

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

2.1.1 Definisi stroke

Secara sederhana, stroke ditandai sebagai defisit neurologis berupa cedera fokal akut dari SSP yang disebabkan oleh kondisi vaskular, meliputi infark serebral, perdarahan intraserebral, dan perdarahan subaraknoid. Meskipun memiliki pengaruh yang kuat dan luas, istilah “stroke” belum memiliki definisi yang konsisten pada penggunaannya dalam praktik klinis, penelitian, maupun dalam penilaian kesehatan masyarakat.²⁶

The World Health Organization (WHO) pada tahun 1970 mendefinisikan stroke sebagai tanda-tanda klinis yang berkembang secara cepat dari gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun global, terjadi selama lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian, tanpa penyebab nyata selain yang berasal dari kondisi vaskular.^{4,27} Sacco dkk²⁶ pada tahun 2013 dalam artikelnya menyatakan bahwa meninjau kemajuan dalam teknologi pencitraan otak, kriteria inklusi 24 jam dalam kasus infark serebral sebagaimana dinyatakan dalam definisi oleh WHO bersifat inakurat, karena cedera permanen dapat terjadi jauh lebih cepat. Berikut merupakan definisi stroke berdasarkan konsensus para ahli pada AHA/ASA.²⁶

Tabel 2. Definisi stroke²⁶

Istilah “stroke” sebaiknya secara luas digunakan untuk meliputi keseluruhan dari berikut ini:

Istilah	Definisi
Infark SSP	<p>Kematian sel otak, saraf tulang belakang, atau retina yang disebabkan oleh kondisi iskemia, didasarkan pada</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patologi, pencitraan, atau bukti objektif lain adanya cedera iskemik fokal dari otak, saraf tulang belakang, atau retina pada distribusi vaskular tertentu; atau 2. Bukti klinis adanya cedera iskemik fokal dari otak, saraf tulang belakang, atau retina yang didasarkan pada gejala yang timbul selama ≥ 24 jam atau menyebabkan kematian, dan tanpa etiologi lainnya.
Stroke Iskemik	<p>Suatu episode disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark fokal dari otak, saraf tulang belakang, atau retina. (Catatan: Bukti infark SSP sebagaimana dideskripsikan di atas.)</p>
<i>Silent CNS Infarction</i>	<p>Adanya bukti pencitraan atau neuropatologis dari infark SSP, tanpa riwayat disfungsi neurologis akut yang disebabkan oleh lesi bersangkutan.</p>
Perdarahan Intraserebral	<p>Kumpulan fokal darah dalam parenkim otak atau sistem ventrikular yang tidak disebabkan oleh trauma.</p>
Stroke Akibat Perdarahan Intraserebral	<p>Tanda-tanda klinis disfungsi neurologis yang berkembang cepat akibat adanya kumpulan fokal darah dalam parenkim otak atau sistem ventrikular otak yang tidak disebabkan oleh trauma.</p>

Tabel 2. Definisi stroke (lanjutan)²⁶

Istilah	Definisi
<i>Silent Cerebral Hemorrhage</i>	Kumpulan fokal darah kronik dalam parenkim otak, ruang subaraknoid, atau sistem ventrikular pada pemeriksaan neuroimajing atau neuropatologis yang tidak disebabkan oleh trauma dan tanpa riwayat disfungsi neurologis akut akibat lesi.
Perdarahan Subaraknoid	Perdarahan ke dalam ruang subaraknoid (ruang antara membran araknoid dan <i>pia mater</i> dari otak atau saraf tulang belakang).
Stroke Akibat Perdarahan Subaraknoid	Tanda-tanda disfungsi neurologis dan/atau nyeri kepala yang berkembang cepat akibat perdarahan kedalam ruang subaraknoid (ruang antara membran araknoid dan <i>pia mater</i> dari otak atau saraf tulang belakang), yang tidak disebabkan oleh trauma.
Stroke Akibat Trombosis Vena Serebral	Infark atau perdarahan dalam otak, saraf tulang belakang, atau retina akibat trombosis pada struktur vena serebral. Tanda dan gejala muncul akibat edema yang dapat balik tanpa infark atau perdarahan tidak memenuhi syarat sebagai stroke.
Stroke, tidak dinyatakan secara spesifik	Suatu episode disfungsi neurologis akut diduga akibat iskemia atau perdarahan, menetap selama ≥ 24 jam atau hingga menyebabkan kematian, tetapi tanpa adanya bukti yang cukup untuk diklasifikasikan sebagai salah satu di atas.

2.1.2 Klasifikasi stroke

Berdasarkan patofisiologi yang mendasarinya, WHO membagi stroke menjadi 3 kelompok utama, antara lain:⁴

2.1.2.1 Stroke iskemik

Stroke iskemik merupakan stroke yang terjadi akibat berkurangnya aliran darah yang menuju otak sehingga mempengaruhi bagian tertentu otak, disebut sebagai iskemia otak fokal atau regional, atau dapat juga mempengaruhi keseluruhan bagian otak, disebut sebagai iskemia otak global. Kondisi ini dapat disebabkan baik oleh adanya trombus, embolus, maupun oleh penurunan tekanan darah sistemik.²⁸

Pada kondisi normal, otak menerima aliran darah sebesar 50-55 ml/100 g/menit. Penurunan aliran darah otak menyebabkan tidak tercukupinya kebutuhan oksigen dan nutrisi otak, yang selanjutnya menyebabkan gangguan fungsi sel saraf dan sel glia. Penurunan aliran darah otak hingga 6 ml/100 g/menit menyebabkan terjadinya infark atau kematian sel otak. Daerah pusat iskemia merupakan daerah pertama yang mengalami infark yang dicirikan dengan kerusakan yang ireversibel dan cenderung tidak dapat bertahan, meski terjadi restorasi aliran darah. Sementara itu, jaringan otak disekitar daerah infark berkembang menjadi suatu daerah iskemia dengan kerusakan yang reversibel yang masih dapat diselamatkan dengan reperfusi yang cukup dan cepat. Daerah iskemia ini dikenal dengan istilah penumbra iskemik.²⁸

Gejala yang timbul pada infark otak akibat trombus atau embolus otak antara lain:

- Onset akut, kadang-kadang ketika tidur
- Seringkali defisit neurologis fokal progresif bertingkat
- Tanpa atau sedikit gangguan kesadaran
- Sering terdapat riwayat serangan iskemik sepintas
- Gejala akibat aterosklerosis atau penyakit lain yang mendasari (hipertensi, DM)

Diagnosis stroke iskemik biasanya didasarkan pada pemeriksaan neuroimaging. Meski begitu, tidak mungkin untuk menentukan apakah suatu stroke iskemik merupakan trombotik atau embolik baik secara klinis maupun radiologis.⁴

2.1.2.2 Stroke akibat perdarahan intraserebral

Perdarahan intraserebral merupakan perdarahan dalam jaringan otak yang berasal dari pembuluh darah arteri otak.⁴ Hal ini banyak disebabkan oleh kondisi hipertensi arterial kronik dan *cerebral amyloid angiopathy* (CAA). Kedua kondisi ini menyebabkan kelemahan dinding pembuluh darah, terutama arteriol dan kapiler, yang selanjutnya menimbulkan gangguan pada autoregulasi aliran darah otak. Gangguan autoregulasi ini pada kondisi tertentu, misal kenaikan tiba-tiba dari tekanan darah sistemik, dapat menyebabkan ruptur dinding pembuluh darah sehingga terjadi perdarahan intraserebral.²⁸

Perdarahan intraserebral menyebabkan gejala yang menyerupai stroke iskemik. Gejala yang timbul pada perdarahan intraserebral, antara lain:

- Onset yang tiba-tiba ketika aktivitas
- Sering berkembang cepat menjadi koma, tetapi perdarahan kecil dapat terjadi tanpa adanya gangguan kesadaran

Temuan pada perdarahan intraserebral, meski tidak selalu, dapat berupa cairan serebrospinal yang mengalami perdarahan atau berwarna *xanthochrome*. Diagnosis perdarahan intraserebral bergantung pada pemeriksaan neuroimaging (CT-Scan) yang dapat membedakannya dengan stroke iskemik.⁴

2.1.2.3 Stroke akibat perdarahan subaraknoid

Perdarahan subaraknoid merupakan perdarahan dalam ruang antara 2 lapisan meninges, yaitu *pia mater* dan *arachnoidea mater* (disebut juga ruang subaraknoid), yang berasal dari pembuluh darah arteri otak.⁴ Pada dasarnya, perdarahan subaraknoid paling banyak diakibatkan oleh adanya trauma. Namun, apabila ditinjau dari segi definisi, stroke akibat perdarahan subaraknoid merupakan stroke akibat adanya perdarahan subaraknoid yang tidak disebabkan oleh trauma.²⁶ Adapun penyebab non-traumatik terbanyak dari perdarahan subaraknoid adalah ruptur aneurisma intrakranial.²⁸

Gangguan pada *lamina elastica interna* dan defek pada *tunica media* yang menyusun dinding pembuluh darah menyebabkan kelemahan

pada dinding pembuluh darah otak. Serangkaian kondisi ini selanjutnya membentuk aneurisma berbentuk sakular pada pembuluh darah otak. Aneurisma berbentuk sakular ini merupakan tipe aneurisma yang paling banyak mengalami ruptur.²⁸

Ruptur aneurisma menyebabkan terjadinya ekstrasvasi darah kedalam ruang subaraknoid, disebut sebagai perdarahan subaraknoid, yang juga dapat meluas ke dalam parenkim otak, ruang intraventrikular, atau ruang subdural. Kondisi ini menyebabkan vasokonstriksi arteriol dan dilatasi dari mikrosirkulasi yang selanjutnya menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial, penurunan aliran darah otak, dan peningkatan volume darah otak yang selanjutnya mendasari timbulnya gejala pada perdarahan subaraknoid.²⁸

Gejala khas pada perdarahan subaraknoid adalah munculnya nyeri kepala yang sangat berat dengan onset yang tiba-tiba. Gejala yang menyerupai stroke atau tanda defisit neurologis fokal seringkali jarang terjadi. Selain itu, gejala lain yang dapat timbul adalah tanda iritasi meningeal (kaku kuduk, tanda Kernig, tanda Brudzinski).⁴

Diagnosis perdarahan subaraknoid dapat ditegakkan baik dengan pemeriksaan neuroimaging maupun dengan lumbal pungsi. Dari pemeriksaan neuroimaging CT-Scan akan didapatkan adanya bukti darah pada ruang subaraknoid, celah serebri, atau ventrikel otak. Sementara pada pemeriksaan pungsi lumbal dapat ditemukan cairan serebrospinal yang mengalami perdarahan dan/atau berwarna *xanthochrome*.⁴

2.1.3 Keluaran stroke iskemik

2.1.3.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi keluaran stroke iskemik

Pengetahuan terkait faktor-faktor yang mempengaruhi keluaran stroke dibutuhkan untuk memampukan klinisi mengetahui keluaran stroke, memilih manajemen terbaik bagi pasien, serta membantu pasien dan keluarganya dalam memahami perjalanan penyakit stroke. Berikut adalah faktor-faktor yang dapat mempengaruhi keluaran pada stroke iskemik:²⁹⁻³¹

2.1.3.1.1 Usia

Usia merupakan salah satu prediktor terkuat terkait keluaran stroke. Usia lanjut memiliki dampak negatif pada morbiditas, mortalitas, dan keluaran jangka panjang stroke. Pasien stroke dengan usia yang lebih lanjut (> 65 tahun) memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kematian dalam 2 bulan setelah stroke.

2.1.3.1.2 Faktor epidemiologis

Pada penelitian di Amerika, didapatkan pasien dengan ras kulit hitam memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami keluaran stroke buruk. Selain itu, tingkat edukasi dan status sosial serta ekonomi yang rendah juga berhubungan dengan keluaran stroke yang buruk. Namun, berbagai faktor epidemiologis ini masih belum jelas dalam perannya sebagai faktor prognostik bebas karena status sosial dan ekonomi yang rendah dapat berhubungan dengan peningkatan kejadian komorbiditas dan derajat keparahan stroke yang lebih berat.

2.1.3.1.3 Tingkat keparahan stroke

Tingkat keparahan stroke juga merupakan prediktor terkuat keluaran stroke, di samping usia. Pada umumnya, stroke yang luas dengan defisit klinis awal yang berat memiliki keluaran yang buruk. Tingkat keparahan stroke dapat dinilai secara klinis, didasarkan pada tingkat defisit neurologis, seperti gangguan bahasa, perilaku, kemampuan motorik, dan lain sebagainya, serta ukuran dan lokasi infark yang diketahui dari temuan neuroimaging.

2.1.3.1.4 Mekanisme stroke iskemik

Etiologi atau mekanisme stroke iskemik mempengaruhi prognosis pemulihan stroke. Sebagai contoh, pasien dengan stroke iskemik kardioembolik atau dengan stroke pembuluh darah besar cenderung untuk memiliki keluaran, khususnya terkait pemulihan, yang lebih buruk dibandingkan dengan stroke iskemik dengan mekanisme lainnya.

2.1.3.1.5 Komorbid

Adanya kondisi komorbid sebelum serangan stroke meningkatkan risiko terjadinya keluaran yang buruk setelah stroke iskemik. Berbagai kondisi komorbid tersebut, antara lain hipertensi, DM, dislipidemia, penyakit jantung yang meliputi fibrilasi atrium, penyakit jantung hipertensi (PJH), penyakit jantung koroner (PJK), dan gagal jantung kongestif, serta status gizi.

2.1.3.1.6 Komplikasi stroke

Komplikasi medis dari stroke iskemik akut umum dijumpai dan turut mempengaruhi keluaran stroke. Komplikasi yang paling sering dijumpai antara lain pneumonia, perdarahan saluran cerna, gagal jantung kongestif, *cardiac arrest*, *deep vein thrombosis* (DVT), emboli paru, dan infeksi saluran kemih.

2.1.3.2 Pengukuran keluaran stroke

Defisit neurologis seringkali berujung pada kecacatan, disabilitas, dan terganggunya kualitas hidup. Hal inilah yang mendasari berkembangnya berbagai instrumen pengukuran keluaran stroke.³²

WHO *International Classification of Functioning* (ICF) menyediakan suatu kerangka multi-dimensional yang bertujuan mengklasifikasikan berbagai instrumen pengukuran keluaran stroke. Sistem klasifikasi oleh kerangka ICF ini menggunakan 3 tingkatan primer dari fungsi manusia, antara lain fungsi/struktur tubuh (*impairment*), aktivitas (*disability*), dan partisipasi (*handicap*).⁷

Berikut adalah klasifikasi berbagai instrumen pengukuran keluaran stroke oleh ICF:⁷

Tabel 3. Klasifikasi instrumen pengukuran keluaran stroke⁷

Struktur Tubuh (Impairment)	Aktivitas (Disability)	Partisipasi (Handicap)
<i>Beck Depression Inventory</i>	<i>Action Research Arm Test</i>	<i>Canadian Occupational Performance Measure</i>
<i>Behavioral Inattention Test</i>	<i>Barthel Index</i>	<i>EuroQol Quality of Life Scale</i>
<i>Canadian Neurological Scale</i>	<i>Berg Balance Scale</i>	<i>LIFE-H</i>
<i>Clock Drawing Test</i>	<i>Box and Block Test</i>	<i>London Handicap Scale</i>
<i>Frenchay Aphasia Screening Test</i>	<i>Chedoke McMaster Stroke Assessment Scale</i>	<i>Medical Outcomes Study Short-Form 36</i>
<i>Fugl-Meyer Assessment</i>	<i>Chedoke Arm and Hand Activity Inventory</i>	<i>Nottingham Health Profile</i>
<i>General Health Questionnaire-28</i>	<i>Clinical Outcome Variables Scale</i>	<i>Reintegration to Normal Living Index</i>
<i>Geriatric Depression Scale</i>	<i>Functional Ambulation Categories</i>	<i>Stroke Adapted Sickness Impact Profile</i>
<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	<i>Functional Independence Measure</i>	<i>Stroke Impact Scale</i>
<i>Line Bisection Test</i>	<i>Frenchay Activities Index</i>	<i>Stroke Specific Quality of Life</i>
<i>Mini Mental State Examination</i>	<i>Motor Assessment Scale</i>	
<i>Modified Ashworth Scale</i>	<i>Nine-hole Peg Test</i>	
<i>Montreal Cognitive Assessment</i>	<i>Rankin Handicap Scale</i>	
<i>Motor-free Visual Perception Test</i>	<i>Rivermead Mobility Scale</i>	
<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>	<i>Rivermead Motor Assessment</i>	
<i>Orpington Prognostic Scale</i>	<i>Six Minute Walk Test</i>	
<i>Stroke Rehabilitation Assessment of Movement</i>	<i>Timed Up and Go</i>	
	<i>Wolf Motor Function Test</i>	

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.^{9,33,34}

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 42.^{9,33,34} Tingkat atau derajat defisit neurologis berdasarkan skor NIHSS terbagi atas ringan (1 – 4), sedang (5 – 14), berat (15 – 20), dan sangat berat (≥ 21).³⁵

NIHSS memiliki banyak keuntungan sebagai instrumen pengukuran keluaran stroke. Instrumen NIHSS memiliki reliabilitas dan validitas yang baik, termasuk dalam penggunaannya baik secara prospektif maupun retrospektif.⁷⁻¹³ Selain itu, pada kondisi stroke akut, NIHSS baik untuk menilai defisit neurologis atau *impairment* secara berkala.^{9,33,34} Peningkatan skor NIHSS ≥ 4 menunjukkan adanya kemerosotan atau perburukan fungsi neurologis.³⁶⁻³⁸

Selain kelebihan, NIHSS memiliki beberapa kekurangan, salah satunya terkait validitasnya pada sindrom stroke hemisfer non-dominan tertentu. Diketahui bahwa seorang pasien dapat memiliki skor NIHSS 0 meskipun terdapat bukti adanya stroke iskemik, khususnya pada wilayah

sirkulasi posterior. Selain itu, penilaian pada komponen NIHSS menunjukkan adanya fokus atau perhatian yang lebih terhadap gangguan anggota gerak dan bicara, namun relatif lebih sedikit memperhatikan komponen lainnya, misal kerusakan saraf kranial. Kekurangan lainnya, sebagai instrumen yang menilai struktur tubuh atau defisit neurologis atau *impairment*, skor 1 pada penilaian NIHSS akan dideskripsikan sebagai keluaran stroke yang “sempurna”, meski dengan defisit neurologis yang dialami, pasien akan mengalami keterbatasan dalam melakukan aktivitas maupun partisipasi dalam kehidupan sehari-hari. Hal ini tentunya tidak tampak “sempurna” bagi pasien.^{9,33,34}

Lembar penilaian NIHSS terlampir.

2.2 Hiperglikemia

2.2.1 Definisi hiperglikemia

Hiperglikemia adalah peningkatan abnormal kandungan glukosa dalam darah.³⁹ Klasifikasi oleh WHO pada tahun 1999 membagi hiperglikemia menjadi 2 tahap, antara lain toleransi glukosa terganggu (TGT) atau gula darah puasa terganggu (GDPT) dan diabetes mellitus (DM). Adapun kadar gula darah pada kondisi normoglikemia dan hiperglikemia adalah sebagai berikut.^{40,41}

Tabel 4. Interpretasi kadar gula darah menurut WHO 1999 dan *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)^{40,41}

	Normoglikemia	Hiperglikemia		
		TGT	GDPT	DM
GDS	< 200 mg/dL (< 11,1 mmol/L)	N/A	N/A	≥ 200
				mg/dL (≥ 11,1 mmol/L)
GDP	< 110 mg/dL (< 6,1 mmol/L)	< 126	110 – 125	≥ 126
		mg/dL (< 7 mmol/L)	mg/dL (6,1 – 6,9 mmol/L)	mg/dL (≥ 7 mmol/L)
Gula darah 2 jam setelah makan	< 140 mg/dL (< 7,8 mmol/L)	140 – 196	< 140	≥ 200
		mg/dL (7,8 - 11 mmol/L)	mg/dL (< 7,8 mmol/L)	mg/dL (≥ 11,1 mmol/L)

Keterangan: Nilai merupakan kadar glukosa pada plasma darah vena

2.2.2 Faktor-faktor yang menyebabkan hiperglikemia

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), berikut adalah faktor-faktor yang dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah dalam tubuh atau hiperglikemia:⁴²

2.2.2.1 Konsumsi karbohidrat berlebih

Pada sistem pencernaan manusia, karbohidrat akan dipecah menjadi monosakarida, seperti glukosa, untuk selanjutnya diserap ke dalam darah dan diedarkan ke seluruh tubuh sebagai sumber energi. Konsumsi karbohidrat berlebih akan menyebabkan hiperglikemia.^{42,43}

2.2.2.2 Aktivitas fisik rendah

Aktivitas fisik dapat meningkatkan sensitivitas insulin hingga 48 jam yang selanjutnya mengurangi kadar gula darah dalam periode waktu tersebut.^{42,44} Oleh karena itu, seseorang dengan tingkat aktivitas fisik yang rendah cenderung memiliki kadar gula darah yang lebih tinggi dibandingkan seseorang dengan tingkat aktivitas fisik yang tinggi.

2.2.2.3 Obat-obatan

Terapi diabetes mellitus yang tidak teratur dapat menyebabkan fluktuasi kadar gula darah. Selain itu, efek samping dari beberapa obat, seperti steroid, dan obat-obatan anti-psikotik, juga dapat menyebabkan hiperglikemia.^{42,44}

2.2.2.4 Penyakit dan stres

Sebagai respon terhadap penyakit dan stres, tubuh memproduksi hormon-hormon yang bekerja melawan penyakit dan stres tersebut, dimana hormon-hormon tersebut dapat juga meningkatkan kadar gula darah dalam tubuh. Oleh karena itu, seseorang yang sedang menderita suatu penyakit atau mengalami stres cenderung mengalami hiperglikemia.^{42,45}

2.2.3 Hiperglikemia akibat stres dan keluaran stroke

Hiperglikemia adalah kondisi yang umum dijumpai pada fase akut stroke. Temuan ini mencerminkan adanya suatu kondisi stres fisiologis yang memicu pelepasan berbagai hormon katabolik dalam tubuh, seperti hormon kortisol, glukagon, dan norepinefrin. Pelepasan berbagai hormon katabolik ini menyebabkan hiperglikemia, yang secara spesifik disebut sebagai hiperglikemia akibat stres.^{14,46}

Kondisi iskemia pada area penumbra stroke menyebabkan perubahan proses metabolisme sel dari glikolisis aerob menjadi glikolisis anaerob yang menggunakan glukosa sebagai substrat dan menghasilkan asam laktat sebagai produk metaboliknya. Pada stroke akut dengan hiperglikemia akibat stres, terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah yang dibawa ke area penumbra oleh sirkulasi kolateral. Peningkatan glukosa yang merupakan substrat dari glikolisis anaerob ini menyebabkan akumulasi asam laktat yang selanjutnya menyebabkan terciptanya kondisi asidosis intraselular pada area penumbra. Kondisi ini mengakibatkan peningkatan pembentukan radikal bebas, peroksidasi lipid, dan pelepasan asam amino eksitotoksik, khususnya glutamat. Serangkaian kejadian ini menyebabkan akumulasi kalsium intraselular dan terganggunya fungsi mitokondria. Hal ini selanjutnya mempercepat kematian sel saraf, mengubah area penumbra menjadi infark. Selain itu, asidosis intraselular dan peningkatan jumlah radikal bebas meningkatkan permeabilitas sawar darah otak yang selanjutnya menyebabkan edema otak.^{46,47}

Dengan memahami pengaruh hiperglikemia akibat stres terhadap perjalanan penyakit stroke akut, diketahui bahwa peningkatan kadar gula darah pasien setelah serangan stroke merupakan salah satu faktor yang menentukan perluasan awal infark yang selanjutnya akan mempengaruhi kemampuan fungsional dan mortalitas pada pasien stroke.¹⁴ Terkait kadar gula darah, Penelitian oleh Olsen⁴⁷ pada tahun 2009 dan Quinn dkk¹⁴ pada tahun 2011 menyebutkan bahwa yang bersifat merugikan bagi otak yang iskemik adalah peningkatan kadar gula darah itu sendiri, bukan keberadaan dari diabetes mellitus sebelumnya. Penelitian-penelitian tersebut menyatakan adanya keterkaitan antara tingkat keparahan stroke yang diukur menggunakan *Scandinavian Stroke Scale* dan NIHSS dengan kadar gula darah saat onset stroke pada pasien tanpa diabetes mellitus, sedangkan pada pasien dengan diabetes mellitus, kadar gula darah dikatakan tidak berhubungan dengan tingkat keparahan awal stroke, sehingga peningkatan kadar gula darah pada pasien tanpa diabetes mellitus memiliki prognosis yang lebih buruk. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain adanya hiperglikemia akibat stres, efek neuroproteksi dari terapi diabetes, dan yang disebut sebagai paradoks obesitas pada penyakit kardiovaskular.^{14,47}

Sementara itu, Penelitian oleh Piironen dkk¹⁵ pada tahun 2012, merujuk pada penelitian Poppe dkk pada tahun 2009, menyebutkan bahwa kadar gula darah > 144 mg/dL (> 8 mmol/L) sewaktu admisi secara bebas berkaitan dengan mortalitas dan keluaran fungsional yang buruk yang

diukur menggunakan mRS 90 hari, baik pada pasien stroke akut dengan diabetes mellitus maupun tanpa diabetes mellitus. Hanya saja, ambang kadar gula darah ini dapat berbeda, dimana pasien tanpa diabetes mellitus memiliki ambang yang lebih rendah dibandingkan pasien dengan diabetes mellitus. Perbedaan nilai ambang ini sesuai dengan penelitian terhadap tinjauan para ahli oleh Olsen⁴⁷ pada tahun 2009 yang menyatakan bahwa berdasarkan skor NIHSS, pasien stroke tanpa diabetes mellitus dengan kadar gula darah > 130 mg/dL (> 7,2 mmol/L) memiliki tingkat keparahan stroke yang lebih berat dibandingkan dengan pasien stroke normoglikemia.

Berdasarkan pemahaman akan pengaruh hiperglikemia akibat stres terhadap perjalanan penyakit stroke akut serta beberapa penelitian terdahulu, diketahui bahwa kadar gula darah pasien stroke sewaktu admisi dapat bertindak sebagai prediktor keluaran pada stroke akut. Kadar gula darah > 130 mg/dL (> 7,2 mmol/L) pada pasien stroke tanpa diabetes mellitus dan > 144 mg/dL (> 8 mmol/L) pada pasien stroke dengan diabetes mellitus sewaktu admisi berkaitan dengan keluaran yang buruk.^{15,47}

Mengingat belum adanya nilai potong kadar gula darah yang telah diterima secara luas²², penelitian ini menggunakan batasan ≥ 200 mg/dL dan < 200 mg/dL untuk kadar GDS serta ≥ 110 mg/dL dan < 110 mg/dL untuk kadar GDP.

2.3 Pemeriksaan kadar gula darah

2.3.1 Pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS)

Pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) merupakan pemeriksaan yang mengukur kadar gula darah tanpa memperhatikan waktu makan yang terakhir kalinya sebelum dilakukan pemeriksaan. Hal ini berarti pemeriksaan GDS dapat dilakukan setiap saat. Pemeriksaan GDS bermanfaat untuk dilakukan karena kadar gula darah pada orang yang sehat tidak terlalu bervariasi selama sepanjang hari.¹⁶

2.3.2 Pemeriksaan gula darah puasa (GDP)

Pemeriksaan gula darah puasa (GDP) merupakan pemeriksaan kadar gula darah yang dilakukan setelah pasien berpuasa selama setidaknya 8 jam.^{16,48,49} Puasa yang dimaksudkan adalah tidak makan atau minum apapun kecuali air selama waktu yang ditentukan.⁴⁹ Oleh karena itu, biasanya pemeriksaan GDS dilakukan pada pagi hari. Pemeriksaan GDP seringkali merupakan pemeriksaan pertama kali dikerjakan untuk menilai kondisi pra-diabetes dan diabetes.¹⁶

2.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi pengukuran kadar gula darah

Untuk mendapatkan hasil yang akurat, terdapat beberapa hal yang perlu dipertimbangkan dalam melakukan pengukuran kadar gula darah, dimulai dari proses pengambilan sampel darah hingga proses pembacaan hasil. Secara konvensional, faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas hasil pengukuran kadar gula darah dapat dibagi menjadi:

2.4.1 Faktor pra-analitik

2.4.1.1 Persiapan pasien

Variabel biokimia, dalam hal ini glukosa, dapat dipengaruhi oleh beberapa variabel fisiologis, diantaranya stres dan asupan makanan.⁵⁰ Asupan makanan nampaknya merupakan faktor yang paling nyata yang memberikan perbedaan antara hasil pengukuran GDS dan GDP. Makanan yang dikonsumsi dalam rentang waktu 8 jam sebelum pengukuran dapat menyebabkan peningkatan hasil kadar gula darah, mengakibatkan pengukuran GDS memberikan hasil kadar gula darah yang lebih tinggi dibandingkan GDP pada pasien yang sama. Hal yang sebaliknya terjadi pada konsumsi alkohol, dimana mengkonsumsi alkohol sebelum pengukuran dapat menyebabkan penurunan kadar gula dalam darah.¹⁷

Pada pengukuran GDP, perlu memperhatikan waktu lamanya dan cara pasien berpuasa.⁵¹ Puasa seharusnya dilakukan selama paling sedikit 8 jam dengan cara tidak makan atau minum apapun, kecuali air.⁴⁹ Sementara pada pengukuran GDS, mengetahui makanan yang dikonsumsi pasien terakhir kali sebelum dilakukan pengukuran mungkin akan membantu dalam menginterpretasikan hasil. Konsumsi makanan tinggi karbohidrat akan menyebabkan didapatkannya hasil kadar GDS yang lebih tinggi. Secara keseluruhan, baik pada pemeriksaan GDS maupun GDP, perlu memperhatikan berbagai faktor yang dapat mempengaruhi kadar gula darah pasien sebagaimana telah diuraikan sebelumnya.⁵¹

2.4.1.2 Pengambilan sampel

Gula darah pada sampel plasma memiliki kadar sekitar 11% lebih tinggi dibandingkan gula darah dalam sampel serum. Hal ini disebabkan oleh adanya perbedaan kadar air dan penggunaan glukosa pada proses pembekuan darah pada kedua jenis sampel. Namun, perbedaan kadar gula darah ini juga bergantung pada kondisi hematokrit darah, dimana perbedaan kadar ini dapat mencapai 15% pada hematokrit 55% dan berkurang hingga 8% pada hematokrit 30%.^{40,51}

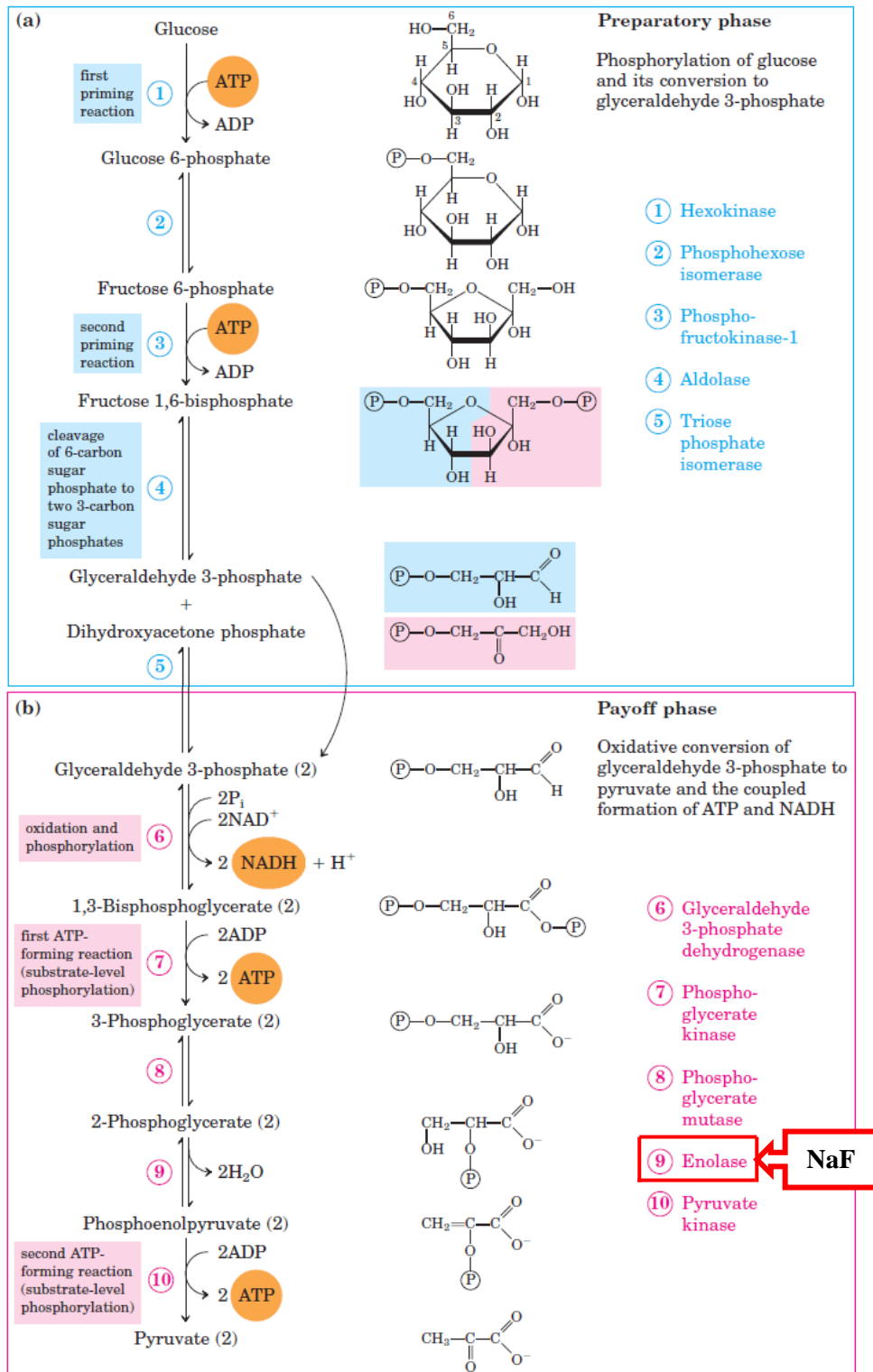
Perbedaan hasil pengukuran kadar gula darah juga dipengaruhi oleh perbedaan lokasi pengambilan sampel. Sampel darah vena dan kapiler akan memberikan hasil pengukuran yang sama pada kondisi puasa, sedangkan pada kondisi tidak berpuasa, sampel darah kapiler akan memberikan hasil pengukuran yang lebih tinggi dibandingkan sampel darah vena. Hal ini disebabkan oleh perbedaan tingkat konsumsi glukosa oleh jaringan.^{40,51}

Berdasarkan pengetahuan terhadap berbagai faktor terkait pengambilan sampel, glukosa dalam komponen plasma darah vena ditetapkan sebagai metode standar dalam pengukuran dan pelaporan kadar gula darah. Namun, mengingat penggunaan yang luas dari sampel darah kapiler, saat ini sudah tersedia nilai konversi untuk glukosa plasma kapiler menjadi *post-load glucose values*.⁴⁰

2.4.1.3 Penanganan sampel

Turunnya kadar glukosa dalam sampel merupakan hal yang dapat dijumpai dan telah banyak dipelajari sebelumnya. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar glukosa mengalami penurunan sekitar 5 - 10 % atau dapat lebih dalam 1 – 2 jam setelah pengambilan sampel. Secara absolut dinyatakan bahwa sampel dengan konsentrasi glukosa 100 mg/dL (5,55 mmol/L) akan mengalami penurunan sebesar 12 mg/dL (0,67 mmol/L) setelah selama 2 jam berada pada suhu ruangan. Tingkat penurunan glukosa yang lebih tinggi pada umumnya terjadi pada lingkungan dengan suhu yang meningkat dan pada sampel dengan jumlah sel darah putih yang tinggi.^{51,52}

Untuk mengatasi penurunan kadar glukosa sampel sebagaimana disebutkan di atas, saat ini dikenal penggunaan senyawa penghambat glikolisis, seperti Natrium Fluorida (NaF), yang diharapkan dapat mengatasi atau mengurangi penurunan kadar glukosa yang terjadi. Senyawa NaF bekerja dengan menghambat proses glikolisis pada sampel sebagaimana ditunjukkan pada bagan berikut ini:⁵³



Gambar 1. Target NaF pada proses glikolisis

Dimodifikasi dari Nelson L, dkk (2005)⁵³

Meskipun bekerja pada proses glikolisis, penelitian oleh Bruns dkk⁵² pada tahun 2010 menunjukkan bahwa penggunaan NaF hanya sedikit atau bahkan tidak mempengaruhi tingkat glikolisis yang terjadi, khususnya selama 1-2 jam awal atau lebih setelah pengambilan sampel. Hal ini dikarenakan fluorida bekerja menghambat enzim enolase yang terlibat pada proses akhir dalam jalur glikolisis. Oleh karena itu, meski terdapat fluorida, glukosa tetap mengalami fosforilasi oleh ATP, dan glukosa 6-fosfat yang terbentuk selanjutnya tetap dimetabolisme hingga mencapai keseimbangan sebelum mencapai titik kerja enolase dalam jalur glikolisis.^{51,52}

Mengingat berbagai faktor yang dapat mempengaruhi kadar gula darah selama penanganan sampel, pengukuran kadar gula darah sebaiknya segera dilakukan setelah pengambilan sampel. Jika pemeriksaan ditunda, komponen plasma darah harus segera dipisahkan, atau sampel harus ditempatkan pada wadah yang dilengkapi dengan penghambat glikolisis, seperti NaF, meski kurang efektif, dan ditempatkan pada air-es hingga dilakukan pemisahan plasma sebelum selanjutnya dilakukan pengukuran kadar gula darah. Adapun pemisahan komponen plasma sebaiknya dilakukan dalam jangka waktu 30 menit. Keseluruhan tindakan ini bertujuan mencegah penurunan kadar glukosa pada sampel.^{40,52}

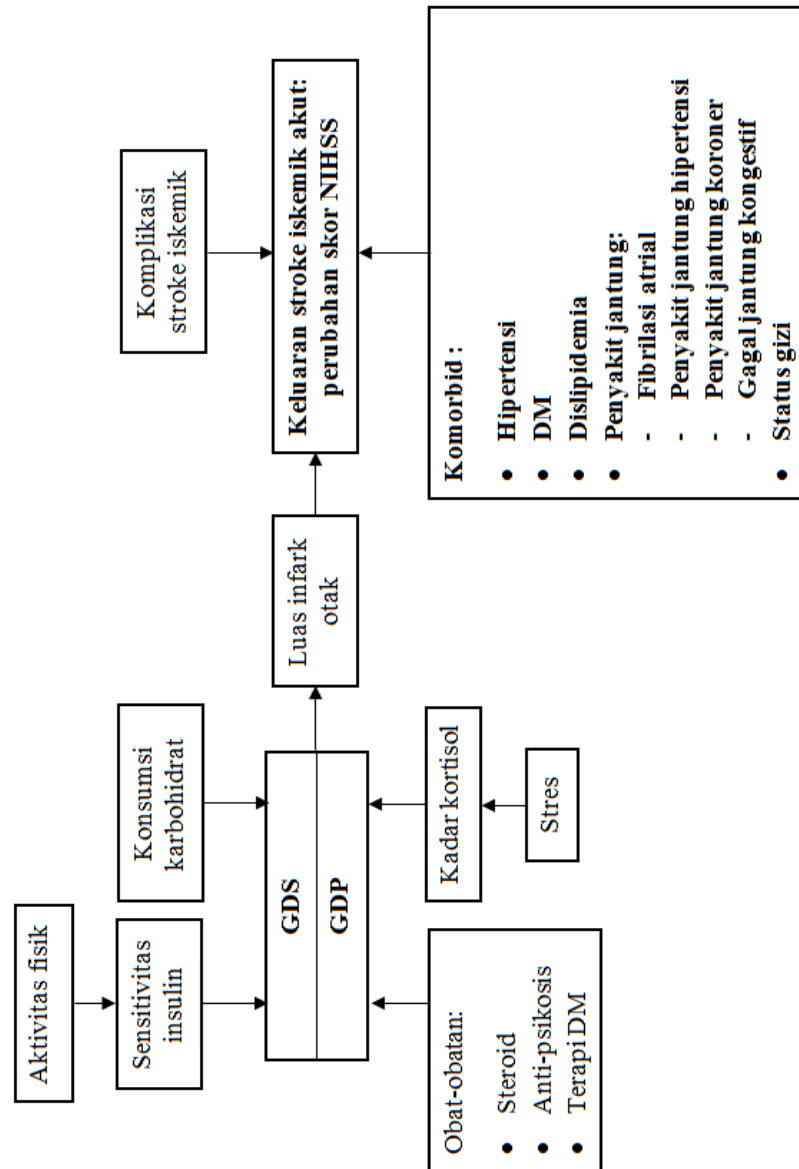
2.4.2 Faktor analitik

Faktor analitik meliputi persiapan sampel di laboratorium hingga interpretasi dan verifikasi hasil oleh laborat. Beberapa faktor analitik yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran kadar gula darah, antara lain malfungsi peralatan pemeriksaan, sampel yang tercampur, kontaminasi reagen, adanya interferensi (endogen atau eksogen), dan kontrol kualitas yang buruk.⁵⁴

2.4.3 Faktor pasca-analitik

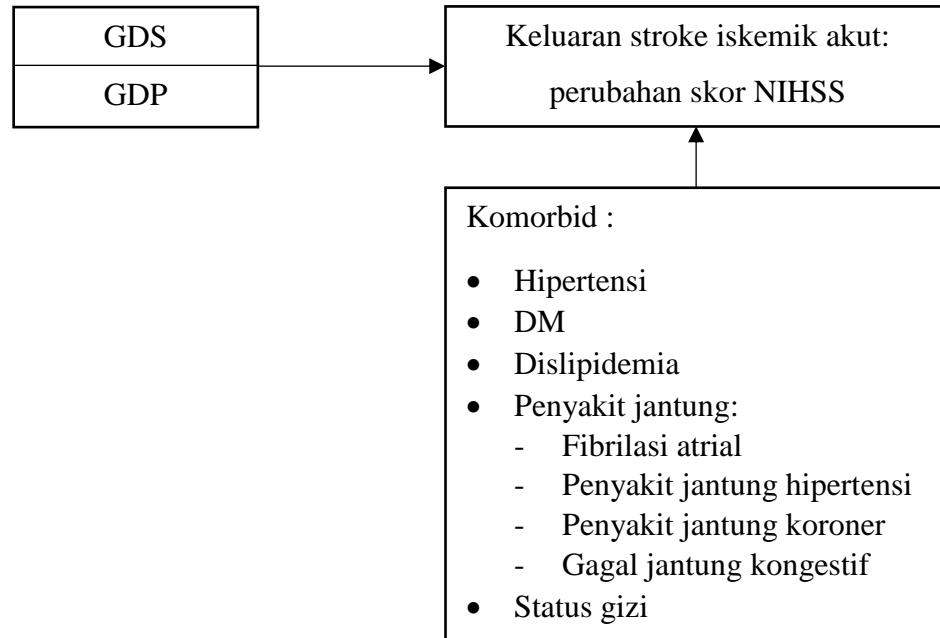
Faktor pos-analitik meliputi penyampaian hasil kepada klinisi, interpretasi hasil oleh klinisi, serta diagnosis dan pengambilan keputusan terapi berdasarkan hasil pemeriksaan. Beberapa faktor pos-analitik yang dapat mempengaruhi hasil pengukuran kadar gula darah, antara lain kesalahan validasi data analisis, kesalahan penyampaian hasil, masukan data yang tidak tepat, kesalahan transkripsi manual, serta kegagalan atau keterlambatan dalam melaporkan hasil.⁵⁴

2.5 Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori

2.6 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis mayor

Terdapat hubungan antara kadar GDS dan GDP dengan perubahan skor NIHSS pada stroke iskemik akut.

2.7.2 Hipotesis minor

- a. Terdapat hubungan antara kadar GDS dengan perubahan skor NIHSS pada stroke iskemik akut
- b. Terdapat hubungan antara kadar GDP dengan perubahan skor NIHSS pada stroke iskemik akut