

BAB 5

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 32 pasien stroke iskemik fase akut nondiabetik yang menjalani rawat inap di bangsal Penyakit Saraf RS Dr.Kariadi Semarang selama periode Juni 2010 - Maret 2011. Karakteristik subyek penelitian yang memenuhi kriteria terdiri dari laki-laki 19 responden (59,4%) dan perempuan 13 responden (40,6%). Rerata usia pasien stroke iskemik fase akut nondiabetik adalah $53,9 \pm 9,3$ tahun, usia termuda adalah 34 tahun dan usia tertua adalah 74 tahun dan kelompok usia > 50 tahun sebanyak 20 responden (62,5%). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kelompok usia 50-60 tahun sebagai faktor risiko stroke iskemik. Peningkatan usia bisa menyebabkan peningkatan risiko stroke karena semakin banyak stres oksidatif dan semakin luas proses aterosklerosis yang terjadi.^{74,75} Usia juga bisa mempengaruhi kadar glukosa darah karena dari literatur yang ada, pada usia lebih tua ditemukan pengurangan reseptor glukokortikoid yang membuat efektivitas umpan balik glukokortikoid berkurang, sehingga pada penderita berusia lebih tua konsentrasi kortikosteroid untuk kembali ke keadaan basal membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan penderita yang berusia lebih muda.⁵⁸

Karakteristik pasien juga menunjukkan lebih banyak pasien yang mempunyai riwayat hipertensi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Matz K (2006) yang menunjukkan penderita stroke iskemik yang mempunyai faktor risiko hipertensi sebanyak 55%, penelitian Gentile NT

(2006) sebanyak 73,8%, penelitian Vermeer (2006) sebanyak 68%, dan penelitian Basu S (2007) sebanyak 74%.^{11,25,27,76} Hipertensi yang berlangsung kronik dapat menjadi faktor risiko stroke karena hipertensi dapat menyebabkan disfungsi endotel. Endotel yang sehat akan mengeluarkan *nitric oxide* (NO) yang nantinya berperan mengatur dilatasi dan konstiksi pembuluh darah secara seimbang, sedangkan NO yang dihasilkan dari endotel yang mengalami disfungsi kadarnya akan berkurang sehingga akan timbul efek proinflamasi, prokoagulan, dan protrombotik yang bisa mengubah struktur dinding pembuluh darah. Hipertensi juga akan mengaktivasi berbagai enzim yang pada akhirnya akan meningkatkan stres oksidatif terhadap pembuluh darah. Kombinasi dari disfungsi endotel dan stres oksidatif ini akan mempercepat proses aterosklerosis yang selanjutnya mempersempit lumen pembuluh darah dan menyebabkan pembentukan plak. Lumen pembuluh darah yang menyempit dapat menyebabkan gangguan perfusi di jaringan otak sehingga sel-sel neuron intraserebral lebih rentan terhadap kejadian iskemia dan adanya plak berisiko untuk terlepas sebagai embolus sehingga menyebabkan stroke iskemik.^{46,47}

Pengendalian tekanan darah baik sebelum seseorang mengalami stroke iskemik hingga 24 jam sesudah terkena stroke iskemik akan memperbaiki *outcome* pasien. Perubahan gaya hidup, seperti pembatasan diet garam, pengendalian berat badan, konsumsi buah-buahan, sayuran dan makanan rendah lemak lainnya, aktivitas aerobik yang rutin dan pembatasan konsumsi alkohol, serta pemberian terapi antihipertensi yang tepat sangat dianjurkan untuk mencegah stroke iskemik.⁷⁷ Tingginya responden penelitian ini yang mempunyai

faktor risiko hipertensi mungkin karena tidak dilakukannya pengendalian hipertensi dengan terapi antihipertensi secara rutin dan adekuat serta tidak dilakukannya gaya hidup sehat oleh responden.

Karakteristik pasien menunjukkan lebih banyak pasien stroke iskemik yang mempunyai riwayat dislipidemia. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Matz K (2006) yang menunjukkan penderita stroke iskemik yang mempunyai faktor risiko dislipidemia sebanyak 48,9%.²⁵ Dislipidemia dapat menjadi faktor risiko untuk terjadinya stroke iskemik karena peranan komponen lipid terutama *low-density lipoprotein* (LDL) dalam proses aterosklerosis. LDL beserta dengan radikal bebas, mikroorganisme infeksius, *shear stress* akibat hipertensi, dan faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan inflamasi akan mengakibatkan disfungsi endotel sehingga NO yang dihasilkan endotel berkurang, lalu timbul efek proinflamasi, prokoagulan, dan protrombotik yang akan mengubah struktur dinding pembuluh darah. Perubahan anatomi ini bila berlangsung terus akan membentuk plak yang berisiko untuk terlepas sebagai embolus sehingga menyebabkan stroke iskemik.

Monitoring kadar lipid direkomendasikan terutama bagi individu yang juga mempunyai faktor risiko stroke iskemik lain. Pemberian terapi statin direkomendasikan untuk mengendalikan kadar lipid pada penderita dislipidemia. Individu yang mempunyai faktor risiko dislipidemia dengan komorbid penyakit jantung koroner direkomendasikan untuk melakukan monitoring kadar lipid secara rutin, pemberian terapi statin serta melakukan gaya hidup sehat.^{25,46,48-51,77} Tingginya responden penelitian ini yang mempunyai faktor risiko dislipidemia

mungkin karena tidak dilakukannya monitoring kadar lipid, tidak dilakukannya terapi statin bagi individu yang mengalami dislipidemia, dan belum adanya kesadaran untuk melakukan gaya hidup sehat dalam keseharian responden.

Karakteristik pasien menunjukkan pasien stroke iskemik yang mempunyai riwayat merokok sebanyak 28,1%. Hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menunjukkan penderita stroke iskemik yang mempunyai faktor risiko berupa kebiasaan merokok sebanyak 43%¹², 20,2%²⁵, dan 45%.⁷⁶ Literatur menunjukkan bahwa kebiasaan merokok merupakan faktor risiko terjadinya stroke iskemik pada semua kelompok umur, jenis kelamin, dan ras. Perokok bahkan mempunyai faktor risiko untuk terkena stroke iskemik 2x lebih besar dibandingkan dengan mereka yang bukan perokok. Perubahan patologis yang terjadi pada perokok meliputi peningkatan kadar fibrinogen, agregasi trombosit, viskositas darah, dan stenosis vaskuler. Risiko untuk terjadinya stroke iskemik berkurang sejak perokok berhenti merokok bahkan risiko tersebut hampir menghilang setelah perokok berhenti merokok >5 tahun. Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa pada perokok pasif juga terjadi peningkatan risiko terjadinya stroke iskemik, oleh karenanya perhatian yang besar juga patut diberikan kepada mereka yang mempunyai faktor risiko terpapar asap rokok.^{46,52} Penetapan definisi operasional merokok pada berbagai penelitian yang berbeda-beda, jawaban responden yang sifatnya subjektif, serta tidak bisa dipastikannya jumlah perokok pasif memberikan jumlah responden dengan faktor risiko stroke iskemik berupa merokok yang berbeda-beda pada tiap penelitian.

Karakteristik pasien menunjukkan pasien stroke iskemik yang mempunyai riwayat infark miokard sebesar 28,1%. Hal ini tidak berbeda jauh dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Matz K (2006) yang menunjukkan penderita stroke iskemik yang mempunyai faktor risiko berupa riwayat infark miokard sebanyak 16%²⁵. Berbeda dengan dengan penelitian yang dilakukan oleh Vermeer (2006) yang menunjukkan responden dengan riwayat infark miokard sebanyak 10%⁷⁶, bahkan penelitian yang dilakukan oleh Gentile NT (2006) hanya menunjukkan sebanyak 0,5%.¹¹ Infark miokard dapat menjadi faktor risiko stroke iskemik tergantung dari ada tidaknya trombus yang terbentuk di dalam jantung. Penderita dengan infark miokard dinding anterior biasanya lebih sering menyebabkan komplikasi stroke iskemik (4-12%) dibandingkan dengan infark miokard dinding inferior. Sekitar 40% penderita infark miokard dinding anterior akan terbentuk trombus pada ventrikel kiri, yang biasanya terbentuk 2 minggu hingga 3 bulan sejak kejadian infark miokard. Trombus pada $>1/3$ penderita infark miokard tetap dapat terlihat dengan menggunakan ekokardiografi hingga 1 tahun setelah onset infark miokard dan pada $1/4$ penderita infark miokard trombus menetap hingga 2 tahun.⁴⁶ Penderita dengan *ejection fraction* pasca menderita infark miokard yang rendah mempunyai *5-year stroke risk* sebesar 8,1%. Menegakkan diagnosis infark miokard selain dari keluhan pasien, dapat juga dengan dilakukan pemeriksaan penunjang, yaitu pemeriksaan elektrokardiografi *12 lead* dan *transthoracic echocardiography* (TTE) untuk menilai fungsi jantung secara keseluruhan dan dapat mengenali kardiomiopati, pergerakan dinding jantung abnormal, kalsifikasi dan kelainan katup jantung, trombus intraventrikel,

dan *patent foramen ovale*.^{82,83} Penggunaan antikoagulan untuk penderita stroke iskemik dengan faktor risiko infark miokard dimana terdapat kecurigaan adanya trombus pada saat dilakukan pemeriksaan penunjang dapat dipertimbangkan, dengan target INR 2,0 - 3,0, setidaknya 3 bulan hingga 1 tahun pemberian terapi. Penggunaan aspirin pada penderita infark miokard yang sedang menjalani terapi dengan antikoagulan dapat diberikan hingga dosis 162 mg/hari.⁴⁶ Jumlah responden dengan faktor risiko stroke iskemik berupa riwayat infark miokard yang berbeda-beda pada tiap penelitian mungkin karena tingkat kepedulian responden terhadap keluhan terkait infark miokard berbeda-beda sehingga penegakkan diagnosis infark miokard menjadi terlambat yang mana hal ini akan berakibat terjadinya stroke iskemik. Tingkat kepatuhan responden terhadap terapi dan monitoring yang harus dilakukannya juga mungkin berperan dalam perbedaan banyaknya kejadian stroke iskemik pada tiap-tiap penelitian.

Karakteristik pasien menunjukkan pasien stroke iskemik dengan BMI normal (62,5%) lebih banyak dibandingkan dengan responden yang mempunyai BMI *overweight* (31,3%) dan obesitas (6,3%). Penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Park JW (2008) menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda yakni penderita stroke iskemik yang mempunyai BMI *overweight* sebanyak 26,8% dan obesitas 2,4%⁷⁸, penelitian Chen HJ (2006) menunjukkan responden dengan BMI *overweight* sebanyak 36,4% dan obesitas 29,6%,⁷⁹ sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Ni K (2009) menunjukkan bahwa responden yang mempunyai BMI *overweight* dan obesitas sebanyak 18%.⁸⁰ Obesitas didefinisikan sebagai BMI yang $>30 \text{ kg/m}^2$. Hubungan antara obesitas dan peningkatan berat

badan pada usia dewasa dengan terjadinya stroke iskemik sangat kompleks. Obesitas berhubungan kuat dengan beberapa faktor risiko stroke iskemik yang utama seperti hipertensi, diabetes, dan dislipidemia. Berkurangnya berat badan diharapkan akan memperbaiki tekanan darah, kadar glukosa darah dan kadar lipid.^{46,52} Penelitian ini menunjukkan responden dengan BMI normal yang lebih banyak dibandingkan dengan responden yang mempunyai BMI obesitas, hal ini mungkin terjadi karena pasien menjaga berat badan dengan cara berolahraga ataupun melakukan pembatasan diet, namun apabila tidak disertai pengendalian terhadap faktor risiko stroke iskemik lain, terutama hipertensi dan dislipidemia, maka pasien tersebut bisa saja mengalami kejadian stroke iskemik. Sampai saat ini belum ditemukan penelitian yang menunjukkan sampai seberapa jauh penurunan berat badan sehingga dapat mengurangi risiko terjadinya stroke iskemik.

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar GDS yang dapat mempengaruhi *outcome* pasien stroke iskemik fase akut terdapat pada kadar GDS 105 mg/dl, namun hasil statistik ini tidak bermakna. Hal ini serupa dengan yang dikemukakan oleh Lindsberg PJ (2004)⁸, namun berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Baird TA (2003)¹⁶ dan Kernan WN (2005) yang menyatakan bahwa kadar GDS yang digunakan sebagai prediktor perburukan *outcome* pasien stroke iskemik fase akut terdapat pada kadar GDS 126 mg/dl²⁰. Penelitian yang dilakukan oleh Baird TA menggunakan terjadinya perluasan infark pada hari ke 7 sebagai *outcome*, sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Kernan WN tidak membedakan antara pasien stroke iskemik fase akut diabetik dengan nondiabetik. Penelitian yang

dilakukan oleh Gentile NT (2006) menemukan bahwa kadar GDS 131 mg/dl dapat dijadikan sebagai prediktor *outcome* pasien stroke iskemik yang memburuk.¹¹ *Outcome* yang digunakan pada penelitian ini ialah mortalitas pasien selama perawatan di rumah sakit. Penelitian yang dilakukan oleh Fuentes B (2010) menemukan bahwa kadar GDS 155 mg/dl dapat dijadikan sebagai prediktor *outcome* pasien stroke iskemik,¹⁵ namun instrumen yang dilakukan untuk menilai *outcome* dalam penelitian tersebut menggunakan skor Rankin dimana modalitas neurologik yang diukur dalam skor tersebut hanya komponen motorik dan kesadaran, berbeda dengan skor NIHSS yang menilai komponen motorik, sensorik, kesadaran, saraf kranial, neglek, dan bahasa. Penelitian Fuentes B (2010) tersebut juga memasukkan pasien diabetik dalam perhitungan statistiknya. Pasien stroke iskemik fase akut diabetik mungkin saja akan memberikan *outcome* yang lebih buruk bila dibandingkan dengan pasien stroke iskemik fase akut nondiabetik karena mungkin saja pengaruh hiperglikemia yang berlangsung kronik telah menimbulkan kerusakan intraserebral sebelumnya yang mengakibatkan neuron-neuron pada pasien stroke iskemik diabetik akan lebih rentan terhadap kejadian iskemia dibandingkan dengan pasien stroke iskemik nondiabetik.^{8,13,81} Hal ini mungkin yang menyebabkan kadar glukosa darah sewaktu secara bermakna mempengaruhi *outcome* responden pada penelitian Fuentes B.

Terdapat perubahan skor NIHSS sejak 48 jam onset hingga hari ke 7 onset dengan kecenderungan penurunan skor NIHSS yang menandakan terdapat perbaikan *outcome* pasien stroke iskemik. Saat stroke iskemik terdapat perubahan vaskuler dan perubahan metabolisme seluler. Respon dari vaskuler berupa

bertambahnya suplai darah dari pembuluh kolateral. Respon ini bisa memberi hasil yang baik bila pembuluh kolateral individu tersebut mencukupi untuk mensuplai daerah yang iskemik. Pembuluh kolateral terutama berasal dari arteri karotis dan faktor aterosklerosis, terutama ada tidaknya stenosis arteri karotis, memegang peran penting dalam terciptanya pembuluh kolateral. Reaktivitas pembuluh darah intraserebral juga berperan dalam perbaikan *outcome* pasien. Reaktivitas pembuluh darah meliputi : regulasi dinamis, autoregulasi, dan reaktivitas vasomotor. Autoregulasi dan reaktivitas vasomotor dipengaruhi oleh input neuronal, regangan myogenik, dan lingkungan kimiawi lokal. Autoregulasi adalah usaha yang dilakukan oleh pembuluh darah, sehingga aliran darah bisa mengalir secara konstan. Hal ini bisa terjadi karena mekanisme komponen muskuler dari pembuluh darah, pompa kalium dan kadar adenosin yang beredar di darah. Reaktivitas vasomotor merupakan respon arteriol terhadap rangsangan neurogenik atau kimiawi yang dilakukan pembuluh darah saat mengalami kejadian serebrovaskuler yang patologis. Reaktivitas vasomotor ini bisa ditimbulkan dengan cara hiperkapnia, sehingga meningkatkan aliran darah untuk memenuhi kebutuhan perfusi jaringan otak. Reaktivitas vasomotor ini dipengaruhi oleh beberapa mediator seperti pCO₂, NO, adenosin, dan *endothelium-derived factors*. Perubahan pCO₂ akan menyebabkan perubahan pH intraseluler dan ekstraseluler. Perubahan pH ini, dengan perantara *second messenger*, akan mempengaruhi otot halus pembuluh darah. Aliran darah serebral akan berubah 1-2 ml/100 gr/menit/mmHg CO₂. Hipokapnia yang berlangsung terus menerus akan menyebabkan aliran darah serebral kembali ke tingkat yang normal. Adenosin

akan membuat pembuluh darah vasodilatasi melalui *adenosine A_{2A} receptors*. Adenosin juga mengaktivasi *K_{ATP} channels* sehingga arteri akan mengalami relaksasi. Reaktivitas pembuluh darah intraserebral ini dapat dinilai dengan cara meningkatkan pCO₂ atau mengubah *Mean Arterial Pressure* yang dilakukan dengan cara menahan nafas (akumulasi CO₂ secara pasif), tes dengan menggunakan *acetazolamide*, inhalasi CO₂, manuver Valsava, atau oklusi sementara arteri karotis. Perubahan aliran darah serebral sewaktu melakukan uji reaktivitas pembuluh darah intraserebral ini dapat dinilai dengan menggunakan *Trancranial Doppler (TCD)*. Saat ini pemeriksaan reaktivitas vasomotor dengan menggunakan TCD sering dilakukan untuk menilai ada tidaknya risiko stenosis pada seseorang. Penurunan skor NIHSS pasien stroke iskemik fase akut nondiabetik pada penelitian ini tidak berhubungan dengan kadar glukosa darah sewaktu menandakan bahwa masih ada faktor-faktor lain selain kadar glukosa darah yang berperan dalam memperbaiki *outcome*.⁵⁴

Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya penilaian terhadap faktor-faktor lain yang turut berperan dalam mempengaruhi reaktivitas pembuluh darah serebral seperti kadar pCO₂, adenosin, ataupun pemeriksaan TCD untuk melihat reaktivitas vasomotor tiap-tiap individu. Faktor-faktor yang mempengaruhi jumlah sel yang nekrosis seperti kadar *glutathione*, peroksinitrit, eNOS, dan *prostacyclin synthase* juga tidak dinilai karena mempunyai waktu paruh yang singkat.