

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Stroke merupakan sindrom yang secara klinis didefinisikan sebagai defisit neurologis fokal akut yang disebabkan oleh cedera vaskular (infark atau perdarahan) pada sistem saraf pusat (Murphy et al, 2020). Menurut *American Heart Association/The American Stroke Association (AHA/ASA)* Stroke akut adalah timbulnya defisit neurologis fokal secara mendadak pada suatu wilayah vaskular yang memengaruhi otak, retina, atau medula spinalis akibat penyakit serebrovaskular yang mendasarinya (Sacco et al, 2013).

Stroke akut sering disebut sebagai *cerebrovascular accident*; namun, penting untuk dicatat bahwa stroke bukanlah suatu kejadian yang terjadi secara kebetulan. Istilah yang lebih tepat dan bermakna untuk menggambarkaninya adalah *brain attack*, yang memiliki makna serupa dengan *heart attack*. Meskipun demikian, stroke mencakup spektrum variasi yang lebih luas dibandingkan penyakit jantung. Stroke secara umum dibagi menjadi dua tipe utama, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke hemoragik selanjutnya dibagi menjadi perdarahan intraserebral (*intracerebral hemorrhage/ICH*) dan perdarahan subaraknoid (*subarachnoid hemorrhage/SAH*), yang lebih spesifik dikelompokkan sebagai ICH nontraumatik (spontan) dan SAH nontraumatik (spontan akibat aneurisma) (Sacco et al, 2013).

Stroke iskemik terjadi ketika terdapat sumbatan pada pembuluh darah, sehingga aliran darah ke otak menjadi terbatas. Sebaliknya, stroke hemoragik terjadi ketika pembuluh darah pecah, sehingga darah keluar dan mengisi rongga intracranial (Sacco et al, 2013).

Stroke merupakan tantangan kesehatan global yang besar dan terus meningkat. Secara global, stroke menjadi penyebab utama kecacatan fisik yang didapat pada orang dewasa, serta penyebab kematian kedua di negara berpenghasilan menengah hingga tinggi. Di negara-negara tersebut, insidensi keseluruhan stroke iskemik dan hemoragik dalam dekade terakhir meningkat menjadi 85–94 per 100.000 penduduk, dan jauh lebih tinggi (1151–1216 per 100.000) pada individu berusia >75 tahun. Selain itu, 85% kematian akibat stroke terjadi di negara berpenghasilan rendah, yang juga menyumbang 87% dari *disability-adjusted life years* (DALYs) terkait stroke. Penyakit serebrovaskular merupakan penyebab utama epilepsi pada lansia, dan menjadi penyebab tersering kedua demensia dengan onset lambat (Murphy et al, 2020).

Salah satu penyebab utama disabilitas pada orang dewasa muda adalah stroke. Menurut *World Health Organization* (WHO), kondisi ini memengaruhi sekitar 15 juta orang setiap tahunnya. Sekitar 5 juta orang meninggal, sementara 5 juta lainnya mengalami disabilitas permanen. Berdasarkan *Global Burden of Diseases*, terjadi peningkatan sebesar 26% pada angka kematian akibat stroke secara global dalam dua dekade terakhir, dari 4,66 juta kasus pada tahun 1990 menjadi 5,87 juta kasus pada tahun 2010. Stroke, yang sebelumnya dianggap

sebagai penyakit yang terutama menyerang pasien usia pertengahan hingga lanjut, menunjukkan pergeseran tren yang signifikan dengan meningkatnya insidensi stroke pada orang dewasa muda (usia 18–44 tahun) sebagaimana dilaporkan dalam studi *National Inpatient Sample* (NIS) pada tahun 2012. Tren NIS ini terus berlanjut hingga tahun 2017, menunjukkan peningkatan angka kematian dan disabilitas akibat stroke pada kelompok usia muda (Yahya et al, 2020).

Stroke hemoragik memiliki insidensi sekitar 10–20%, sedangkan stroke iskemik 80–90%. Sekitar 8–15% populasi di Amerika Serikat, Inggris, dan Australia terdampak oleh kondisi ini, dengan insidensi sekitar 12–15 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Di Asia, insidensi stroke hemoragik berkisar antara 15–40%, lebih tinggi dibandingkan negara maju yang hanya sekitar 15–20% (Majumder, 2024).

Di Indonesia, berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (RISKESDAS) tahun 2018, prevalensi stroke berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia ≥ 15 tahun sebesar 10.9% atau diperkirakan sebanyak 2.1 juta orang. Provinsi Kalimantan Timur (14,7%) dan DI Yogyakarta (14,6%) merupakan provinsi dengan prevalensi tertinggi stroke di Indonesia. Berdasarkan kelompok umur, kejadian penyakit stroke terjadi lebih banyak pada kelompok umur 55-64 tahun (33,393) dan proporsi penderita stroke paling sedikit adalah pada kelompok umur 15-24 tahun. Laki-laki dan perempuan memiliki proporsi kejadian stroke yang hampir sama. Sebagian besar penduduk yang terkena stroke memiliki pendidikan tamat SD (29,5%). Hal ini sama dengan karakteristik penyakit tidak menular lainnya. Sebagian besar penderita stroke juga tinggal di daerah perkotaan (63.9%), sedangkan yang tinggal di pedesaan sebesar 36,1% (Pusdatin, 2019).

Diabetes merupakan penyakit kronis dengan prevalensi tinggi dan telah dikenal luas sebagai faktor risiko utama untuk terjadinya stroke. Kondisi ini sering kali disertai faktor risiko kardiometabolik lainnya yang secara independen juga meningkatkan risiko stroke. Pada individu dengan diabetes, risiko terjadinya stroke meningkat sekitar dua kali lipat dibandingkan dengan individu tanpa diabetes setelah disesuaikan berdasarkan usia. Selain itu, pasien dengan diabetes memiliki luaran pascastroke yang lebih buruk serta risiko kekambuhan stroke yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa diabetes (Mosenzon et al, 2023).

High-mobility group box 1 (HMGB1) adalah protein nuklear nonhiston yang diekspresikan secara luas pada hampir semua jenis sel, dengan fungsi penting yang bergantung pada lokasinya di dalam sel. Di dalam inti sel, HMGB1 berperan sebagai *DNA chaperone* yang menjaga arsitektur kromatin sekaligus mengatur transkripsi gen. Di sitoplasma, HMGB1 dapat mendorong proses autofagi melalui interaksinya dengan protein BECN1 (Chen, Kang and Tang, 2022).

Dalam kondisi stres seluler, cedera, atau kematian sel, HMGB1 dapat disekresikan secara aktif oleh sel imun atau dilepaskan secara pasif dari sel yang mengalami nekrosis dan apoptosis ke ruang ekstraseluler. Di luar sel, HMGB1 berfungsi sebagai molekul *damage-associated molecular pattern* (DAMP) yang mengikat reseptor seperti *receptor for advanced glycation end products* (RAGE) dan *toll-like receptors* (TLR2 dan TLR4), sehingga mengaktifkan jalur inflamasi di

hilir. Sekresi dan pelepasan HMGB1 diatur secara ketat oleh modifikasi pascatranslasi (misalnya asetilasi, fosforilasi, metilasi) serta oleh mekanisme kematian terprogram seperti apoptosis, piroptosis, nekroptosis, dan ferroptosis (Chen, Kang and Tang, 2022).

Dalam konteks stroke iskemik, HMGB1 muncul sebagai mediator utama dalam memicu respons inflamasi yang merugikan. Setelah iskemia serebral terjadi, HMGB1 dilepaskan dengan cepat dari neuron yang mengalami nekrosis di area infark dalam waktu kurang dari 30 menit sejak onset, memicu respon neuroinflamasi yang kuat. Gelombang kedua yang lebih lama dari sekresi aktif HMGB1 oleh astrosit dan mikroglia yang teraktivasi dapat berlangsung selama berminggu-minggu. Studi pada hewan dan pengamatan klinis pada manusia menunjukkan kadar HMGB1 dalam darah perifer meningkat setelah iskemia otak akut, yang berhubungan dengan perluasan area infark, gangguan *blood-brain barrier*, serta hasil neurologis yang lebih buruk. Model praklinis menunjukkan bahwa jalur sinyal HMGB1 melalui RAGE dan TLR memperburuk kerusakan jaringan pada fase akut serta berkontribusi pada neuroinflamasi kronis, kerusakan materi putih, dan neurodegenerasi sekunder pada fase subakut dan kronis. Mekanisme ini diduga menjadi dasar, sebagian, dari gangguan kognitif pascastroke, meskipun data pada manusia masih beragam karena perbedaan desain dan waktu pengukuran penelitian (Liu et al, 2024).

Selain perannya pada stroke, HMGB1 juga berperan dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2), penyakit metabolik utama sekaligus faktor risiko terbukti untuk penyakit serebrovaskular. Kadar HMGB1 yang meningkat secara konsisten ditemukan pada pasien DM tipe 2 dan model eksperimental, dengan korelasi terhadap komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Ekspresi HMGB1 yang meningkat juga terlihat pada retinopati diabetik, nefropati, dan cedera kardiovaskular. Hiperglikemia sendiri terbukti dapat merangsang pelepasan HMGB1, sementara pengobatan antihiperglikemik seperti metformin dapat menekan ekspresi HMGB1 serta jalur inflamasi yang terkait. Temuan ini mendukung peran HMGB1 sebagai mediator proinflamasi yang menghubungkan disfungsi metabolik dan cedera vascular (Wang et al, 2016).

Karena DM tipe 2 berhubungan dengan kondisi inflamasi basal yang lebih tinggi serta hasil klinis yang lebih buruk setelah stroke iskemik, sangat mungkin HMGB1 menjadi penghubung mekanistik antara kedua kondisi tersebut. Pada pasien DM tipe 2 yang mengalami stroke iskemik, inflamasi yang sudah dipicu oleh HMGB1 sebelum stroke mungkin memperkuat respons neuroinflamasi akut, memperburuk kerusakan jaringan, dan menghambat pemulihan. Penelitian sebelumnya Schulze et al 2013 melaporkan bahwa HMGB1 meningkat setelah stroke dan berperan dalam respon inflamasi, lalu penelitian Liu et al, 2024 melaporkan bahwa kadar HMGB1 signifikan lebih tinggi pada pasien post stroke iskemik akut yang mengalami *Post-Stroke Cognitive Impairment* (PSCI). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan antara kadar HMGB1, severitas stroke, dan hasil klinis pada pasien dengan dan tanpa DM tipe 2.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kadar HMGB1 terhadap severitas dan luaran klinis pasien stroke iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus Tipe 2

1.3. Hipotesis Penelitian

H₀ (Hipotesis Nol): Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HMGB-1 dengan severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus tipe II.

H₁ (Hipotesis Alternatif): Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HMGB-1 dengan severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus tipe II.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Menganalisis hubungan kadar HMGB-1 terhadap severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus tipe II.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar HMGB-1 pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa Diabetes Melitus Tipe II pada saat awal admisi.
2. Mengukur severitas pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa Diabetes Mellitus Tipe II menggunakan NIHSS saat awal admisi dan hari ke-30
3. Mengukur Korelasi kadar HMGB-1 pada pasien stroke iskemik akut dengan Diabetes Melitus Tipe 2 menggunakan GDP dan HbA1c.
4. Menentukan hubungan kadar HMGB-1 terhadap severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus tipe II.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan kontribusi pengetahuan di bidang neurologi mengenai peran kadar HMGB-1 sebagai biomarker dan prediktor luaran klinis serta severitas pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa Diabetes Melitus tipe II.

1.5.2. Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam praktik klinis untuk memantau dan mengelola pasien stroke iskemik, khususnya yang memiliki riwayat Diabetes Melitus tipe II, sehingga membantu menentukan prognosis dan strategi terapi yang lebih tepat.

1.5.3. Manfaat Metodologi

Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi bagi peneliti selanjutnya yang ingin mengkaji biomarker inflamasi seperti HMGB-1 dan hubungannya dengan

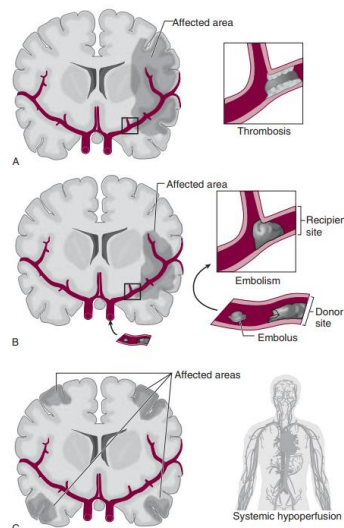
luaran klinis stroke iskemik, serta memperkuat metode pengukuran biomarker pada fase akut stroke.

1.6. Teori dan Desain Konseptual

1.6.1. Mekanisme Stroke Iskemik dan Kaskade Kematian Sel

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Stroke 2019 mendefinisikan stroke iskemik sebagai 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 iskemi otak, medulla spinalis, atau retina) disebut stroke iskemik.

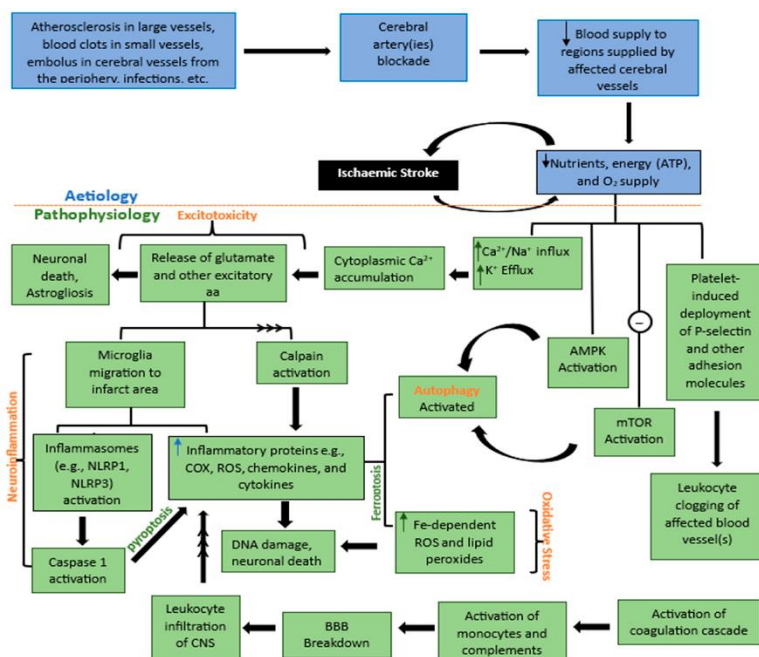
Mekanisme stroke iskemik dapat dibagi lagi menjadi tiga mekanisme yang berbeda: trombosis, emboli, dan penurunan perfusi atau aliran darah di area otak. Trombosis mengacu pada penyumbatan aliran darah akibat proses oklusi lokal pada satu atau beberapa lumen pembuluh darah oleh adanya kerusakan pada dinding pembuluh darah atau karena pembentukan klot yang bertumpuk. Emboli mengacu pada adanya emboli terbentuk dari tempat lain dalam vaskular lalu mengoklusi aliran darah area otak. Materi emboli umumnya berasal dari proksimal, paling sering dari jantung, dari pembuluh darah mayor, seperti aorta, arteri karotis, arteri vertebralis, dan vena sistemik. Sedangkan pada kondisi hipoperfusi sistemik, menyebabkan menurunnya aliran ke jaringan otak sehingga mengakibatkan kerusakan otak secara difus dan bilateral. Penyebab utama yaitu kegagalan pompa jantung, seperti pada infark miokardium atau aritmia dan hipotensi sistemik akibat perdarahan atau hipovolemia (Caplan, 2016; Velez, 2020).



Gambar 1. Ilustrasi tiga penyebab utama iskemik otak (Caplan, 2016).

Trombosis: (A) gambar sisipan menunjukkan trombus dalam arteri aterosklerotik yang menyebabkan infark otak. Embolisme: (B) trombus yang berasal dari sumber donor beremboli ke lokasi penerima (ditunjukkan pada sisipan) yang menyebabkan infark otak emboli, dan (C) hipoperfusi sistemik. Infark berada di daerah zona perbatasan.

Jika terjadi sumbatan serebrovaskular, suplai darah terhenti yang menyebabkan penurunan energi (ATP), nutrisi, dan suplai oksigen ke daerah otak yang terkena. Akibatnya, terjadi serangkaian peristiwa - ketidakseimbangan ion kalsium, natrium, dan kalium, penyebaran molekul adhesi, aktivasi AMPK, dan penghambatan aktivasi mTOR. Berbagai peristiwa ini menghasilkan akumulasi kalsium dan kemudian menyebabkan eksitotoksitas, peradangan saraf, stres oksidatif, apoptosis, dan autofagi, yang masing-masing terjadi secara terpisah dan saling mendukung satu sama lain untuk menyebabkan kematian sel (Gambar 2).



Gambar 2. Patogenesis Stroke Iskemia

aa= Amino acids, Fe = Iron, ATP = Adenosine triphosphate, Ca²⁺ = Calcium ions, Na⁺ = Sodium ions, potassium ion = K⁺, COX = Cyclooxygenase enzyme, ROS = Reactive oxygen species, AMPK = Adenosine monophosphate-activated protein kinase, mTOR =mammalian target of rapamycin.

Akibat dari trombosis dan emboli pada vaskular otak atau penurunan perfusi otak menyebabkan kerusakan jaringan yang sementara atau permanen. Luasnya kerusakan otak tergantung dari lokasi dan durasi dari perfusi buruk dan kemampuan pembuluh darah kolateral untuk memberikan perfusi pada jaringan otak yang terancam. Pada fase kronis, jaringan parut glial terbentuk dan makrofag secara bertahap memfagositosis debris jaringan nekrosis pada area infark, yang menyebabkan penurunan volume otak pada jaringan yang mengalami infark atau menyebabkan formasi kavitas (Caplan, 2016; Velez, 2020). Sebagian besar pemulihan pada kasus stroke disebabkan oleh neuroplastisitas (yaitu, kemampuan untuk memanfaatkan jalur alternatif untuk menggantikan jalur yang hilang akibat

stroke). Plastisitas ini mungkin melibatkan pertumbuhan lokal, sinaptogenesis atau terbatas pada penguatan transmisi pada sinapsis yang ada (Benarroch, 2012; Dyer, 2016).

1.6.2. High-Mobility Group Box 1 (HMGB1)

a. Gambaran umum

Pada tahun 1973, Ernest Johns, Graham Goodwin, dan rekan-rekannya mengekstraksi sejumlah protein nonhiston dari kromatin thymus anak sapi. Selanjutnya, protein-protein ini dinamakan “high mobility group” (HMG) karena mobilitasnya yang tinggi dalam sistem elektroforesis gel poliakrilamida tanpa tanda-tanda agregasi. Saat ini, keluarga protein HMG meliputi subfamili HMGB, HMGN, dan HMGA, yang merupakan protein inti dengan tingkat konservasi evolusioner yang tinggi (Xue et al., 2021).

Sebagai protein yang paling melimpah di antara anggota keluarga HMG dan protein kedua terbanyak di inti sel, HMGB1 (juga dikenal sebagai HMG14, HMG-15, dan amphoterin6) diekspresikan secara luas di sel dan jaringan mamalia. Biasanya, HMGB1 terutama berada di dalam inti sel dan berikatan dengan kromatin, tetapi dapat berpindah dari inti ke sitoplasma di bawah berbagai kondisi stres dan selanjutnya keluar ke ruang ekstraseluler, misalnya ketika dipicu oleh peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) selama infeksi porcine circovirus tipe 2 (Chen, Kang and Tang, 2022).

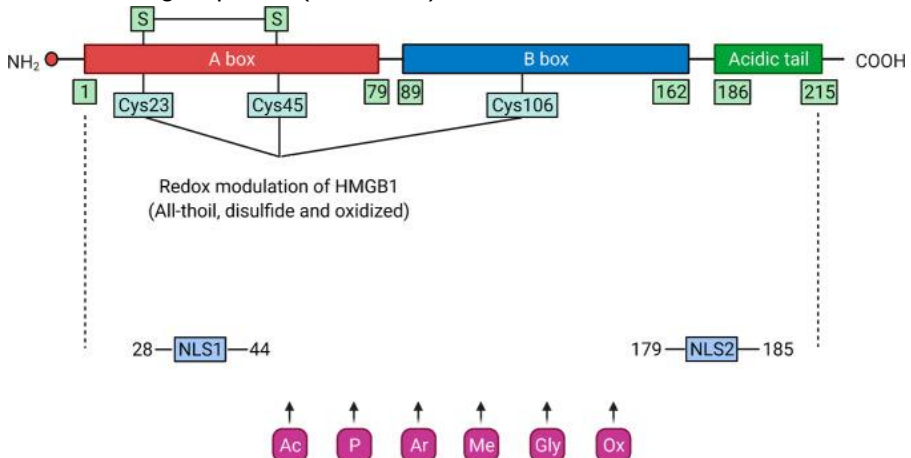
Lokasi subseluler HMGB1 bervariasi tergantung pada jenis sel, jaringan, dan sinyal stres, dan lokasi ini sangat menentukan fungsi-fungsinya. Protein HMG memiliki berbagai fungsi inti, dan aktivitas ekstraseluler serta proinflamasi tambahan terus ditemukan untuk HMGB1 dan protein terkait seperti HMGB2 dan HMGN1. Sebagai respons terhadap infeksi dan kerusakan jaringan, HMGB1 dapat disekresikan secara aktif maupun dilepaskan secara pasif dari sel, di mana HMGB1 berfungsi sebagai molekul pola yang berasosiasi dengan kerusakan (damage-associated molecular pattern/DAMP) untuk memediasi peradangan dan respons imun (Chen, Kang and Tang, 2022).

mRNA dari HMGB1 mengalami poliadenilasi, dan urutan protein HMGB1 menunjukkan homologi 100% antara tikus dan mencit serta 99% antara rodensia dan manusia. Protein HMGB1 manusia terdiri dari 215 residu asam amino yang tersusun dalam dua domain pengikat DNA berturut-turut, yaitu domain kotak HMG A (9–79 asam amino) dan domain kotak HMG B (95–163 asam amino), yang diikuti oleh ekor asam C-terminal (186–215 asam amino) serta daerah N-terminal yang pendek namun berfungsi penting. Dua kotak HMG pada HMGB1 secara struktural tersusun dari tiga heliks alfa dan dua loop yang membentuk pola menyerupai huruf “L” (Kwak et al, 2020).

Lokasi stabil HMGB1 di inti sel disebabkan oleh dua sinyal lokalisasi nuklir (NLS): NLS1 (28–44 asam amino) dan NLS2 (179–185 asam amino), sementara sinyal ekspor nuklir (NES) terdapat pada domain pengikat DNA (Chen, Kang and Tang, 2022). Oleh karena itu, lokasi subseluler HMGB1 yang abnormal dapat dipicu oleh perubahan pada NES dan NLS2 (Xue et al., 2021). Residu spesifik

dalam urutan HMGB1 bertanggung jawab atas interaksi, pengikatan, aktivitas, dan fungsi HMGB1 (Chen, Kang and Tang, 2022).

Kotak B di luar sel mampu meniru aktivitas proinflamasi, sedangkan kotak A dapat bertindak sebagai antagonis HMGB1 karena kemampuannya mengikat kotak B. Setelah bergabung dengan ekor asam C-terminal, aktivitas antiinflamasi dari kotak A HMGB1 meningkat. Secara keseluruhan, struktur HMGB1 sangat konservatif di berbagai spesies (Gambar 3).



Gambar 3. Struktur dan Modifikasi HMGB1 (Chen, Kang and Tang, 2022).

Ac, acetylation; Ar, ADP-ribosylation; Cys, cysteine; Gly, N-glycosylation; Me, methylation; NLS1/2, nuclear localization signal 1/2; Ox, oxidation; P, phosphorylation.

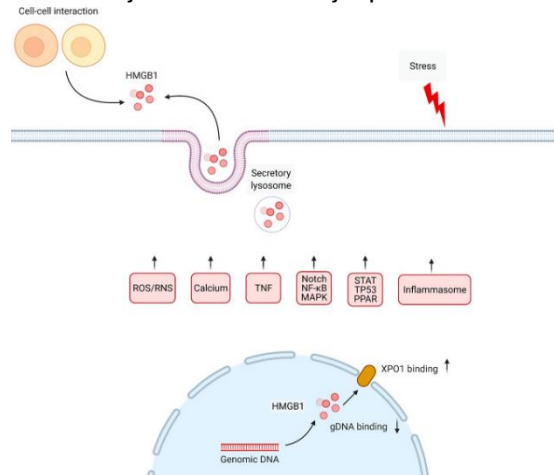
HMGB1 terdiri dari tiga domain: dua domain pengikat DNA (Kotak A dan Kotak B), sebuah bagian C-terminal, dan sebuah bagian N-terminal. HMGB1 mengalami berbagai modifikasi pascatranslasi setelah aktivasi sel yang dipicu oleh rangsangan eksternal, yang mengakibatkan translokasi dari inti sel ke sitoplasma dan akhirnya pelepasan ke luar sel.

Pada tahun 1999, Wang dan rekan pertama kali melaporkan bahwa makrofag yang dikultur dan diberi perlakuan endotoksin lipopolisakarida (LPS) dapat mensekresikan HMGB1 dalam jumlah besar ke ruang ekstraseluler. Pelepasan HMGB1 ini juga telah dikonfirmasi pada model tikus dengan endotoksemia yang mengancam jiwa. Selain LPS, bukti yang semakin banyak menunjukkan bahwa produk mikroba eksogen, berbagai infeksi patogen, serta rangsangan endogen dari inang dapat menginduksi sekresi aktif HMGB1 pada berbagai jenis sel, seperti, namun tidak terbatas pada, sel imun, fibroblas, dan sel epitel atau endotel (Chen, Kang and Tang, 2022).

Karena HMGB1 tidak memiliki sekuen pemimpin (leader sequence), protein ini tidak dapat disekresikan secara aktif melalui jalur sekretori konvensional yang melibatkan retikulum endoplasma-Golgi, jalur yang biasanya digunakan oleh sebagian besar protein sekretori yang larut. Namun demikian, dua model pelepasan aktif HMGB1 telah diusulkan dan sering dikutip. Model pertama melibatkan aktivasi sel target oleh rangsangan tertentu yang mengakibatkan sekresi HMGB1 ke ruang ekstraseluler. Model kedua adalah pengemasan HMGB1

ke dalam vesikel intraseluler (seperti lisosom atau autofagosom) dan pelepasan HMGB1 ke luar sel setelah vesikel tersebut bergabung dengan membran plasma sel (Chen, Kang and Tang, 2022).

Sinyal dan modulator (protein atau organel) yang terlibat dalam sekresi aktif HMGB1 secara rinci akan dijelaskan lebih lanjut pada Gambar 4.



Gambar 4. Sekresi HMGB1 dimediasi oleh lisosom sekretori, yang dapat dipicu oleh berbagai sitokin, jalur sinyal, dan interaksi antar sel (Chen, Kang and Tang, 2022).

b. HMGB1 pada Stroke

Stroke merupakan salah satu penyebab utama kecacatan dan kematian, dengan patofisiologi yang kompleks. Neuroinflamasi, stres oksidatif, dan apoptosis diduga berperan dalam terjadinya dan perkembangan stroke (Woodruff et al, 2011).

Pelepasan HMGB1 neuron meningkat pada model stroke. Penelitian menemukan peningkatan kadar HMGB1 pada cairan serebrospinal hewan model iskemia serebral. Selama stroke iskemik, HMGB1 dapat memberi sinyal melalui reseptor potensialnya, seperti RAGE, toll-like receptors (TLRs), dan matrix metalloproteinases (MMPs) (Zhange et al, 2011).

HMGB1 diketahui sangat sensitif terhadap hipoksia, dan dilepaskan dari inti sel pada tahap awal stroke untuk berfungsi sebagai faktor proinflamasi (Nishibori et al, 2020). Studi hewan menunjukkan bahwa HMGB1 berpindah dari inti ke sitoplasma di daerah kortikal peri-infark dalam waktu 2 jam setelah iskemia-reperfusion (Qiu et al, 2008).

Penelitian lain menunjukkan hasil serupa, yaitu HMGB1 dilepaskan dari inti ke sitoplasma otak ipsilateral dalam waktu 1 jam setelah induksi perdarahan intraserebral, kemungkinan sebagai mediator proinflamasi awal yang mendorong neuroinflamasi di dalam unit neurovaskular. Selain itu, HMGB1 dapat meningkatkan kadar glutamat yang menyebabkan eksitotoksitas. Paparan sel

PC12 terhadap kondisi deprivasi oksigen-glukosa meningkatkan sekresi HMGB1 dan memicu kematian sel secara bergantung dosis. Lebih lanjut, terdapat korelasi antara kadar HMGB1 ekstraseluler dengan severitas stroke pada model oklusi arteri serebri media tikus. Kadar HMGB1 ekstraseluler yang lebih tinggi pada serum dan cairan serebrospinal berhubungan dengan volume infark yang lebih besar dan severitas penyakit yang lebih tinggi (Mao et al, 2022).

Pemberian antibodi anti-HMGB1 secara signifikan dapat mengurangi ukuran infark serebral pada tikus dan memperbaiki gejala defisit neurologis (Liu et al, 2007). Selain itu, antibodi anti-HMGB1 dapat melindungi sawar darah otak, menurunkan kadar HMGB1 sirkulasi, serta mengurangi edema otak (Chen et al, 2020). Terapi antibodi monoklonal anti-HMGB1 menghambat translokasi dan pelepasan HMGB1 dari neuron itu sendiri, menunjukkan adanya umpan balik positif antara mobilisasi HMGB1 dan respons inflamasi otak (Nishibori, Mori and Takahashi, 2019).

Intervensi dengan short hairpin RNA terhadap HMGB1 dapat mengurangi ukuran infark pada model tikus, kemungkinan melalui penurunan ekspresi HMGB1 pada fase akut. Glisirhizin (GL), penghambat alami HMGB1, mampu menghambat aktivitas MMP-9, melindungi tight junction claudin-5 dan kolagen IV matriks ekstraseluler, serta mempertahankan integritas sawar darah otak pada otak tikus iskemia-reperfusion yang mendapat terapi t-PA tertunda. Dalam kondisi tersebut, GL juga menurunkan angka kematian, skor defisit neurologis, dan edema otak. Sebaliknya, pada model perdarahan intraserebral hewan pengerat, sinyal HMGB1-RAGE tampak meningkatkan ekspresi vascular endothelial growth factor (VEGF) dan mendorong angiogenesis pada fase lanjut pascaperdarahan (Mao et al, 2022).

Dengan demikian, HMGB1 kemungkinan terlibat dalam patofisiologi stroke, namun penelitian hewan menunjukkan bahwa HMGB1 memiliki efek bifasik pada pasien stroke, dan sejauh mana perannya dalam memperburuk penyakit masih belum jelas. Meskipun begitu, peningkatan kadar HMGB1 dalam 24 jam pertama setelah stroke iskemik dianggap sebagai prediktor yang baik untuk severitas stroke dan luaran klinis, sehingga dapat menjadi target terapeutik potensial. Tantangannya adalah bagaimana menghambat bentuk HMGB1 yang merugikan sekaligus mempertahankan fungsinya dalam remodeling vaskular, yang menjadi agenda penting untuk penelitian di masa depan (Mao et al, 2022).

1.6.3. Hubungan HMGB1 Terhadap Severitas dan Luaran Klinis Stroke Iskemik Akut

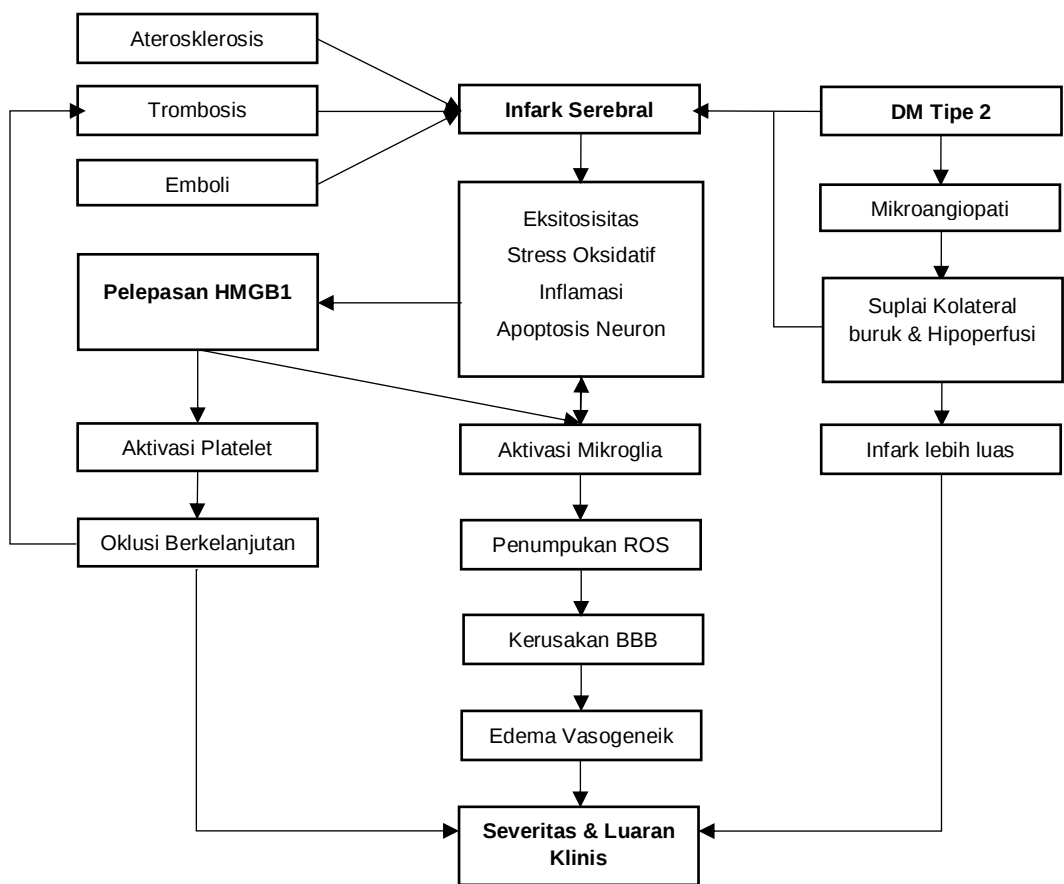
Setelah cedera iskemik, aktivasi respons inflamasi pada fase awal mendorong kerusakan jaringan otak dan kebocoran sawar darah otak, sehingga memperburuk luaran pascastroke. Sebaliknya, pada fase lanjut, inflamasi dapat berperan dalam proses perbaikan sel-sel saraf. Secara khusus, pasien dengan stroke iskemik menunjukkan peningkatan ekspresi TLR-2 dan TLR-4 yang berkorelasi dengan kadar serum IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan VCAM-1 yang lebih tinggi, serta berhubungan dengan volume infark yang lebih besar dan luaran klinis yang buruk, sehingga memperberat cedera inflamasi pada otak (Biscetti et al, 2019).

Selain itu, HMGB1 berperan dalam stroke iskemik melalui mekanisme cedera serebrovaskular. Pada penelitian hewan, fase awal cedera iskemik memicu pelepasan HMGB1 dari inti dan sitoplasma neuron ke ruang ekstraseluler. Proses ini menstimulasi ekspresi TNF- α , NO sintase, dan ICAM-1 pada neuron, astrosit, serta sel endotel melalui ikatan dengan RAGE dan TLR (Qiu et al, 2008). HMGB1 juga terlibat dalam gangguan permeabilitas sawar darah otak yang memperburuk luaran setelah cedera iskemik (Hu et al, 2016).

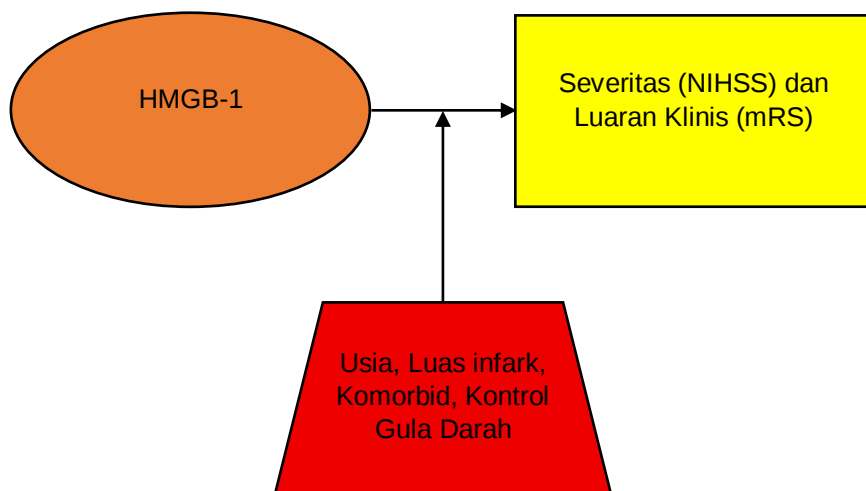
Berdasarkan bukti-bukti tersebut, dapat diasumsikan bahwa pada fase lanjut stroke, lingkungan oksidatif yang berbeda dapat memengaruhi peran inflamasi dalam perbaikan sel-sel saraf melalui pengaruh terhadap HMGB1 (Biscetti et al, 2019).

Saat ini, bukti mengenai peran HMGB1 pada CVD diabetik masih terbatas. Namun, seperti pada komplikasi diabetes lainnya, dapat diasumsikan bahwa molekul ini memiliki peran penting pada stroke diabetik (Biscetti et al, 2019). Pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotosin, oklusi arteri serebri media meningkatkan kadar serum HMGB1 dan matriks metalloproteinase-9 (MMP-9), serta meningkatkan ekspresi MMP-9, RAGE, dan TLR-4 pada jaringan otak, khususnya pada mikroglia. Pemberian niaspan, bentuk niasin lepas lambat, terbukti menurunkan kadar HMGB1, MMP-9, RAGE, dan TLR-4 (Ye et al., 2011; Yan et al., 2012).

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



Gambar 5. Kerangka Teori



Variabel Independen 
Variabel Dependen 
Variabel Perancu 

Gambar 6. Kerangka Konsep

BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* yang bertujuan untuk menilai hubungan kadar HMGB-1 terhadap luaran klinis pada pasien stroke iskemik dengan dan tanpa DM Tipe 2, menggunakan instrumen National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) dan Modified Rankin Scale (MRS).

Populasi penderita stroke iskemik akut Dengan dan Tanpa Diabetes Melitus Tipe 2 yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, RS Labuang Baji, RS Haji, RS Islam Faisal, RS Ibnu Sina, dan RS Pelamonia di kota Makassar.

2.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, RS Labuang Baji, RS Haji, RS Islam Faisal, RS Ibnu Sina, dan RS Pelamonia di kota Makassar. Penelitian berlangsung pada bulan september 2025 – sampel terpenuhi.

2.3. Subjek Penelitian

2.3.1. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah penderita stroke iskemik akut dengan dan tanpa Diabetes Melitus tipe 2 yang berada di Makassar dan sekitarnya. Populasi target adalah penderita stroke iskemik akut yang dirawat di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS Pendidikan lainnya di kota Makassar.

2.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian ditentukan dengan cara *consecutive sampling*, yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria penelitian dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

Besar sampel yang diperlukan diperoleh dengan rumus:

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

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu ditetapkan 5%, hipotesis dua arah

$Z\alpha$ = Nilai standar alpha = 1,64.

Beta (β) = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10%.

$Z\beta$ = Nilai standar beta = 1,28

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan 0,4.

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right\}^2 + 3$$
$$n = \left\{ \frac{(1,64 + 0,84)}{0,5 \ln \left[\frac{1+0,4}{1-0,4} \right]} \right\}^2 + 3$$
$$n = 51$$

Dengan demikian, besar sampel minimal adalah 51.

2.3.3. Kriteria Inklusi

1. Penderita stroke iskemik akut onset 0-14 hari
2. Serangan pertama
3. Usia 18-70 tahun
4. Bersedia menjadi subyek penelitian
5. Pasien yang terkonfirmasi DM Tipe 2
6. Pasien yang terkonfirmasi tidak memiliki DM Tipe 2 untuk kontrol
7. Bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani informed consent

2.3.4. Kriteria Eksklusi

1. Menderita penyakit infeksi sistemik
2. Menderita penyakit autoimun
3. Menderita penyakit gagal ginjal kronik
4. Menderita penyakit gagal hati kronik
5. Menderita penyakit gagal jantung kronik
6. Menderita penyakit keganasan

2.3.5. Kriteria Drop Out

1. Pasien tidak mengikuti seluruh rangkaian penelitian

2.4. Cara Kerja

1. Mengidentifikasi pasien stroke iskemik akut yang dirawat inap di beberapa rumah sakit di Makassar selama periode September 2025 hingga jumlah sampel terpenuhi
2. Memasukkan seluruh pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ke dalam penelitian.
3. Melakukan pemeriksaan kadar HMGB-1 serum, serta pengukuran skor NIHSS dan MRS dalam 24 jam pertama setelah pasien menjalani rawat inap.

4. Melakukan pengukuran skor NIHSS dan MRS saat pasien menjalani perawatan di rumah sakit.
5. Melakukan pengukuran skor NIHSS dan MRS pada 0-14 hari dan hari ke-30.
6. Mengelompokkan pasien berdasarkan luaran klinis.
7. Melakukan analisis data hubungan kadar HMGB-1 dengan luaran klinis dan severitas stroke.
8. Menyajikan hasil penelitian dalam bentuk laporan ilmiah.

2.5. Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

Variabel independen : Kadar HMGB1

Variabel dependen : Luaran klinis berdasarkan skor NIHSS dan MRS

Variabel perancu : Usia, luas infark, komorbid. Kontrol Gula Darah

2.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

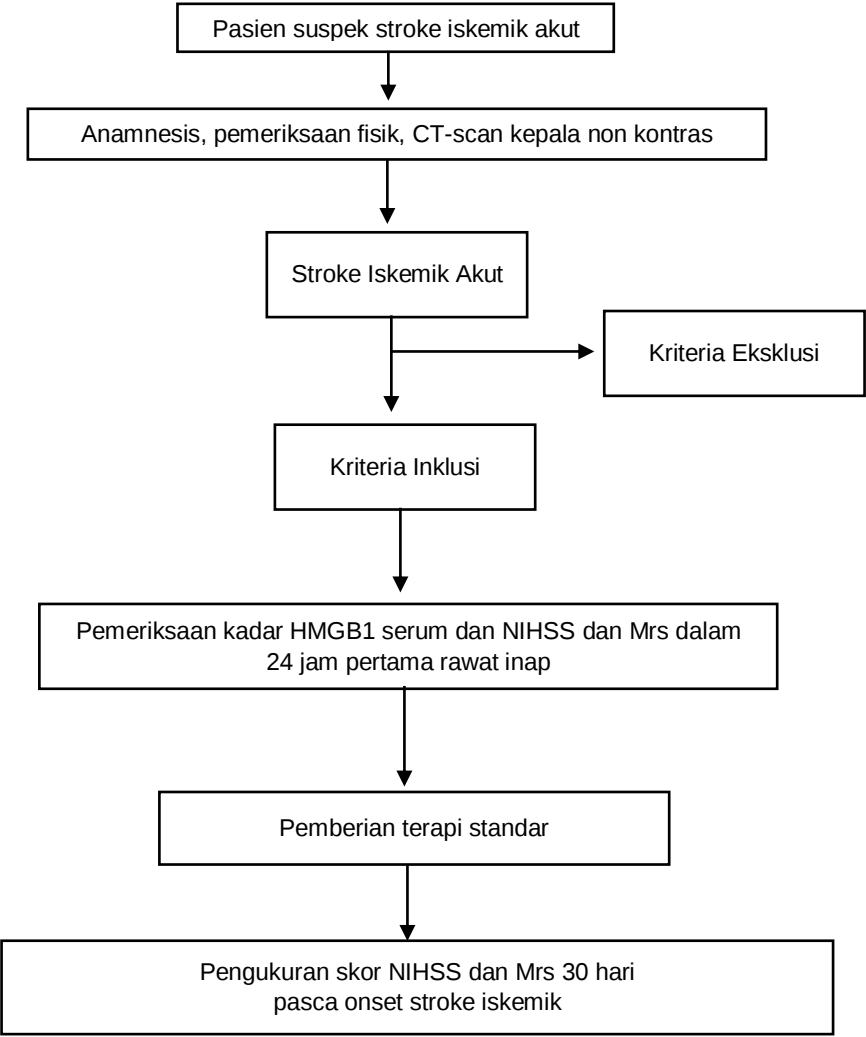
Variabel	Definisi	Skala
Variabel bebas		
Usia	Usia adalah usia pasien berdasarkan tanda pengenal, yaitu KTP, atau SIM dengan pembulatan dilakukan ke bawah. Diklasifikasikan berdsasarkan WHO	Ordinal 1. Remaja (18-24 tahun) 2. Dewasa muda (25-44 tahun) 3. Dewasa pertengahan (44-60 tahun) 4. Elderly (60-75 tahun), 5. Senile (75-90 tahun).
Jenis kelamin	Jenis kelamin adalah jenis kelamin berdasarkan KTP atau tanda pengenal lain,	Nominal 1. Laki-laki 2. Perempuan
HMGB1	serum dinyatakan dalam ng/mL yang diperoleh dari sampel darah vena penderita stroke iskemik diambil dalam 24 jam pertama rawat inap dan diperiksa dengan menggunakan alat pemeriksaan <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> (ELISA).	Nominal 1. Meningkat, jika > cut-off 2. Menurun , jika < cut-off

Variabel terikat

Severitas (NIHSS)	Severitas pasien stroke diukur menggunakan National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) merupakan instrumen yang mengukur tingkat defisit neurologis terkait stroke akut dan sudah banyak digunakan, baik dalam klinis maupun penelitian. Sesuai dengan penggunaannya terkait stroke akut, penilaian dengan NIHSS pada umumnya dilakukan pada waktu presentasi atau admisi pasien dengan cara memberikan skor terhadap berbagai aspek fungsi neurologis pasien. NIHSS meliputi penilaian terhadap fungsi bahasa, motorik, sensorik, kesadaran, lapangan pandang, gerakan ekstraokular, koordinasi, pengabaian (neglect), dan bicara. Skor akhir instrumen memiliki rentang mulai dari 0 (tanpa gangguan) hingga skor maksimum.	Ordinal 1. Ringan (1 – 4) 2. Sedang (5 – 15), 3. Sedang-berat (16 – 20) 4. Berat (≥ 21).
Luaran Klinis (mRS)	Luaran Klinis pasien stroke diukur menggunakan Modified Rankin Scale yang merupakan gold standar dalam mengukur luaran klinis pasien stroke. Dilakukan saat hari pertama pasien melakukan admisi di rumah sakit dan hari ke-30 setelah menjalani terapi.	Ordinal • 0: Tidak ada gejala. • 1: Tidak ada disabilitas yang signifikan; mampu melakukan semua aktivitas sehari-hari biasa, meskipun ada gejala ringan. • 2: Disabilitas ringan; tidak mampu melakukan semua aktivitas sebelumnya, tetapi mampu mengurus kepentingan sendiri tanpa bantuan orang lain.

-
- 3: Disabilitas sedang; membutuhkan bantuan sebagian, tetapi mampu berjalan tanpa bantuan.
 - 4: Disabilitas sedang–berat; tidak mampu berjalan atau memenuhi kebutuhan tubuh tanpa bantuan, membutuhkan bantuan orang lain.
 - 5: Disabilitas berat; terbaring di tempat tidur, inkontinensia, dan memerlukan perawatan serta perhatian terus-menerus.
 - 6: Meninggal dunia.
-

2.7. Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian

2.8. Analisis Data Penelitian

Data yang diperoleh diolah melalui analisis statistik dengan menggunakan SPSS versi 23. Uji normalitas data menggunakan saphiro-wilk bila besar sampel < 50 dan menggunakan kolmogorov smirnov bila besar sampel ≥ 50 . Analisis data bertujuan untuk menilai hubungan variabel tersebut dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Menentukan korelasi antara rasio kadar HMGB-1 dan kadar GDP dengan luaran klinis dengan Spearman atau Pearson. Membandingkan nilai kadar HMGB-1 dan kadar GDP pada kelompok stroke iskemik akut yang memiliki luaran buruk dan baik dengan Mann-Whitney atau T-test.

2.9. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

Sebelum melakukan penelitian ini peneliti meminta kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komisi etik penelitian biomedis pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Setiap subjek yang ikut serta dalam penelitian ini:

1. Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud, dan tujuan penelitian ini
2. Diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian atau tidak. Kepada pasien atau keluarga pasien yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan dan surat informed consent.
3. Penelitian ini tetap mengutamakan pelayanan standar yang sama dan selalu mengindahkan etik yang berlaku kepada setiap pasien sampel.