinya edema otak yang berlangsung sampai 5 hari setelah onset stroke sehingga kadar GFAP masih dapat terdeteksi sampai hari kelima (Amalia, 2021; Stanca et al., 2015).



Gambar 8. Pelepasan GFAP Akibat Kerusakan Astrosit
(Kim et al., 2022)

Pada stroke hemoragik, GFAP dilepaskan dengan cepat dari sel-sel neuron ke dalam aliran darah akibat kerusakan glial yang disebabkan oleh hematoma. Sebaliknya, pada stroke iskemik, pelepasan GFAP tidak terjadi sebelum 6-12 jam setelah oklusi pembuluh darah, karena nekrosis dan disintegrasi seluler terjadi pada jam-jam pertama stroke iskemik. Studi multisenter prospektif nama *Biomarker for Rapid Diagnosis of Hemispheric Stroke I (BE FAST I)* diterbitkan pada tahun 2012 mendapatkan GFAP ditemukan pada ar 80% pasien dengan stroke hemoragik, sedangkan pada pasien stroke



iskemik, nilai GFAP di bawah nilai *cut-off* pada sekitar 97% kasus (Luger et al., 2017).

Glial fibrillary acidic protein merupakan kandidat terbaik hingga saat ini untuk membedakan stroke iskemik dan stroke hemoragik karena pelepasan GFAP yang lebih lama pada pasien dengan stroke iskemik, konsentrasi maksimum tercapai 2-4 hari setelah onset stroke. Dalam sebuah studi klinis multisenter terhadap 205 pasien (163 dengan stroke iskemik, 39 dengan stroke hemoragik, dan 3 dengan stroke mimikri), akurasi diagnostiknya tinggi untuk membedakan stroke hemoragik dari stroke iskemik dengan pemeriksaan GFAP pada sampel darah yang diperoleh 4,5 jam setelah timbulnya gejala. *Cut-off* kadar GFAP serum yaitu 2,9 ng/L dengan spesifisitas 96,3% dan sensitivitas 84,2% dalam membedakan stroke hemoragik, stroke iskemik, dan stroke mimikri. Kadar GFAP berhubungan dengan tingkat keparahan stroke, volume infark, volume perdarahan, dan lokasi stroke (Dagonnier et al., 2021; Jaeger et al., 2023).

Beberapa penelitian telah mengkonfirmasi potensi GFAP serum untuk membedakan stroke iskemik dan stroke hemoragik. Penelitian Xiong et al. menunjukkan bahwa konsentrasi GFAP dalam darah yang diambil dalam waktu 2-6 jam setelah gejala secara signifikan lebih tinggi pada stroke hemoragik (n = 43 pasien) daripada stroke iskemik (n = 65 pasien), dengan sensitivitas 86% dan spesifisitas 76,9%, menggunakan *cut-off* 0,7 ng/mL. Penelitian Ren et al. mereplikasi temuan ini menggunakan nilai *cut-off* GFAP serum 0,34 ng/mL dengan sensitivitas 61% dan spesifisitas 96% dalam rentang waktu 4,5 jam sejak timbulnya gejala. Sebuah studi selanjutnya mengukur kadar GFAP serum pada 46 pasien stroke hemoragik dan 146 pasien stroke iskemik melaporkan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 94,2% yang membedakan dua jenis stroke menggunakan nilai *cut-off* 0,03 g/L dalam waktu 6 jam setelah diagnosis. Namun demikian, pengukuran kadar GFAP serum bukan merupakan bagian dari rutinitas praktik klinis rutin. Hal ini terutama berhubungan dengan diferensiasi stroke mimikri karena GFAP juga

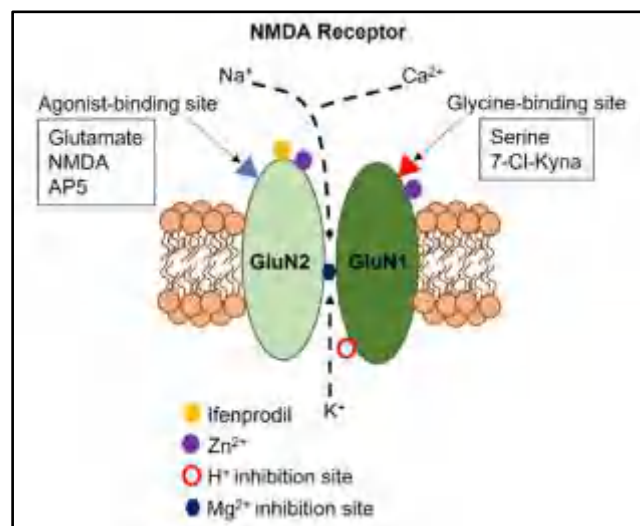
ditemukan pada pasien glioma/glioblastoma dan dianggap sebagai arker potensial untuk diagnosis cedera otak traumatis (Dagonnier et al.,).



2.3. Anti *N-Methyl-D-Aspartate* Receptor Antibody

1. Reseptor *N-Methyl-D-Aspartate*

Reseptor NMDA berbentuk heterotetramer yang terdiri dari dua subunit GluN1 dan dua subunit variabel GluN2 (GluN2A-2D) atau subunit GluN3 (GluN3A-3B) (Gambar 9). Reseptor NMDA diekspresikan pada berbagai sel-sel SSP seperti neuron, sel endotel, mikroglia, oligodendrosit, dan astrosit. Reseptor NMDA di SSP terutama terdistribusi di korteks prefrontal, hipokampus, amigdala, dan hipotalamus. Reseptor NMDA terlibat dalam serangkaian aktivitas saraf. Reseptor NMDA dapat mengatur kelangsungan hidup neuron dan perkembangan dendrit dan akson. Reseptor NMDA juga terlibat dalam transmisi dan plastisitas sinaptik, serta aktivitas saraf yang lebih tinggi seperti belajar, memori, dan emosi. Aktivitas reseptor NMDA yang berlebihan menyebabkan eksitotoksitas dan mendorong kematian sel. Glutamat dan glisin (atau d-serin) merupakan agonis reseptor NMDA. Reseptor NMDA juga dapat diblokir oleh magnesium (Young, 2020; Gong et al., 2023; Soda et al., 2023).



Gambar 9. Struktur Reseptor NMDA (Soda et al., 2023)



Reseptor NMDA merupakan reseptor glutamat ionotropik berupa an ion ligan yang memungkinkan masuknya ion secara cepat sebagai on terhadap glutamat. Reseptor ini memiliki tempat pengikatan glutamat aseluler dan saluran ion transmembran. Dua subtype utama dari reseptor

glutamat ionotropik yaitu Reseptor NMDA dan reseptor AMPA (*α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid*). Dalam keadaan istirahat, pori-pori saluran reseptor NMDA tertutup oleh Mg^{2+} . Ketika glutamat dilepaskan dari pra sinaptik, reseptor AMPA yang diaktifkan menyebabkan depolarisasi parsial pada membran pasca sinaptik yang cukup untuk menghilangkan blok Mg^{2+} dari reseptor NMDA. Setelah reseptor NMDA diaktifkan, ion Na^+ dan Ca^{2+} masuk ke dalam sel. Masuknya Ca^{2+} melalui reseptor NMDA tidak hanya penting untuk proses fisiologis normal dalam neuron, tetapi juga memainkan peran utama dalam eksitotoksitas yang menyebabkan dimulainya kematian sel iskemik. Eksitotoksitas merupakan mekanisme kematian sel iskemik yang paling banyak dipelajari secara intensif (Wu dan Tymianski, 2018).

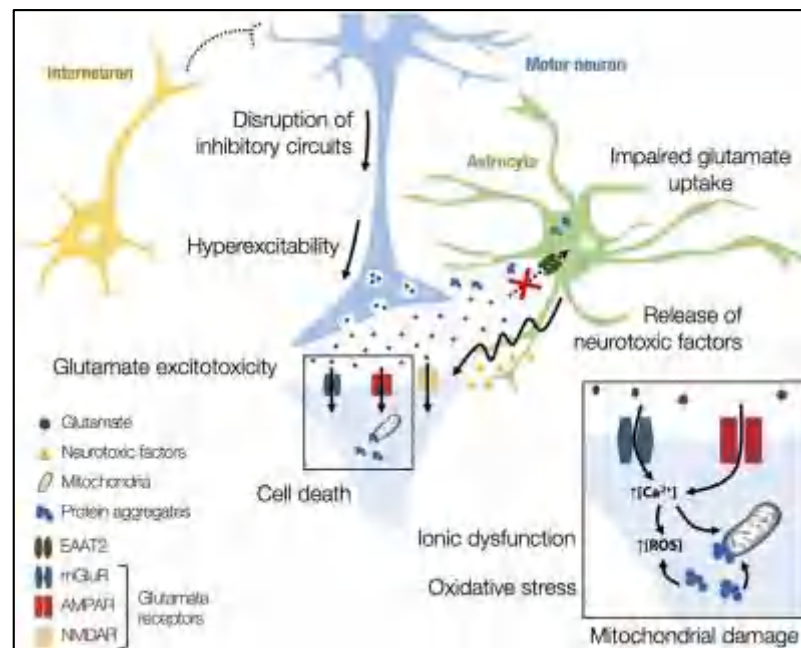
2. *Anti N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibody Pada Stroke*

Anti N-methyl-D-aspartate receptor antibody pertama kali dideskripsikan oleh Dalmau et al. pada tahun 2007 dalam konteks ensefalitis autoimun. Setelah itu, antibodi ini sering diteliti pada serum individu yang sehat dan sakit. Kritik untuk potensi penggunaan *anti NMDA receptor antibody* untuk diagnosis stroke muncul karena juga telah terdeteksi pada pasien dengan hipertensi, aterosklerosis, epilepsi, lupus eritematosus sistemik, penyakit Parkinson, dan ensefalitis autoimun (Sperber et al., 2019; Dagonnier et al., 2021).

Aliran darah otak yang berkurang setelah kejadian stroke menyebabkan berkurangnya oksigen dan nutrisi yang dibutuhkan oleh neuron untuk mempertahankan homeostasis ionik. Gradien ionik yang terganggu mendepolarisasi sel dan memicu pelepasan neurotransmitter eksitasi, yaitu glutamat ke dalam ruang sinaptik. Pada saat yang sama, kekurangan energi juga merusak fungsi transporter pengambilan kembali sehingga tidak dapat membersihkan kelebihan glutamat. Hal ini menghasilkan akumulasi glutamat eksitasi di dalam ruang ekstraseluler dan mengakibatkan aktivasi berlebihan reseptor glutamat pada neuron pasca sinaptik. Istilah eksitotoksitas menggambarkan proses kelebihan jumlah neurotransmitter glutamat yang mengaktifkan reseptor NMDA secara berlebihan. Hal ini menyebabkan peningkatan kalsium di dalam neuron. Kelebihan kalsium memicu berbagai sinyal kematian sel, pembentukan ROS, dan kerusakan mitokondria, mengakibatkan nekrosis atau apoptosis sel. Hal ini dianggap sebagai



salah satu mekanisme patogenik utama yang mendasari cedera otak iskemik (Gambar 10) (Wu dan Tymianski, 2018; Armada-Moreira et al., 2020).



Gambar 10. Eksitotoksisitas (Armada-Moreira et al., 2020)

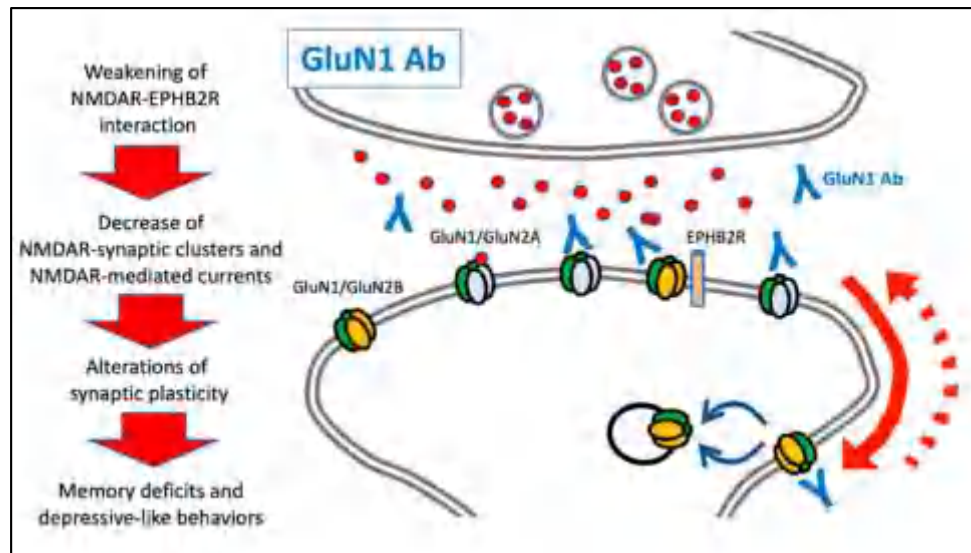
Sawar darah otak yang rusak pada stroke memfasilitasi paparan antigen neuronal terhadap sistem imun perifer yang menyebabkan terbentuknya antibodi terhadap protein neuron, antigen imunogenik seperti reseptor NMDA. Selama iskemia otak, kadar glutamat ekstraseluler yang tinggi menyebabkan aktivasi reseptor NMDA yang berlebihan. Regulasi umpan balik dari aktivitas reseptor NMDA yang berlebihan menyebabkan kerusakan proteolitik dari reseptor NMDA oleh enzim yang terlibat dalam koagulasi dan fibrinolisis (trombin, plasmin, *tissue plasminogen activator* [tPA]). Kerusakan proteolitik reseptor NMDA menyebabkan berkurangnya aktivitas reseptor NMDA. Peptida reseptor NMDA yang sudah dihancurkan ditemukan bersirkulasi dalam pembuluh darah perifer pasien stroke. Ketika dilepaskan ke pembuluh darah perifer, peptida reseptor NMDA memicu pembentukan autoantibodi. *Anti NMDA receptor antibody* terdeteksi segera setelah stroke dan kadarnya berkorelasi dengan ukuran infark. Kadar *anti NMDA receptor antibody* yang tinggi dapat menjadi prediktor stroke dan hasil klinis neurologis lainnya (Kalevska et al., 2013).



Anti NMDA receptor antibody terkait dengan neurotoksisitas dan meningkat setelah stroke dan dapat membedakan pasien stroke iskemik (n=31) dari kelompok kontrol 3 jam setelah timbulnya gejala dengan sensitivitas 97% dan spesifisitas 98%. Dalam kelompok yang berbeda, *anti NMDA receptor antibody* juga terbukti meningkat pada stroke iskemik ketika tidak ada perbedaan yang diamati pada pasien dengan pendarahan otak dibandingkan dengan kontrol. Kadar *anti NMDA receptor antibody* mencapai puncaknya setelah 12 jam, yang dapat berkontribusi untuk menentukan tahap evolusi stroke tetapi hasil ini perlu divalidasi secara khusus. Penelitian baru-baru ini menemukan *anti NMDA receptor antibody* dapat membedakan stroke iskemik dengan stroke mimikri, dengan sensitivitas 92% dan spesifisitas 96% (Sperber et al., 2019; Dagonnier et al., 2021, Sperber et al., 2022).

Beberapa penelitian menemukan hubungan antara *anti NMDA receptor antibody* dengan gangguan kognitif dan gejala depresi paska stroke. Mekanisme yang diduga mendasari hal ini yaitu autoantibodi GluN1 melemahkan interaksi antara reseptor NMDA dan reseptor ephrin-B2 (EPHB2), dan penurunan kluster reseptor NMDA yang bergantung antibodi dicegah secara *in vitro* dan *in vivo* dengan aktivasi reseptor EPHB2. Penurunan interaksi dengan reseptor EPHB2 mengubah dinamika reseptor NMDA sinaptik dan ekstrasinaptik, yang menyebabkan peningkatan difusi lateral menuju ekstrasinaptik di mana reseptor dapat diinternalisasi. Namun, aksi langsung dari antibodi anti-GluN1 pada reseptor NMDA ekstrasinaptik menyebabkan internalisasi reseptor yang cepat dan/atau penurunan difusi reseptor. Perubahan pada tingkat reseptor NMDA ini juga menyebabkan berkurangnya plastisitas sinaptik. Penelitian baru-baru ini yang mengevaluasi perilaku setelah infus autoantibodi pada tikus menunjukkan adanya defisit memori dan perilaku depresi (Gambar 11) (Sperber et al., 2022, Sperber et al., 2023; Gardoni et al., 2020).



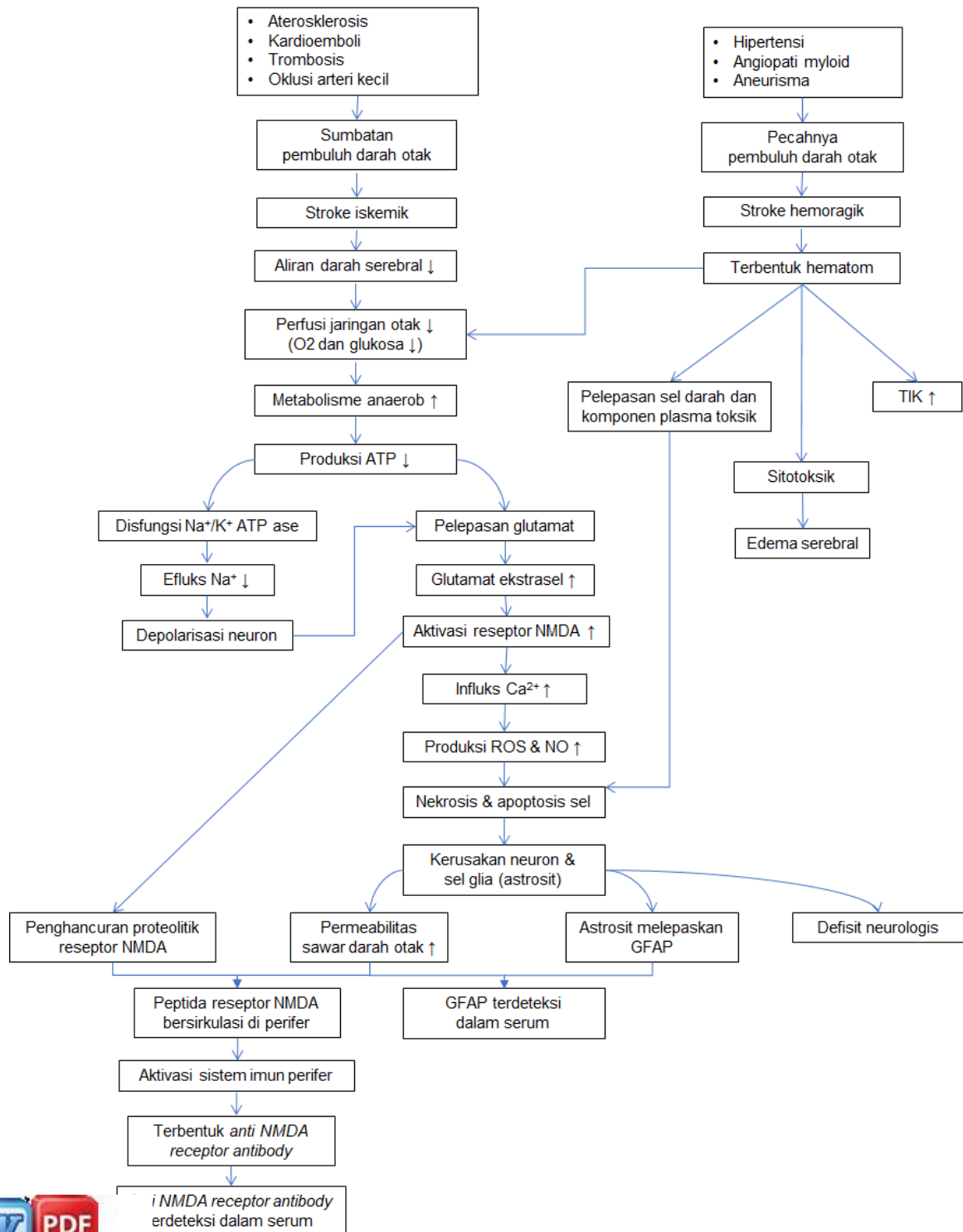


Gambar 11. Representasi Grafis Mekanisme Molekuler dan Seluler yang Dipicu Oleh Antibodi Anti-GluN1 (Gardoni et al., 2020)

Dua hipotesis diajukan mengenai mekanisme yang memungkinkan untuk hubungan sebab akibat antara *anti NMDA receptor antibody* dan hasil klinis stroke dalam jangka panjang. Hipotesis pertama yaitu *anti NMDA receptor antibody* serum dapat mengakses otak karena gangguan sawar darah otak pada stroke. Pada otak, *anti NMDA receptor antibody* dapat menurunkan regulasi reseptor NMDA dalam jaringan saraf, yang dapat merusak pemulihan fungsional dalam jangka panjang dan juga meningkatkan risiko vaskuler, seperti perfusi otak yang terkait erat dengan aktivitas neuron. Penjelasan ini didukung oleh hasil penelitian bahwa hanya kadar *anti NMDA receptor antibody* serum yang tinggi dikaitkan dengan hasil fungsional yang buruk setelah stroke, sedangkan titer yang rendah mungkin tidak cukup untuk menunjukkan efek klinis. Hipotesis kedua yaitu *anti NMDA receptor antibody* dapat merusak adaptasi diameter pembuluh darah terhadap kebutuhan metabolik setelah stroke melalui antagonisasi reseptor NMDA di endotel sel neuron (Sperber et al., 2019).



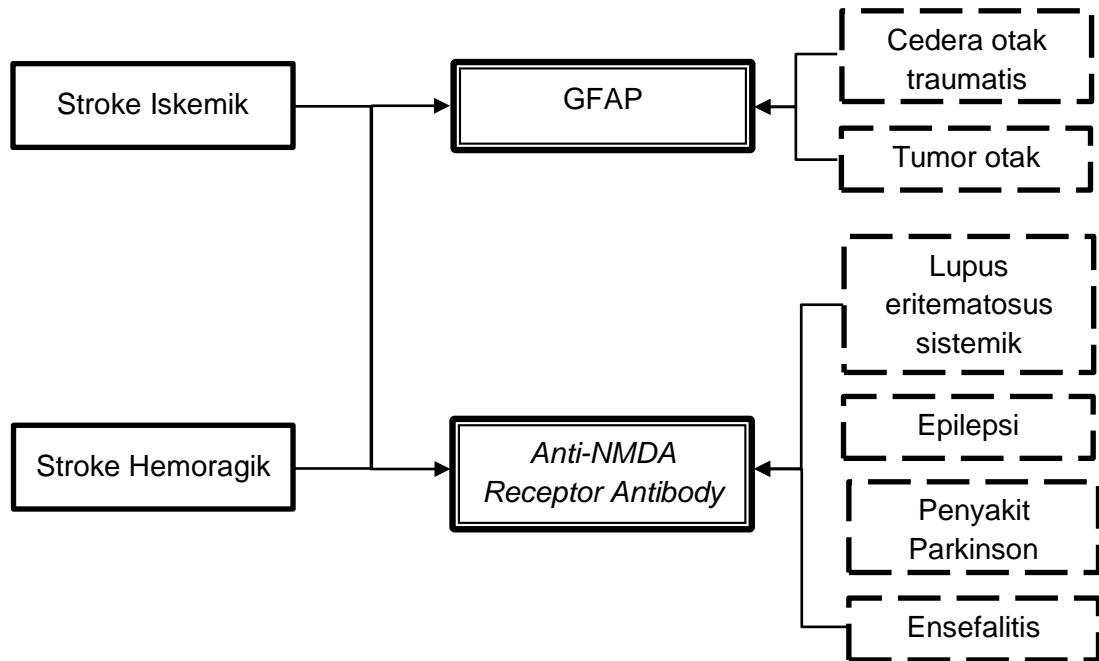
2.4. Kerangka Teori



an :

: Adenosin Trifosfat, TIK = Tekanan Intrakranial, NMDA = *N-Methyl-D-Aspartate*,
= *Reactive Oxygen Species*, NO = Nitrat Oksida, GFAP = *Glial Fibrillary Acidic Protein*

2.5. Kerangka Konsep



Keterangan :



: Variabel bebas



: Variabel tergantung



: Variabel perancu

