

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

2.1.1 Definisi

Menurut kriteria WHO (1995), stroke secara klinis didefinisikan sebagai gangguan fungsional otak yang terjadi mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik lokal maupun global, berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah di otak.³

2.1.2 Klasifikasi

Menurut jenis patologi anatominya, stroke digolongkan menjadi:¹⁴

1. Stroke Iskemik

Stroke iskemik terjadi ketika arteri yang mendarahi otak tersumbat. Terdapat 2 tipe dari stroke iskemik, yaitu trombotik dan emboli.

Pada stroke trombotik, trombus terbentuk di arteri-arteri yang mendarahi otak sehingga dapat menyebabkan sumbatan pada arteri tersebut.

Sedangkan pada stroke emboli, trombus akan terlepas dari dinding pembuluh, lalu mengikuti aliran darah sehingga dapat menyumbat arteri yang lebih kecil.¹⁴⁻¹⁶

2. Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik terjadi ketika arteri di dalam otak ruptur. Darah yang keluar dari arteri yang ruptur dapat merusak sel-sel otak. Terdapat 2 tipe stroke hemoragik, yaitu perdarahan subaraknoid dan intraserebral.

Pada perdarahan subaraknoid, pembuluh darah di permukaan otak ruptur. Sedangkan pada perdarahan intraserebral, pembuluh darah di dalam otak mengalami ruptur.

Pada kedua tipe tersebut akan meningkatkan tekanan intrakranial sehingga dapat merusak sel-sel otak.^{14,16}

Menurut stadium atau pertimbangan waktunya, stroke dapat diklasifikasikan menjadi:¹⁴

1. *Transient Ischemic Attack (TIA)*

Gejala neurologi yang timbul akibat aliran darah ke suatu bagian otak terhenti untuk beberapa saat. Pasien TIA akan mengalami gejala seperti stroke sekitar 1-2 jam, hilang dalam 24 jam.¹⁶⁻¹⁸

2. *Reversible Ischemic Neurologic Deficit (RIND)*

Gejala neurologi yang hilang timbul dalam waktu lebih lama dari 24 jam, namun tidak lebih dari seminggu.¹⁸

3. *Stroke in evolution / Progressing Stroke*

Gejala neurologi yang terjadi semakin memberat. ¹⁸

4. *Completed Stroke*

Kelainan neurologi sudah menetap dan tidak berkembang lagi. ¹⁸

2.1.3 Faktor Risiko Stroke Iskemik

Terdapat 2 klasifikasi faktor risiko untuk stroke iskemik, yaitu:

I. Faktor risiko yang tidak dapat dikendalikan

1. Umur
2. Genetik
3. Ras dan etnis
4. Jenis kelamin

II. Faktor risiko yang dapat dikendalikan

1. Hipertensi
2. Penyakit kardiovaskuler
3. Merokok dan konsumsi alkohol
4. Dislipidemia
5. Diabetes mellitus dan gangguan metabolisme glukosa
6. Gaya hidup (aktivitas yang kurang, diet, obesitas)
7. Homosistein
8. Faktor inflamasi dan hemostatis
9. *Transient Ischemic Attack (TIA)* ^{16,19,20}

III. Faktor risiko generasi baru

1. Defisiensi estrogen
2. Homosistein tinggi
3. Plasma fibrinogen
4. Faktor VII
5. *Tissue Plasminogen Activator* (t-PA)
6. *D-Dimer*
7. *Lipoprotein A*
8. *C-Reactive Protein* (CRP)
9. *Chlamydia pneumonia* (infeksi)
10. Virus herpes atau *Cytomegalovirus, helicobacter pylori*
11. Setiap infeksi yang meningkatkan *heat shock protein* (HSP)
12. Genetik atau bawaan (*ACE polymorphism, Human leucocyte antigen/HLA-DR, class II genotype*) sebagai *genetic marker* aterosklerosis ²⁰

2.1.4 Patofisiologi Stroke Iskemik

Cerebral Blood Flow (CBF) normal adalah 50-60 ml/100g/min, dan berbeda di setiap bagian pada otak. Sebagai respons dari iskemik, mekanisme autoregulasi mengkompensasi kekurangan CBF dengan vasodilatasi pembuluh darah local, membuka aliran kolateral, dan

meningkatkan ekstraksi oksigen dan glukosa dari darah. Bila CBF kurang dari 10 ml/100g min akan mengakibatkan kerusakan neuron yang ireversibel^{21,22}

Terdapat 2 mekanisme yang dapat mengakibatkan stroke iskemik, yaitu (1) trombosis (2) emboli.

Pada mekanisme trombosis terjadi pembentukan trombus pada arteri yang menetap dalam waktu lama dan menyebabkan terjadinya iskemik pada bagian otak yang didarahi oleh arteri tersebut. Aterosklerosis merupakan mekanisme patologis paling umum terjadi.²³ Plak aterosklerosis dapat mengalami trombosis, kalsifikasi, dan ulserasi. Kerentanan plak tersebut untuk pecah ataupun mengalami ulserasi, tergantung dari struktur dari plak tersebut, juga konsistensi dan komposisinya. Pecahnya plak tersebut dapat mencetuskan suatu proses yang lebih kompleks yang akan mengaktifkan beberapa enzim vasoaktif. Platelet akan mengalami adesi dan agregasi ke dinding pembuluh darah, lalu membentuk thrombus dan fibrin. Leukosit yang berada di sekitarnya pun akan mencetuskan suatu respon inflamasi.²³⁻

26

Walaupun jantung merupakan sumber dari tromboemboli yang umum terjadi, beberapa bahan juga dapat terbawa aliran darah melalui sirkulasi serebral dan menyumbat di suatu pembuluh darah yang lebih kecil sehingga dapat menyebabkan stroke. Selain trombus, fibrin, dan pecahan plak aterosklerosis, bahan yang dapat ditemukan berupa lemak, udara, tumor atau metastasisnya, gumpalan bakteri, ataupun benda asing. Plak

atheromatous yang berada di aorta ataupun arteri carotis dapat mengalami ulserasi atau pecah, menyebabkan embolisasi dari kolesterol dan trombus. Hal ini diketahui sebagai *artery-to-artery embolization*. Cabang dari arteri serebral dan serebelar yang berada di superfisial sering menjadi target dari emboli. Sebagian besar emboli menyumbat di arteri serebral media.^{27,28}

2.2 Keluaran Stroke Iskemik

Kehilangan fungsi yang terjadi setelah stroke sering digambarkan sebagai *impairments*, disabilitas, dan *handicaps*. Oleh WHO membuat batasan sebagai berikut:

1. *Impairments*: menggambarkan hilangnya fungsi fisiologis, psikologis dan anatomis yang disebabkan oleh stroke. Tindakan psikoterapi, fisioterapi, terapi okupasional ditunjukkan untuk menetapkan kelainan ini.
2. Disabilitas: merupakan setiap hambatan, kehilangan kemampuan untuk berbuat sesuatu yang seharusnya mampu dilakukan oleh orang sehat.
3. *Handicaps*: merupakan halangan atau gangguan pada seorang penderita stroke untuk berperan sebagai manusia normal akibat *impairment* dan disabilitas.³⁰

2.2.1 Faktor yang Mempengaruhi

Banyak sekali faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keluaran klinis pasien stroke iskemik. Beberapa faktor tersebut, yaitu:

a. Jenis Kelamin

Jenis kelamin perempuan cenderung memiliki keluaran klinis yang lebih buruk dibandingkan laki-laki.⁹⁻¹³

b. Usia

Pada kelompok usia yang lebih tua, didapatkan keluaran klinis yang lebih buruk dibandingkan pada kelompok usia yang lebih muda.^{29,30}

c. Luas lesi di otak

Semakin luas lesi yang terjadi di otak, maka keluaran klinis yang nampak akan semakin berat.³¹

d. Letak lesi di otak

Iskemik pada bagian otak yang berbeda akan cenderung memberikan manifestasi yang berbeda pula.³¹

e. Kebiasaan merokok

Pada kelompok yang memiliki kebiasaan merokok, didapatkan keluaran klinis yang lebih buruk daripada kelompok kontrol yang tidak merokok.³²

f. Penyakit komorbid

Pada pasien yang memiliki riwayat Atrial Fibrilasi dan kardioemboli, akan didapatkan keluaran klinis yang lebih buruk dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat Atrial Fibrilasi dan kardioemboli. Pada pasien yang pernah mengalami

penyakit jantung iskemik, didapatkan keluaran klinis yang buruk juga.^{11-13,30}

2.2.2 Penilaian Keluaran Klinis

Keluaran klinis pada pasien stroke iskemik dapat diukur dengan menggunakan berbagai metode, seperti *Barthel Index*, *NIHSS*, *Stroke Specific Quality of Life Scale*, dan *Scandinavian Stroke Scale*. Dalam penelitian ini, skala yang digunakan untuk mengukur keluaran klinis adalah *Barthel Index*. Dalam uji klinik, *Barthel Index* merupakan skala yang sering digunakan untuk menilai keluaran dan merupakan pengukuran yang dipercaya dapat memberikan penilaian lebih objektif terhadap pemulihan fungsional setelah stroke.^{7,33} *Barthel Index* dikatakan sebagai indeks pengukuran yang valid dalam mengukur aktivitas keseharian dan reliabilitas dari hasil pengukuran standard *Barthel Index* dapat diterima.^{7,8}

Setiap poin dalam *Barthel Index* dinilai berdasarkan yang dapat dilakukan oleh pasien.³³ *Barthel Index* menggunakan 10 poin utama dalam mendeskripsikan aktivitas keseharian pasien dan mobilitasnya. 10 poin yang dinilai dalam *Barthel Index* adalah:

1. Ada/tidak inkontinensia feses
2. Ada/tidak inkontinensia urin
3. Membutuhkan bantuan dalam berpakaian
4. Membutuhkan bantuan dalam menggunakan toilet
5. Membutuhkan bantuan untuk makan

6. Membutuhkan bantuan untuk berpindah tempat (tempat tidur ke kursi, dan sebaliknya)
7. Membutuhkan bantuan dalam berjalan
8. Membutuhkan bantuan dalam mengenakan pakaian
9. Membutuhkan bantuan untuk menaiki tangga
10. Membutuhkan bantuan untuk mandi ³⁴

Setiap poinnya dinilai dengan rentang angka 0-20 dan berbeda-beda setiap poinnya. Semakin tinggi nilai yang didapat, maka semakin baik keadaan pasien yang artinya pasien dapat melakukan aktivitas kesehariannya secara mandiri. ³⁵

2.3 Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Keluaran Klinis Stroke

Jenis kelamin terdiri dari 2, yaitu laki-laki dan perempuan. Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil bahwa perbedaan jenis kelamin akan mempengaruhi keluaran klinis dari pasien stroke. Hal tersebut dikarenakan beberapa faktor, yaitu:

2.3.1 Hormon

Terdapat banyak hormon yang bekerja pada manusia. Hormon-hormon yang terdapat pada pria dan wanita pun tidak sama. Perbedaan hormon antara wanita dan pria ini terjadi pada saat pembentukan jenis kelamin. Hal ini menyebabkan terjadinya perbedaan hormon yang mendominasi antara pria dan wanita, dan hal inilah yang dapat mempengaruhi komposisi otak³⁶

Pria memiliki hormone testosteron 20 kali lebih banyak dari pada wanita.³⁶ Testosteron adalah hormon seks pada pria yang penting dalam perkembangan reproduksi dan seksual. Testosteron berperan dalam perkembangan organ seks pada pria sebelum dilahirkan, dan dalam perkembangan karakteristik seks sekunder saat pubertas. Selain berperan penting dalam perkembangan seks pria, testosteron juga memiliki peran dalam distribusi lemak, produksi sel darah merah, dan pemeliharaan kekuatan otot.³⁷ Testosteron merangsang relaksasi dari beberapa pembuluh darah, seperti arteri koroner, mesenterika, iliaka, renalis, dan femoralis pada sebagian besar hewan coba. Relaksasi dari pembuluh darah ini dikarenakan testosteron berperan dalam mekanisme independen endotelial, pembukaan kanal potasium dan efek antagonis terhadap kalsium.³⁸

Pada terapi dengan pemberian testosteron juga menunjukkan pengurangan dari jumlah total kolesterol, LDL, dan trigliserid, meningkatkan HDL, dan menghambat pembentukan *fatty streak*. Sehingga dapat dikatakan bahwa testosteron memiliki efek proteksi pembuluh darah sehingga keluaran klinis yang nampak pada pasien terlihat lebih baik.¹³ Dari beberapa analisis regresi multipel beberapa penelitian, diketahui bahwa volume dari *gray matter* pada laki-laki berhubungan dengan kadar testosteron. Gray matter sebagai pusat pemrosesan/analisa informasi sehingga pria cenderung memiliki keluaran klinis yang lebih baik dibandingkan wanita.³⁹

Estrogen merupakan suatu hormon yang penting dalam perkembangan reproduksi, terutama pada wanita. Estrogen berperan dalam onset pubertas, perkembangan karakteristik seks sekunder, dan dalam regulasi siklus menstruasi. Selain itu, estrogen juga berpengaruh dalam pembentukan tulang, dalam pembekuan darah, dan berpengaruh terhadap otak dalam meningkatkan ataupun menurunkan mood. Estrogen diduga memiliki aksi neuroprotektif. Pada jaringan otak tikus dewasa, estrogen menginduksi pembentukan dendrit dan sinaptik dan menyebabkan aktivasi glial. Estrogen juga diduga menjadi agen vasoprotektif alami. Estrogen menyebabkan vasodilatasi jangka pendek dengan meningkatkan pembentukan dan pelepasan nitrit oksida dan prostasiklin pada sel-sel endothelial. Estrogen juga menurunkan tonus otot polos vaskuler.^{40,41} Pada tingkat seluler, estrogen menghambat apoptosis sel-sel endotelial.⁴² Maka dari itu, estrogen dapat mempercepat perbaikan sel-sel neuron pasca stroke.

Setelah wanita menjalani masa menopause, kadar estrogen pada wanita akan menurun. Maka dari itu, keluaran klinis pada wanita yang telah memasuki menopause akan cenderung lebih buruk dibandingkan dengan laki-laki dan wanita yang belum memasuki masa menopause, dikarenakan hormon estrogen pada wanita yang telah menopause sudah berkurang. Pada pria pun juga memproduksi estrogen, namun dengan jumlah yang lebih sedikit.^{41,43} Memasuki usia lanjut, rasio estrogen terhadap testosteron pada pria akan meningkat.⁴³

2.3.2 Kromosom

Kromosom merupakan materi pembawa genetik yang terdapat dalam inti sel setiap makhluk hidup.⁴⁴ Manusia memiliki 23 pasang kromosom. Untuk kromosom X dan Y, adalah kromosom yang menentukan jenis kelamin seseorang.⁴⁵ Sebagian besar wanita memiliki kromosom 46XX, sedangkan pria 46XY. Perbedaan biologis antara pria dan wanita terjadi melalui 2 proses: determinasi seks, dan diferensiasi. Proses biologis determinasi seks mengatur apakah diferensiasi seks pria atau wanita yang akan terjadi selanjutnya. Proses biologis diferensiasi seks melibatkan banyak regulasi genetic.

Lebih dari 95% kromosom Y merupakan spesifik laki-laki, dan cukup 1 kromosom Y sudah dapat merangsang diferensiasi testis. Ketika terdapat kromosom Y, testis sudah mulai terbentuk semenjak minggu ke-10 kehamilan. Sedangkan bila tidak terdapat kromosom Y dan *Testis Determining Factor* (TDF), ovarium akan berkembang.⁴⁶ Kromosom Y akan memiliki gen SRY yang akan menyebabkan produksi testosteron yang cukup. Testosteron ini berfungsi dalam pembentukan *gray matter*. Gen SRY yang terdapat pada kromosom Y ini berperan penting dalam pembentukan otak. Pembentukan gyrus presentral dan serebelum juga berhubungan dengan jumlah dari kromosom X yang ada. Gyrus presentral berfungsi sebagai area motorik, sedangkan fungsi dari serebelum adalah koordinasi gerakan, postur, keseimbangan, dan menerima impuls sensorik dari otot, tendon, sendi, mata, dan telinga.⁴⁷

2.3.3 Otak

Ukuran otak pada laki-laki lebih besar sekitar 10% dibanding perempuan. Pada otak laki-laki, mengandung 6,5 kali lebih banyak *gray matter* dibandingkan perempuan. Namun perempuan memiliki *white matter* 9,5 kali lebih banyak dibanding laki-laki. Pada otak wanita, area frontal dan temporal cenderung lebih terorganisir, dan memiliki ukuran lebih besar dibanding laki-laki. Hal ini berpengaruh terhadap keluaran klinis dari pasien stroke, dimana persyarafan pada laki-laki baik syaraf simpatis maupun parasimpatis lebih baik jika dibandingkan perempuan. Keluaran klinis yang lebih baik ini tampak terlihat pada kemampuan pasien dalam berkemih maupun defekasi.⁴⁷

2.3.4 *Motoric Skill*

Terdapat 2 jenis *motoric skill*, yaitu motorik kasar dan motorik halus. Keterampilan motorik halus adalah kemampuan mengkoordinasi gerakan otot kecil dari anggota tubuh. Keterampilan motorik halus terutama melibatkan jari tangan, dan biasanya dengan koordinasi mata.⁴⁸ Keterampilan motorik kasar adalah kemampuan mengkoordinasi gerakan otot-otot besar yaitu tangan, kaki dan keseluruhan anggota tubuh. Keterampilan motorik kasar membuat seseorang dapat melakukan aktivitas normal untuk berjalan, berlari, duduk, bangun, mengangkat benda, melempar benda, dan lain sebagainya.⁴⁹

Pada laki-laki, memiliki kemampuan motorik kasar yang lebih baik dibanding perempuan. Dikarenakan massa otot dan tulang yang lebih besar,

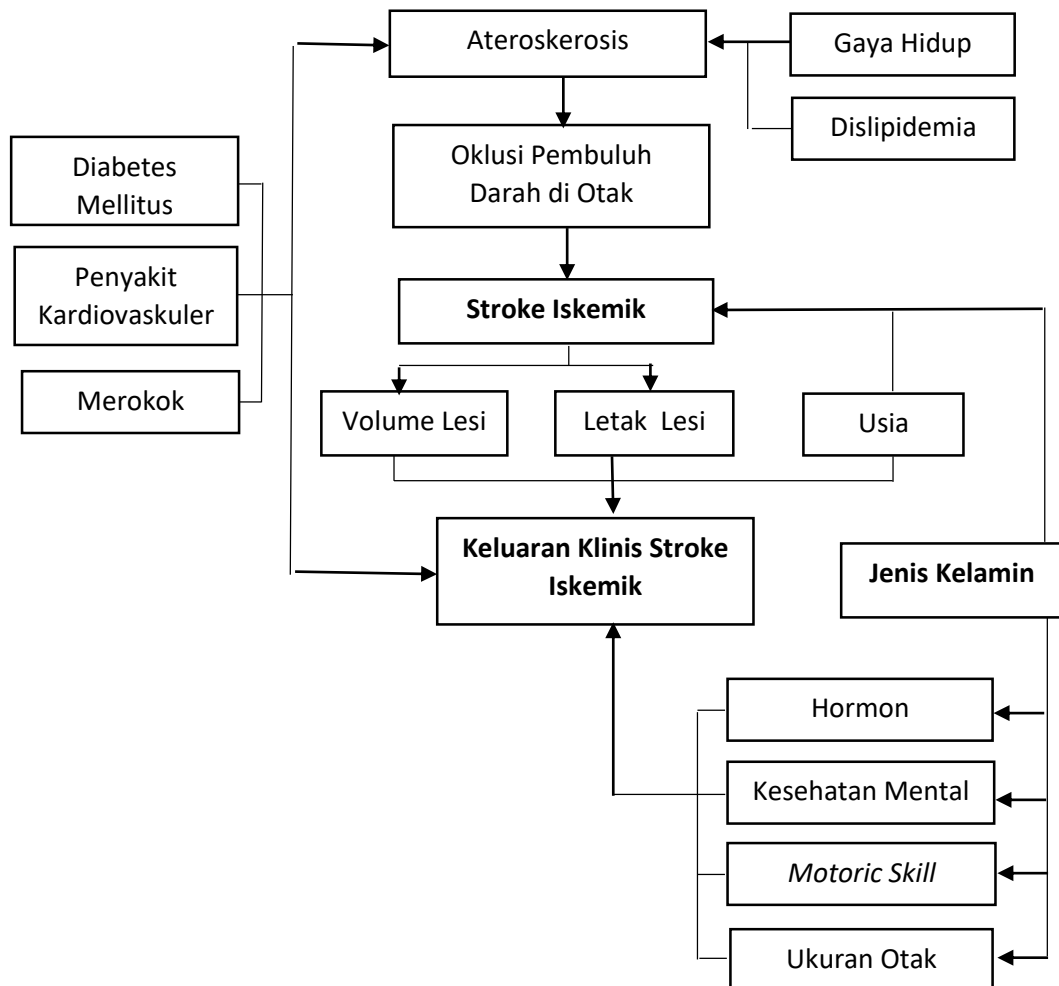
postur tubuhnya lebih kuat disbanding perempuan. Sedangkan perempuan memiliki kemampuan motorik halus yang lebih baik dibandingkan laki-laki. Maka dari itu, didapatkan keluaran klinis yang lebih baik pada laki-laki jika dibandingkan perempuan karena dalam hal motorik kasar, laki-laki lebih baik.^{50,51}

2.3.5 Kesehatan Mental

Berdasarkan data *American Psychological Association* (APA) didapatkan bahwa wanita lebih rentan mengalami kecemasan dan depresi, sedangkan pria terserang kelainan anti sosial. Sekitar 75% wanita rentan terkena kecemasan, dan 60% mengalami depresi. Para peneliti menemukan bahwa wanita dengan kecemasan lebih memilih untuk memendam emosinya, berusaha menyelesaikan masalahnya sendiri sehingga membuatnya lebih sering menyendiri dan depresi. Pria cenderung melampiaskan emosinya, semua masalah mereka, sehingga membuatnya agresif, impulsif, dan melakukan perilaku-perilaku yang tidak sesuai dengan norma.⁵²

2.4 Kerangka Teori

Gambar 1. Kerangka teori penelitian



2.5 Kerangka Konsep

Gambar 2. Kerangka konsep penelitian



Usia dan kebiasaan merokok dalam penelitian ini sebagai variabel perancu.

2.6 Hipotesis

2.5.1 Hipotesis Mayor

Jenis kelamin mempengaruhi keluaran klinis pasien stroke iskemik.

2.5.2 Hipotesis Minor

1. Pasien stroke iskemik berjenis kelamin laki-laki memiliki keluaran klinis yang lebih baik
2. Pasien stroke iskemik berjenis kelamin perempuan memiliki keluaran klinis yang lebih buruk
3. Faktor perancu usia dan kebiasaan merokok juga mempengaruhi keluaran klinis pasien stroke iskemik.