

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke iskemik

2.1.1 Definisi dan faktor risiko

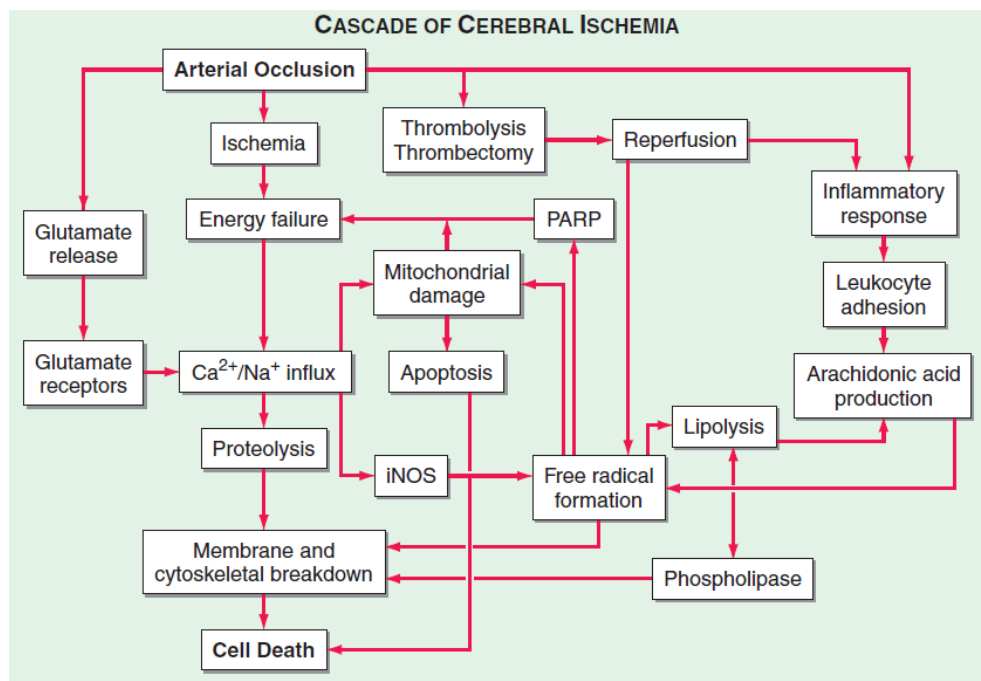
Menurut *World Health Organization* (WHO), stroke didefinisikan sebagai sebuah sindrom yang memiliki karakteristik tanda dan gejala neurologis klinis fokal dan/atau global yang berkembang dengan cepat, adanya gangguan fungsi serebral, dengan gejala yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menimbulkan kematian tanpa terdapat penyebab selain yang berasal dari vaskular. Sedangkan menurut *American Heart Association/ American Stroke Association* (AHA/ASA) tahun 2013, stroke iskemik adalah sebuah episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark fokal pada serebral, medula spinalis, dan retina.¹

Faktor risiko stroke dapat dikelompokkan menjadi 2, yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diubah.

- 1) Faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi genetik, jenis kelamin, usia, dan ras.
- 2) Faktor risiko yang dapat diubah meliputi hipertensi, riwayat penyakit kardiovaskular, merokok, fibrilasi atrium, dislipidemia, obesitas, gangguan koagulasi, diabetes melitus, kondisi inflamasi, infeksi, dan pasien dalam terapi hormon.¹⁴

2.1.2 Patofisiologi selular stroke iskemik

Kedadaan iskemik menyebabkan produksi ATP oleh mitokondria berhenti dan cadangan ATP intraselular habis dalam waktu 2 menit. Membran sel berdepolarisasi menyebabkan masuknya kalsium dan natrium serta keluarnya kalium dari sel. Sel di inti infark secara cepat dan ireversibel dihancurkan oleh lipolisis, proteolisis, dan disagregasi mikrotubulus akibat kegagalan metabolisme. Penumbra iskemik, zona jaringan antara inti infark dan sel otak normal, mengalami penurunan aliran darah tetapi metabolisme sel tetap terjaga.^{15,16}



Gambar 1. Patofisiologi selular stroke iskemik

Sumber: Harrison's Neurology in Clinical Medicine, 3E.¹⁴

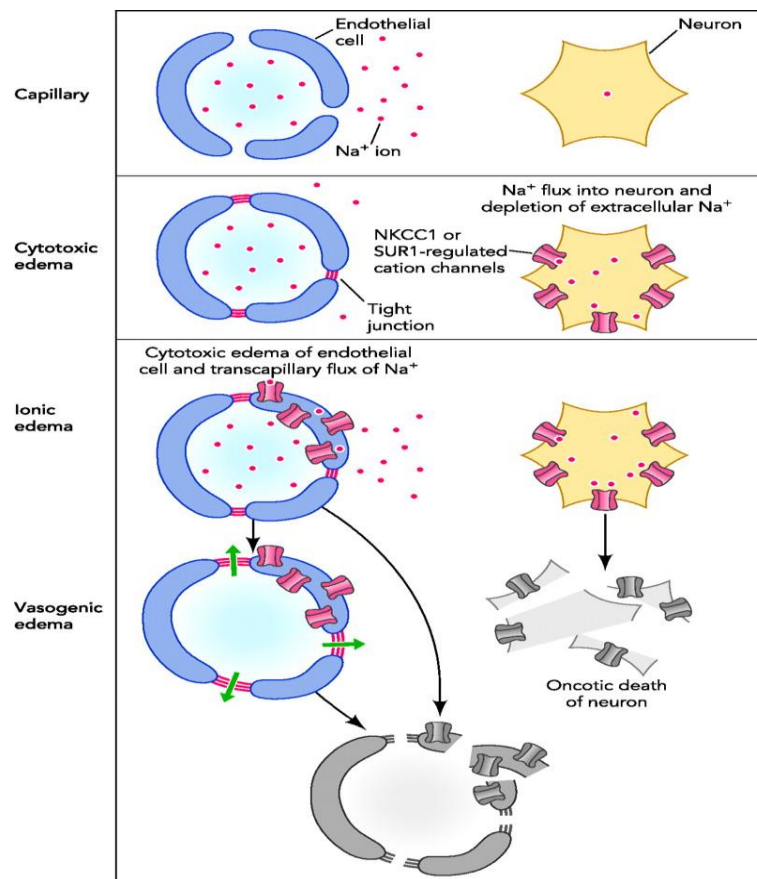
Kehilangan energi akibat iskemik serebri menyebabkan ketidakseimbangan ion, pelepasan neurotransmitter dan penghambatan pengambilan kembali neurotransmitter. Hal ini terutama terjadi pada

glutamat, neurotransmitter eksitotoksik utama. Glutamat mengikat *N-Metil-D-aspartat* (NMDA) ionotropik dan *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) *receptors* (iGluRs) yang memicu masuknya kalsium ke dalam sel. Kalsium yang berlebihan ini memicu phospholipase dan protease yang mendegradasi membran dan protein penting. Selain itu, reseptor glutamat memicu masuknya natrium dan air secara berlebihan menyebabkan pembengkakan sel, edema dan menyusutnya ruang ekstraselular.¹⁷

Kalsium, natrium, dan ADP yang tinggi di sel iskemik merangsang produksi radikal oksigen mitokondria yang berlebihan dan sumber-sumber lain dari produksi radikal bebas seperti sintesis prostaglandin dan degradasi hipoksantin. Spesies oksigen reaktif (ROS) secara langsung merusak lipid, protein, asam nukleat, dan karbohidrat. ROS sangat beracun untuk sel karena kadar dan peningkatan enzim antioksidan (*superoxide dismutase* (SOD), katalase, *glutathione*) dan mekanisme *scavenging* (α -tokoferol, vitamin C) terlalu lambat untuk mengimbangi produksi ROS. Mekanisme kematian neuronal lain juga akan diinduksi seperti pembentukan pori transisi mitokondria, kaskade lipoksigenase, aktivasi *poli ADP ribose polymerase* (PARP) dan ketidakseimbangan ion yang bertambah kuat melalui perekrutan sekunder saluran permeabel kalsium *transient receptor potential ion* (TRPM). Pada akhirnya, kaskade tersebut akan menyebabkan kematian neuronal yang terdiri dari nekrosis, apoptosis, dan autofagi.¹⁷⁻¹⁹

2.1.3 Edema serebri akibat iskemik

Terjadinya edema serebri merupakan proses yang kompleks dan bertahap yang dimulai dari edema sitotoksik sel neuroglia (yang tidak memerlukan aliran darah aktif) dan berlanjut menjadi edema ionik dan vasogenik (yang terjadi ketika jaringan iskemik direperfusi).²⁰ Edema sitotoksik, ionik, dan vasogenik timbul dari perubahan permeabilitas disebabkan iskemia pada pembatas seluler otak. Perubahan permeabilitas ini merupakan hasil dari stimulasi patologis atau upregulasi transkripsi saluran ion dan transporter pada sawar darah otak, pleksus koroid, dan sel-sel neuroglia.²¹



Gambar 2. Mekanisme edema serebri

Sumber: Kahle KT. Molecular Mechanisms of Ischemic Cerebral Edema: Role of Electroneutral Ion Transport. 2009.²¹

Edema sitotoksik mendorong akumulasi intraseluler dari zat terlarut osmotik aktif yang tidak hanya menyebabkan pembengkakan sel tetapi juga mengarah pada perubahan gradien ionik yang mendorong perpindahan cairan trans endotelial ke dalam ruang ekstraselular.²² Pendorong utama di balik terbentuknya edema sitotoksik adalah akumulasi natrium intraseluler. Ion ini biasanya terkonsentrasi lebih tinggi di ruang ekstraselular daripada di ruang intraseluler akibat permeabilitas selektif membran plasma dan aktivitas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$. Namun, iskemia memicu perubahan dalam membran sel yang membuatnya lebih permeabel terhadap natrium. Klorida mengikuti masuknya natrium melalui saluran klorida, dan air mengikuti juga melalui saluran air aquaporin untuk menjaga netralitas listrik dan osmotik.²¹

Mediator molekul yang berbeda bertanggung jawab untuk akumulasi zat terlarut intraseluler selama edema sitotoksik, termasuk berbagai saluran natrium dan transporter.²⁰ Protein transpor ion ini distimulasi oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan iskemia seperti peningkatan kadar kalium dan proton ekstraseluler, mediator inflamasi, dan neurotransmitter eksitatorik. Jalur seperti *tetrodotoxinsensitive sodium channels*, NHE dan NKCC1 yang normalnya memediasi masuknya natrium ke dalam sel aktivitasnya meningkat sebagai respon terhadap faktor-faktor tersebut.^{23,24}

Asam amino eksitatorik seperti glutamat memainkan peran sangat penting dalam cedera sel iskemik, tidak hanya memicu eksitotoksisitas neuron tetapi juga dengan merangsang masuknya natrium dan klorida yang mendorong pembengkakan sel otak sitotoksik.²⁵ Glutamat biasanya dilepaskan ke sinaps pada konsentrasi milimolar, memediasi transmisi sinaptik eksitatorik dengan mengikat setidaknya dua kelas *ion channel-coupled receptors*, termasuk N-methyl-D-aspartat (NMDA) dan jenis non-NMDA seperti reseptor AMPA. Reseptor NMDA merupakan saluran kation yang permeabel untuk natrium dan kalsium. Biasanya, glutamat cepat dibersihkan dari sinaps. Namun, penelitian mikrodialisis telah menunjukkan bahwa setelah 30 menit iskemia, tingkat glutamat ekstraseluler meningkat lebih dari 150 kali lipat karena gangguan pembersihan. Kadar glutamat yang tinggi menghasilkan cedera neuronal dan glial serta kematian dengan memicu masuknya natrium, klorida, dan air, yang mengakibatkan pembengkakan sel yang luas.²¹

Selain itu, saluran ion yang biasanya tidak diekspresikan dalam otak telah terbukti mengalami upregulasi setelah cedera iskemik, contohnya saluran kation seperti saluran TRP dan *sulfonylurea receptor 1 (SUR1)-regulated NCCa-ATP channel*. Pembukaan saluran kation ini memungkinkan natrium (dan kalsium) untuk memasuki sel. Masuknya kation dengan klorida melalui *volume-regulated anion channels (VRAC)* menciptakan gaya osmotik yang mendorong masuknya air dan menyebabkan pembengkakan sel.²¹

Edema sitotoksik sel-sel otak tidak dengan sendirinya meningkatkan volume bersih otak kecuali aliran darah otak diperbaiki karena edema sitotoksik hanyalah redistribusi cairan dari ekstraseluler ke ruang intraseluler otak. Cairan tambahan harus ditambahkan ke ruang ekstraselular otak agar peningkatan volume otak secara aktual dapat terjadi. Pergerakan ion dan air menuju sel akibat edema sitotoksik menyebabkan berkurangnya zat tersebut dari ruang ekstraseluler.^{26,27} Gradien baru yang terbentuk untuk natrium dan zat terlarut osmotik aktif lainnya antara ruang intravaskular dan ruang ekstraselular merupakan gaya pendorong untuk perpindahan cairan edema transendotelial melintasi sawar darah-otak. Namun, potensi energi yang tersimpan pada gradien ionik ini tidak dapat menyebabkan perpindahan air dan zat terlarut hingga permeabilitas sel endotel otak dari sawar darah-otak berubah. Peningkatan permeabilitas sel endotel terhadap natrium, klorida, dan air, dicapai dengan meningkatkan ekspresi saluran ion transelular dan transporter dan saluran air aquaporin (yang mengakibatkan edema ionik), atau pembukaan *tight junction* antara sel-sel endotel (yang mengakibatkan edema vasogenik) sehingga memungkinkan perpindahan zat terlarut dan air menuruni gradien konsentrasinya.²¹

Edema ionik dan vasogenik terjadi ketika permeabilitas sel endotel berubah.²⁸ Edema ionik adalah fase awal dari disfungsi endotel yang dipicu oleh iskemia dan 6 jam mendahului edema vasogenik.²⁹ Akibat edema sitotoksik sel neuroglia, ruang ekstraselular otak kekurangan ion dan air, menghasilkan gradien yang mendorong pergerakan zat terlarut dan air dari

kompartemen vaskular ke ruang ekstraseluler, yang terjadi ketika memicu perubahan permeabilitas transendotelial pada sawar darah-otak. Peningkatan permeabilitas sel endotel biasanya karena peningkatan aktivitas dan atau ekspresi protein pengangkut ion yang dipicu iskemia atau metabolit beracun terkait. Cairan edema ionik miskin protein karena *tight junction* dari sawar darah-otak masih utuh. Kotransporter aktif sekunder NKCC1, diekspresikan pada sisi luminal (darah) endotelium, memainkan peran penting dalam pembentukan edema ionik dengan memasukkan natrium dan klorida ke dalam sel karena sel-sel endotel, tidak seperti neuron dan astrosit, tidak mengekspresikan *voltage-gated sodium channels*. Natrium di dalam sel kapiler kemudian dikeluarkan ke ruang ekstraselular otak oleh aktivitas Na^+K^+ -ATPase, yang diekspresikan pada membran adluminal sel kapiler, klorida mengikuti melalui saluran anionik.^{28,30}

Setelah edema ionik, tahap kedua disfungsi endotel akibat iskemia adalah edema vasogenik, yang ditandai dengan pemecahan *tight junction* pada sawar darah-otak dan akumulasi cairan dalam ruang interstitial otak. Pembengkakan sel endotel karena edema sitotoksik, polimerisasi aktin tergantung retraksi sel endotel, pembentukan celah interendotelial, pemecahan *tight junction*, dan degradasi enzimatik membran basal sel endotel merupakan semua mekanisme yang telah diusulkan untuk menjelaskan perubahan permeabilitas endotel yang menyertai edema vasogenik. Faktor diinduksi iskemia seperti trombin telah terbukti menyebabkan celah dalam sawar darah-otak dengan memicu retraksi sel

endotel setelah episode iskemik fokal seperti stroke dan hematoma intraserebral.^{21,28,30} VEGF yang dipicu oleh iskemia mengganggu integritas fisik dari *tight junction* endotel dan mendorong pembentukan edema vasogenik.³¹ Edema vasogenik juga terjadi ketika membran basal kapiler putus akibat matriks metaloproteinase yang dipicu iskemia.³²

2.2 Gangguan natrium serum pada stroke iskemik

2.2.1 Hiponatremia

Konsentrasi natrium serum yang rendah merupakan salah satu gangguan elektrolit yang sering dihadapi pada pasien penyakit neurologis akut. Hiponatremia didefinisikan sebagai konsentrasi natrium serum di bawah 135 mmol/L. Hiponatremia disebabkan oleh kelebihan cairan tubuh dibandingkan kandungan natriumnya dan sering dihubungkan iso atau hiposmolalitas serum. Hiponatremia menyebabkan pergeseran air secara osmotik dari ruang ekstraselular hipotonis menuju ruang intraselular yang relatif hipertonis sehingga menyebabkan edema otak, penurunan aliran darah otak dan kompresi otak. *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone* (SIADH) dan *cerebral salt wasting syndrome* (CSWS) akibat ekspresi berlebihan peptida natriuretik adalah dua mekanisme patofisiologi yang umumnya ditemukan pada pasien neurologis.^{33,34}

SIADH adalah suatu keadaan meningkatnya volume cairan ekstraseluler karena peningkatan reabsorpsi air oleh ginjal akibat sekresi ADH yang berlebihan. Selain itu, pengaturan kembali yang menurunkan

ambang osmotik rasa haus pada penderita juga terlibat dalam terbentuknya ekspansi volume. Namun, penderita tidak menunjukkan tanda-tanda hipervolemik yang jelas karena hanya sepertiga dari cairan berada di ruang ekstraselular. Peningkatan laju filtrasi glomerulus yang disebabkan oleh ekspansi volume intravaskular menyebabkan penurunan reabsorpsi natrium proksimal dan meningkatkan ekskresi natrium urin. Pengaturan natrium yang tetap normal oleh ginjal meskipun terjadi hiponatremia merupakan karakteristik SIADH.³⁵⁻³⁷

CSWS ditandai dengan ekskresi berlebihan natrium oleh ginjal yang menyebabkan penurunan volume cairan. Meskipun mekanisme terjadinya CSWS belum sepenuhnya dipahami, hipotesis yang paling mungkin adalah amplifikasi sentral peptida natriuretik, terutama *brain natriuretic peptide* (BNP) dikombinasikan dengan penurunan aliran simpatis karena berbagai penyakit neurologis. Rangsang simpatis di ginjal memainkan peran penting dalam pengaturan natrium dan air di proksimal dan pengaturan pelepasan renin di sel epitel jukstaglomerular sehingga penurunan rangsang simpatis ke ginjal menginduksi ekskresi natrium oleh ginjal dan penurunan volume. Selain itu, peptida natriuretik merangsang terjadinya dilatasi arteriole aferen dan penyempitan arteriole eferen ginjal yang menyebabkan laju filtrasi glomerulus meningkat. Peptida ini juga bekerja pada tubulus ginjal, mensupresi angiotensin II sehingga merangsang transpor natrium dan air, menghambat transporter natrium di tubulus pengumpul bagian dalam medula, melawan efek ADH pada ginjal dan menurunkan rangsang simpatis.

Penurunan volume yang terjadi karena pembuangan natrium oleh ginjal akan mengaktifkan baroreseptor yang meningkatkan pelepasan ADH sehingga mengakibatkan peningkatan penyimpanan air. Oleh karena itu, kebanyakan pasien yang menderita CSWS juga menunjukkan kenaikan kadar ADH dan menyerupai kriteria SIADH.³⁷⁻³⁹

Penurunan mendadak natrium serum dapat mengakibatkan pergeseran cepat cairan menyebabkan edema serebral. Individu umumnya tanpa gejala yang signifikan sampai kadar natrium serum turun di bawah 120 mmol / L, meskipun kurang jelas tapi penurunan cepat berhubungan dengan perburukan klinis. Tanda khas pada kasus ringan adalah kelelahan, mual, sakit kepala, disgeusia, anoreksia, dan kram otot. Jika kadar terus turun (misalnya, 120-130 mmol / L), memburuknya gejala tersebut dapat disertai muntah, fasikulasi, tremor, dan penurunan kewaspadaan mental dan orientasi yang progresif. Hiponatremia yang mengancam jiwa (yaitu, <115 mmol / L) yang bersifat akut diketahui menyebabkan kejang fokal dan umum dan dapat menyebabkan koma. Jika tidak diobati, edema serebral progresif dapat menyebabkan herniasi otak.

Ketika merawat kelainan elektrolit ini harus sangat hati-hati karena koreksi berlebihan dapat menyebabkan mielinolisis sentral (pontin atau ekstrapontin). Komplikasi neurologis ini biasanya berupa gangguan kognisi dan penurunan kewaspadaan. Namun, ciri lokalisasi seperti ataksia, hemiparesis, dan tanda UMN dapat terjadi. EEG sering memperlihatkan berbagai tingkat perlambatan nonspesifik, gelombang trifasik, tegangan

tinggi berirama delta, dan *periodic lateralized epileptiform discharges* juga ditemukan dalam kasus yang lebih berat.^{6,33,34}

2.2.2 Hipernatremia

Hipernatremia didefinisikan sebagai konsentrasi natrium serum lebih dari 145 mmol/L dan disebabkan oleh kelebihan natrium dibandingkan cairan tubuh. Diabetes insipidus dan penyebab iatrogenik banyak ditemukan pada pasien neurologis.³⁴ Hipernatremia biasanya terjadi akibat gangguan mekanisme haus dan atau kurangnya asupan air. Tanda dan gejala hipernatremia umumnya mencerminkan gangguan sistem saraf pusat akibat pengurangan volume cairan intraseluler di otak. Penurunan tingkat kesadaran dan kebingungan adalah manifestasi paling umum dan berhubungan dengan keparahan hipernatremia yang diderita.⁸ Ketika air meninggalkan kompartemen intraseluler dan sel mulai menyusut, manifestasi sistem saraf pusat seperti mudah marah, gelisah, lesu, otot berkedut, spastisitas, dan hiperrefleks terjadi. Jika penyusutan sel otak terus terjadi dapat mengakibatkan pendarahan otak akibat pecahnya pembuluh darah dan gangguan neurologis yang permanen pada kasus lebih berat.⁴⁰ Tanda-tanda neuromuskuler abnormal pada iritasi otot seperti peningkatan tonus dan refleks peregangan tendon, kelemahan otot atau kram sering terlihat pada penurunan volume dan hipernatremia. Hipernatremia tidak menyebabkan kejang tetapi hipernatremia bisa disebabkan oleh kejang akibat laktat yang memicu pergeseran gradien osmolalitas intraseluler.^{34,41}

2.3 Keluaran motorik pasien stroke iskemik

2.3.1 Gangguan motorik pasien stroke iskemik

Gangguan yang paling umum ditemukan pada pasien stroke adalah gangguan motorik yang terjadi pada 80% penderita stroke, baik berupa hilang atau berkurangnya fungsi kontrol terhadap otot ataupun keterbatasan gerak.¹⁰ Gangguan motorik tungkai atas ditemukan pada 77% pasien dan gangguan motorik tungkai bawah ditemukan pada 72% pasien pada satu minggu setelah onset stroke pertama kali. Berkurangnya keseimbangan juga salah satu gangguan motorik yang umum ditemui dan sekitar 50% dari pasien tersebut tidak dapat berdiri tanpa bantuan selama satu bulan setelah onset stroke.⁴² Banyak dari pasien stroke yang mengalami kelumpuhan satu sisi disebut hemiplegia ataupun kelemahan satu sisi disebut hemiparesis.⁴³

Kelemahan atau paralisis adalah gangguan dominan yang menyebabkan disfungsi setelah stroke. Hal tersebut merupakan konsekuensi langsung dari berkurangnya transmisi sinyal dari korteks motorik (yang menghasilkan impuls gerakan) ke sumsum tulang belakang (yang mengeksekusi gerakan melalui sinyal ke otot). Kurangnya transmisi menyebabkan tertundanya inisiasi, penghentian kontraksi otot, dan kelambatan dalam membentuk kekuatan, bermanifestasi sebagai ketidakmampuan untuk bergerak atau bergerak cepat dengan konsekuensi fungsional negatif.⁴⁴⁻⁴⁶ Kelemahan gerak pada akhirnya berujung pada imobilitas yang dapat menyebabkan masalah-masalah lain terkait gangguan motorik, yaitu perubahan jaringan lunak perifer yang mengurangi

penyesuaian jaringan, potensiasi mekanisme refleksi, dan spastisitas, akhirnya mengarah ke fibrosis otot dan berkontribusi terhadap postur anggota gerak abnormal, rasa sakit, dan penurunan fungsi.^{46,47}

Kelemahan, gangguan sensorik, dan rasa sakit dapat mencegah gerakan normal ketika anggota gerak yang mengalami paresis dipaksa untuk gerak sehingga sebagai gantinya mekanisme kompensasi digunakan untuk menyelesaikan tugas.⁴⁸ Spastisitas merupakan salah satu akibat dari mekanis kompensasi ini dan terkait dengan efek sekunder dari kelemahan dan imobilitas otot rangka.⁴⁶ Spastisitas umum terjadi setelah stroke dan muncul pada 30% pasien, biasanya terjadi pada beberapa hari atau minggu pertama. Pada tungkai atas, tanda lengan spastik yang paling sering ditemukan adalah rotasi internal dan adduksi dari bahu ditambah dengan fleksi pada siku, pergelangan tangan dan jari-jari. Pada tungkai bawah, adduksi dan ekstensi lutut dengan kaki equinovarus adalah pola yang paling sering diamati.⁴⁹

Gangguan sensorik meliputi taktil, proprioseptif, dan atau modalitas sensorik lebih tinggi seperti defisit dalam diskriminasi 2 titik, stereognosis, dan grafestesia adalah umum terjadi setelah stroke dan mungkin terkait dengan tingkat kelemahan dan tingkat keparahan stroke, mobilitas, kemandirian dalam kegiatan hidup sehari-hari, dan pemulihan.⁵⁰ Gangguan sensorik dapat menyebabkan keluaran motorik yang tidak akurat meskipun kapasitas motoriknya adekuat untuk melakukan tugas. Hilangnya sensasi secara kronis dapat menyebabkan gangguan motorik karena representasi

internal yang tidak akurat dari tugas dan atau ketidakmampuan untuk mengontrol keluaran motorik secara tepat karena kurangnya umpan balik terhadap konsekuensi dari tindakan motorik.⁴⁶

Gangguan motorik akibat stroke merupakan suatu keadaan yang kompleks pada pasien stroke akut terkait dengan edema, fase reperfusi, lokasi lesi, terkait dengan area kortikal yang terlibat, area pada substansia grisea yang terlibat, seperti ganglia basalis, talamus ataupun batang otak.⁴² Perubahan pada kemampuan motorik dapat terjadi melalui beberapa mekanisme seperti restitusi, substitusi, atau kompensasi. Restitusi relatif tidak tergantung dari variabel eksternal seperti stimulasi fisik dan kognitif. Restitusi meliputi reduksi edema, penyerapan darah, pemulihan arus ion, dan pemulihan transportasi aksonal, dan juga reperfusi karena reanalisis pembuluh darah. Substitusi termasuk adaptasi fungsional jaringan saraf yang mengkompensasi hilang atau terganggunya komponen saraf oleh cedera. Kompensasi bertujuan untuk memperbaiki ketidaksesuaian antara gangguan keterampilan pasien dan kebutuhan oleh pasien atau lingkungan.^{10,51}

2.3.2 Faktor yang mempengaruhi keluaran motorik stroke iskemik

2.3.2.1 Lokasi infark

Kemampuan motorik dan keluaran fungsional setelah stroke iskemik akut sangat berhubungan dengan lokasi lesi di otak.⁵² Keluaran motorik sangat tergantung kepada keutuhan traktus kortikospinalis sehingga kerusakan pada traktus kortikospinalis termasuk krus posterior

kapsula interna merupakan prediktor kuat keluaran motorik yang buruk.⁵³ Lesi pada hemisfer kiri, jalur motorik (krus posterior kapsula interna, korona radiata), substansia alba (kapsula eksterna, fasikulus longitudinalis superior, fasikulus uncinatus) dan traktusnya, girus post sentral, putamen dan operkulum berhubungan dengan keluaran jangka panjang yang lebih jelek.⁵⁴

2.3.2.2 Volume infark

Volume infark saat stroke fase akut dapat digunakan untuk memperkirakan keluaran pasien stroke. Volume infark serebral berhubungan dengan gangguan motorik dan keluaran fungsional jangka panjang serta kualitas hidup penderita stroke.⁵⁵ Terdapat hubungan yang cukup kuat antara volume lesi dan status fungsional meliputi gangguan fisik dan keterbatasan aktivitas. Pasien dengan lesi besar (>30 ml) dibandingkan lesi kecil memperlihatkan hubungan yang lebih kuat antara volume lesi dengan gangguan motorik dan keterbatasan aktivitas. Hubungan antara volume lesi dan keluaran pada lesi di hemisfer kanan lebih kuat dibandingkan lesi di hemisfer kiri.⁵⁶ Namun, pada penelitian lain tidak didapatkan adanya hubungan antara volume infark dan keluaran motorik yang dinilai pada hari ke sembilan puluh pasca stroke.⁵³

2.3.2.3 Usia

Usia yang bertambah memiliki efek sangat besar terhadap morbiditas, mortalitas, dan keluaran pasien stroke. Usia pasien memiliki hubungan negatif dengan keluaran motorik pasien saat keluar dari rumah

sakit sehingga semakin tua usia pasien stroke maka keluaran fungsionalnya menjadi semakin buruk.⁵⁷ Usia pasien sangat terkait dengan kondisi aktivitas kehidupan sehari-hari dan secara terbalik meramalkan keluaran fungsional yang lebih baik selama 3 bulan pasca stroke. Hal ini disebabkan mekanisme kompensasi vaskular dan plastisitas saraf yang lebih baik pada usia muda.^{58,59} Usia juga dapat digunakan sebagai prediktor kemampuan berjalan pada 30 hari pasca stroke.⁶⁰

2.3.2.4 Kadar glukosa

Hiperglikemi sering didapatkan pada pasien stroke iskemik dan berhubungan dengan peningkatan ukuran infark dan keluaran klinis yang buruk. Hubungan antara hiperglikemia dan hasil klinis yang buruk bahkan lebih jelas ketika hiperglikemia berlanjut selama beberapa hari pertama setelah onset stroke akut.⁶¹ Pasien dengan hiperglikemia saat masuk dan tidak memiliki riwayat diabetes melitus memiliki prognosis yang lebih buruk dari pada pasien yang memiliki riwayat diabetes dan hiperglikemia.⁶² Pada penelitian lain didapatkan hasil bahwa diabetes tidak berpengaruh terhadap keluaran motorik dan fungsional pada stroke fase akut dan post akut.⁶³

2.3.2.5 Profil lipid

Hubungan antara profil lipid dan keluaran pasien stroke telah banyak diteliti dan sebagian besar hasilnya bertentangan dengan peran profil lipid sebagai faktor risiko stroke iskemik. Kadar kolesterol total,

LDL-C, dan HDL-C berhubungan dengan keluaran pasien stroke iskemik akut.⁶⁴ Kadar kolesterol total serum yang lebih tinggi pada fase akut berhubungan dengan pemulihan motorik yang lebih baik setelah stroke iskemik.⁶⁵ Hal ini sejalan dengan penelitian lain yang mengatakan bahwa kadar kolesterol total, trigliserida (TG), dan HDL-C serum yang rendah merupakan prediktor keluaran pasien yang lebih buruk pada stroke iskemik akut.⁶⁶ Prognosis yang lebih baik ditemukan pada kadar TG yang tinggi setelah stroke iskemik.⁶⁷ Namun, pada penelitian lain diketahui bahwa baik hipertrigliseridemia maupun hipotrigliseridemia merupakan faktor risiko keluaran buruk pada stroke iskemik akut.⁶⁸ Pada wanita, profil lipid terlihat tidak berpengaruh terhadap keluaran, sementara pada pria, kadar kolesterol total dan LDL yang lebih tinggi berhubungan dengan keluaran yang lebih baik.⁶⁹

2.3.3 *Motor assessment scale*

Motor Assessment Scale (MAS) merupakan perangkat yang sering digunakan untuk melihat perbaikan motorik serta fungsional pada pasien stroke. MAS disusun oleh Carr dan Shepherd dan dipublikasikan pertama kali pada tahun 1985. MAS juga dapat dipergunakan sebagai prediktor untuk melihat keluaran motorik pasien stroke.¹¹

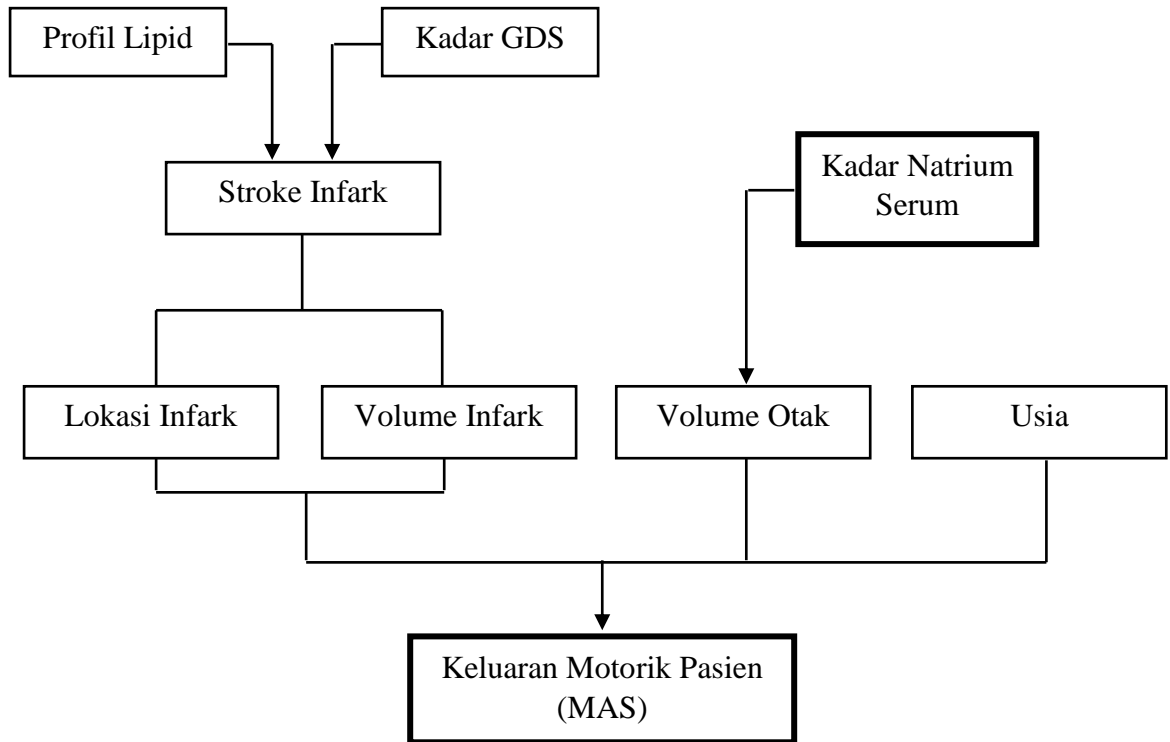
MAS telah diakui sebagai instrumen penilaian yang memiliki reliabilitas dan validitas yang sangat baik. Penggunaan MAS sangat sederhana, efisien, dan cepat dalam menilai keluaran motorik pasien stroke dan telah digunakan sebagai alat ukur keluaran utama pada rehabilitasi

stroke dan saraf pada umumnya. MAS dibanding alat evaluasi klinis lain sering dipilih untuk digunakan dalam penelitian stroke. *Wolf Motor Function Test* dan *Arm Motor Ability Test* memerlukan persiapan yang banyak sehingga terlalu panjang untuk penggunaan klinis rutin. *Action Research Arm Test* memerlukan pembelian alat tes yang mahal. *Fugl Meyer Assessment* memerlukan waktu yang lebih lama untuk dilakukan dan bukan merupakan indikator yang baik untuk melihat keluaran keseimbangan.^{70,71}

MAS meliputi 8 hal yang menggambarkan 8 area dari fungsi motorik, dengan masing-masing item mempunyai 7 poin (antara 0 sampai 6), dimana nilai 6 merupakan fungsi motorik optimal yang dapat dikerjakan. Penilaian fungsi motorik meliputi terlentang lalu berbaring ke samping ke sisi intak, terlentang lalu duduk ke samping tempat tidur, duduk dengan seimbang, duduk ke berdiri, berjalan, fungsi lengan atas, pergerakan tangan, dan aktivitas tangan lanjutan.¹¹

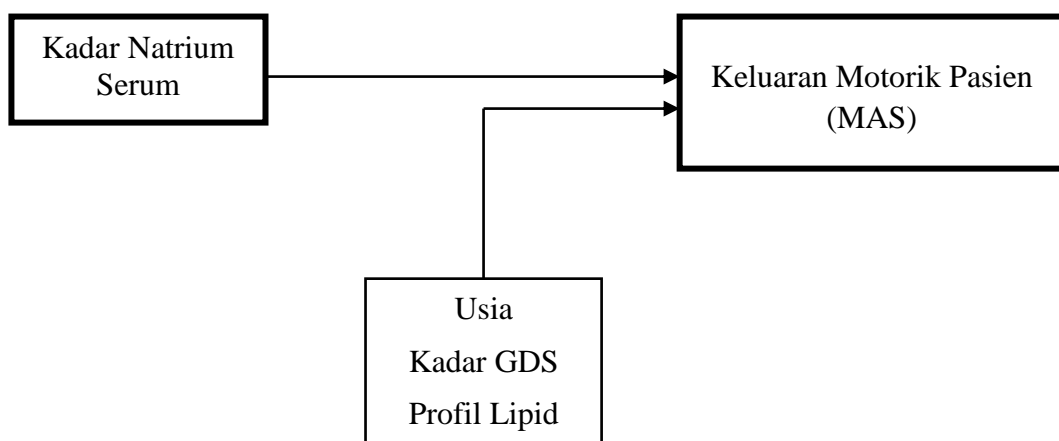
Menurut Carr *et al* penilaian dengan perangkat ini memerlukan waktu sekitar 15 menit, namun beberapa penelitian lainnya menyebutkan penilaian menggunakan MAS memerlukan waktu antara 15-60 menit. Peralatan yang diperlukan pada penilaian keluaran motorik dengan MAS antara lain stopwatch, 8 butir kacang merah, cangkir plastik, bola karet, kursi, sisir, sendok, pulpen, 2 buah cangkir, air, kertas, benda bentuk silinder (seperti toples) serta meja.¹¹

2.4 Kerangka teori



Gambar 3. Kerangka teori

2.5 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

2.6.1 Hipotesis mayor

Kadar natrium serum saat masuk berpengaruh terhadap keluaran motorik pasien stroke iskemik.

2.6.2 Hipotesis minor

- 1) Pasien hiponatremia memiliki skor MAS yang lebih rendah dibanding skor MAS pasien normonatremia.
- 2) Pasien hipernatremia memiliki skor MAS yang lebih rendah dibanding skor MAS pasien normonatremia.
- 3) Adanya hubungan antara kadar natrium serum saat masuk dengan keluaran motorik pasien stroke iskemik.