

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke iskemik

2.1.1 Definisi dan faktor risiko

Menurut *World Health Organization* (WHO), stroke adalah sindroma klinis dari gangguan fungsi otak, baik fokal maupun global, yang berkembang secara cepat dan berlangsung lebih dari 24 jam atau berakhir dengan kematian tanpa penyebab lain selain gangguan vaskuler. Gangguan vaskuler tersebut dapat berupa pecahnya pembuluh darah atau adanya sumbatan gumpalan darah yang mengganggu suplai oksigen dan nutrien ke otak sehingga terjadi kerusakan pada jaringan otak. Pada tahun 2013, *American Stroke Association* (ASA) mendefinisikan stroke iskemik sebagai episode defisit neurologis yang disebabkan oleh infark fokal serebral, spinal, ataupun retinal.¹

Faktor risiko stroke diklasifikasikan menjadi 2, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi.

1) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain:

Mayor: hipertensi, diabetes melitus, merokok, atrial fibrilasi

Minor: *Transien Ischemic Attack* (TIA), penyakit jantung, pasca stroke, dislipidemia, obesitas, inaktivitas fisik, stenosis arteri karotis asimtomatis.

2) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain:

Mayor: usia > 65 tahun, genetik (berhubungan dengan riwayat stroke / penyakit jantung / penyakit pembuluh darah perifer dalam keluarga)

Minor: usia 35-45 tahun, jenis kelamin, ras.²²

2.1.2 Patofisiologi stroke iskemik

Stroke iskemik akut disebabkan oleh gangguan aliran darah otak, baik berupa oklusi trombus (75%) atau emboli (25%). Oklusi terjadi akibat ruptur plak dari jejas aterosklerosis yang menyebabkan penggumpalan trombosit dan pembentukan darah beku. Salah satu hipotesis terbentuknya jejas aterosklerosis adalah hipotesis respon pengerasan pembuluh darah akibat luka. Berdasarkan hipotesis tersebut, cedera endotel menjadi kunci pembentukan aterosklerosis. Cedera endotel dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti faktor mekanik (tekanan darah tinggi) dan masalah metabolik (hiperkolesterolemia). Gangguan fungsi endotel yang dialami antara lain gangguan permeabilitas endotel, gangguan faktor nontrombogenik, peningkatan prokoagulan, peningkatan pelepasan molekul vasokonstriktor, dan penurunan vasodilator.^{22,23}

2.1.2.1 Mekanisme kerusakan neuronal

Laju aliran darah serebral atau *cerebral blood flow* (CBF) yang normal sekitar 50-60 ml/100 gram/menit. Laju darah ini bervariasi untuk setiap bagian otak. Jika terjadi penurunan CBF, tubuh akan melakukan kompensasi autoregulasi serebral melalui vasodilatasi pembuluh darah, pembukaan jalur kolateral, dan peningkatan transpor glukosa dan oksigen. Tetapi jika CBF turun hingga dibawah 20 ml/100 gram/menit terjadi

penurunan aktivitas listrik dan sinaptik untuk menghemat energi. Penurunan CBF hingga di bawah 10 ml/100 gram/menit menyebabkan kerusakan neuron yang permanen.²⁴

Kerusakan neuron akibat keadaan hipoksia-iskemik dipengaruhi oleh eksitotoksik atau reaksi berlebih dari beberapa neurotransmitter tertentu, terutama glutamat dan aspartat. Eksitotoksik ini dipicu oleh penipisan simpanan energi seluler. Normalnya glutamat disimpan di terminal post sinaptik neuron. Peningkatan konsentrasi glutamat (dan aspartat) di spatium ekstraseluler pada keadaan energi yang semakin menipis menimbulkan pembukaan kanal kalsium dengan reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA). Depolarisasi membran secara persisten menyebabkan masuknya ion kalsium, sodium, dan klorida serta keluarnya ion kalium. Kalsium intraseluler bertanggung jawab terhadap aktivasi sejumlah enzim destruktif seperti protease, lipase, dan endonuklease yang berperan dalam pelepasan sitokin dan mediator lain yang berakibat pada hilangnya integritas selular. Respon inflamasi pada jaringan diinisiasi oleh produksi sejumlah mediator inflamasi secara cepat dengan *tumor necrosis factor* (TNF) yang menjadi agen kunci.^{2,25}

Rekrutmen leukosit pada area iskemik terjadi 30 menit setelah kejadian iskemik dan reperfusi. Selain rekrutmen leukosit, obstruksi mekanik pada mikrosirkulasi diperparah dengan pengaktifan substansi vasoaktif seperti radikal bebas oksigen, metabolit asam arakidonat (sitokin), dan asam nitrat oleh leukosit. Berbagai mediator tersebut mempengaruhi

vasodilatasi, vasokonstriksi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, agregasi platelet, penempelan leukosit pada endotel, dan regulasi imun.²⁴

Sel endotel merupakan tipe sel yang pertama kali berespon terhadap hipoksia. Respon ini berlangsung pada tingkat morfologi, biokimia, dan imunologi. Dari segi morfologi, sel endotel membengkak dan membentuk mikrovili pada permukaan luminal yang menurunkan kapasitas pembuluh darah kapiler. Dari segi biokimia, sel endotel memediasi efek dari agen-agen vasoaktif seperti peptida endotelin, eikosanoid, dan relaksan otot-otot polos seperti asam nitrat yang akan memodulasi tonus vaskular dari mikrosirkulasi.²⁴

2.1.2.2 Inti iskemik dan area iskemik penumbra

Kerusakan jaringan otak pada pasien stroke terjadi lebih cepat pada inti iskemik. Mekanisme utama penyebab kematian sel pada area tersebut adalah kegagalan pembentukan energi akibat tidak tersedianya oksigen dan glukosa. Neuron tidak dapat membuat ATP sebagai bahan bakar pompa ionik $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ yang berfungsi mempertahankan gradien ionik sepanjang membran neuronal.²⁶

Zona oligemik yang mengelilingi inti infark disebut area iskemik penumbra. Area ini terjadi akibat mekanisme autoregulasi tidak berlangsung dengan baik dan terjadi dalam satu jam pasca hipoksia-iskemik. *Window of opportunity* merupakan periode kritis ketika jaringan otak yang iskemik dan berisiko menyebabkan defisit neurologis parsial ataupun global mengalami perbaikan setelah reperfusi.²⁴

Karakteristik dari area iskemik penumbra adalah adanya penghematan metabolisme energi karena CBF pada area ini hanya 25% sampai 50% dari normal. Patofisiologi area iskemik penumbra berhubungan dengan depolarisasi gelombang listrik secara spontan atau *spontaneous waves of depolarization* (SDW). Depolarisasi ini berasal dari beberapa fokus, yaitu dari inti iskemik dan fokus iskemik dalam area penumbra. Peningkatan glutamat dan kalium ekstraseluler berhubungan dengan tercetusnya SDW. Hipoksia dan SDW ini dapat berakhir dengan kematian neuron.²⁴

2.1.2.3 Kematian neuron

Mekanisme kematian neuron terjadi dalam bentuk nekrosis koagulasi dan apoptosis. Nekrosis koagulasi merupakan proses kematian sel tanpa memicu respon inflamasi yang berlangsung antara 6-12 jam pasca oklusi. Awalnya sel membengkak, kemudian menyusut dan menjadi piknosis. Pada 24 jam berikutnya dapat berlanjut menjadi pan-nekrosis yang ditandai dengan kromatolisis. Sedangkan pada peristiwa apoptosis, neuron di otak memiliki program untuk bunuh diri dalam kondisi tertentu, seperti iskemia.²⁴

2.2 Gangguan tekanan darah pada stroke iskemik

2.2.1 Hipertensi

Sebagian besar (70-94%) pasien stroke akut mengalami hipertensi yang terjadi pada 24 jam pertama. Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah di atas normal, yaitu lebih dari 140 mmHg untuk sistolik atau 90 mmHg untuk diastolik atau peningkatan tekanan darah dari tekanan darah sebelumnya pada pasien hipertensi kronis. Menurut *Joint National Committee* (JNC 8), tekanan

darah pada orang dewasa (≥ 18 tahun) dibagi menjadi empat kelompok, yaitu normal, pre hipertensi, hipertensi stadium 1, dan hipertensi stadium 2.^{8,27-30}

Tabel 2. Klasifikasi tekanan darah menurut JNC 8

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Normal	<120	dan	<80
Pre hipertensi	120-139	atau	80-89
Hipertensi stadium 1	140-159	atau	90-99
Hipertensi stadium 2	≥ 160	atau	≥ 100

Penyebab primer dari respon peningkatan tekanan darah pada pasien stroke adalah akibat kerusakan atau kompresi daerah spesifik di otak yang mengatur aktivitas sistem saraf autonom. Ketidakseimbangan sistem saraf autonom akan membangkitkan aktivitas simpatik melalui jalur medulloadrenal sehingga meningkatkan konsentrasi katekolamin dan sitokin inflamasi yang secara bersama-sama berkontribusi dalam peningkatan tekanan darah. Tekanan darah yang meningkat pada fase akut bertujuan untuk mempertahankan sirkulasi darah serebral dan kolateral pada bagian penumbra, tetapi jika keadaan ini dibiarkan terus berlanjut maka dapat memicu edema otak dan infark berulang pada lesi iskemik. Tekanan darah akan menurun dalam beberapa hari sampai minggu setelah onset, tanpa pemberian obat-obatan.^{20,29}

Tingginya tekanan intraluminal secara terus-menerus akan menyebabkan perubahan yang luas di endotel dan fungsi otot polos di arteri intraserebral. Perubahan pada endotel meliputi kerusakan endotel dan

perubahan interaksi endotel dengan darah yang mempercepat pembentukan trombus.²¹

Hipertensi ekstrim ketika masuk rumah sakit berhubungan dengan keluaran klinis buruk pada pasien stroke iskemik. Tekanan darah yang dipantau secara periodik dalam 72 jam berikutnya dengan nilai tekanan darah yang masih tinggi juga berhubungan dengan keluaran klinis yang buruk. Meskipun tekanan darah tinggi berisiko memperburuk keluaran pada pasien, penurunan tekanan darah secara mendadak pada jam pertama setelah masuk rumah sakit harus dihindari karena menyebabkan hipoperfusi jaringan dan berhubungan dengan keluaran yang buruk berdasarkan penilaian menggunakan CSS atau mRS pada 3 bulan pasca stroke. Selain mempengaruhi keluaran pasien stroke iskemik setelah perawatan di rumah sakit, hipertensi juga meningkatkan ketergantungan pasien terhadap bantuan untuk melakukan kegiatan sehari-hari selama periode 12-18 bulan. Tekanan darah pada pasien stroke iskemik yang dikaitkan dengan kematian ataupun ketergantungan memiliki peningkatan dengan rata-rata 11,7 mmHg untuk tekanan sistolik, 6,0 mmHg untuk tekanan diastolik, dan 9,0 mmHg untuk MAP.^{27-29,31}

2.2.2 Hipotensi

Pada pasien stroke dapat dijumpai hipotensi. Hipotensi didefinisikan sebagai keadaan tekanan darah sistolik <90 mmHg atau diastolik <60 mmHg. Kematian dini, perburukan neurologis, dan keluaran klinis yang buruk mengalami peningkatan setiap penurunan 10 mmHg di bawah normal. Pada hipotensi ortostatik, aliran balik vena berkurang sehingga jantung melakukan

kompensasi dengan menurunkan curah jantung. Suplai darah ke otak menjadi berkurang karena penumpukan darah di anggota tubuh bagian bawah. Tekanan darah sistemik yang menurun secara ekstrim dapat menyebabkan stroke hipotensif atau iskemik global. Beberapa neuron rentan terhadap keadaan iskemik, seperti sel piramidal pada hipokampus dan sel purkinje pada korteks serebri. Glutamat yang berlebihan semakin membuat sel rentan terhadap iskemik.^{12,13,21,26}

Iskemik global menyebabkan kerusakan berat pada area *boundary zone* atau *watershed infarct*. *Watershed infarct* merupakan lesi iskemik yang terjadi di lokasi yang merupakan pertemuan antara teritorial dua arteri utama di otak. Lokasi yang sering terkena adalah segitiga parieto-temporo-occipital pada arteri serebri anterior, media, dan posterior. *Watershed infarct* pada area tersebut menyebabkan sindrom klinis seperti paralisis dan hilangnya kemampuan sensoris pada lengan, sedangkan wajah tidak, dan keterbatasan dalam berbicara. *Watershed infarct* terjadi pada sekitar 10% penderita stroke dan hampir 40% pada pasien stenosis carotis atau oklusi.²⁴

2.3 Keluaran motorik pasien stroke iskemik

2.3.1 Gangguan motorik pasien stroke iskemik

Stroke merupakan penyebab kecacatan terbesar di kelompok umur dewasa. Setiap tahun sekitar sebanyak 350.000 penderita stroke mengalami kecacatan. Kecacatan akibat stroke tersebut dapat berupa kelemahan otot tungkai satu sisi / hemiparesis, kelumpuhan, gangguan bicara, dan tekanan jiwa. Sebesar 31% penderita stroke masih bertahan hidup, tetapi mengalami ketergantungan dalam kegiatan sehari-hari, seperti memerlukan bantuan

dalam berjalan. Penyebab primer hemiparesis pada pasien stroke adalah akibat kerusakan korteks motorik, sentrum semioval, *periventricular white matter* (PVWM), atau krus posterior kapsula interna yang menghubungkan korteks dengan batang otak dan medulla spinalis. Sentrum semiovale dan PVWM posterior mengandung korona radiata, serabut saraf yang berasal dari korteks motorik yang berlanjut ke bagian ventral membentuk krus posterior kapsula interna. Kerusakan pada area yang berproyeksi ke batang otak atau bagian yang berhubungan dengan korteks motorik, seperti neuron motorik pada girus post sentral, korteks premotorik, atau area motorik lain berperan dalam terjadinya paresis, namun hingga kini belum dapat dijelaskan secara pasti.³²

Defisit fungsi motorik pasien berdampak pada mobilitas pasien dan membatasi aktivitas sehari-hari pasien baik dalam hal interaksi sosial ataupun profesionalitas kerja. Defisit yang paling umum terjadi pada pasien stroke adalah hemiparesis dari anggota gerak atas, 80% berlangsung secara mendadak. Manifestasi dari gangguan motorik ekstremitas atas meliputi kelemahan atau kekakuan otot, perubahan tonus otot, kelemahan sendi, dan kegagalan dalam kontrol motorik. Akibatnya beberapa aktivitas seperti meraih, mengambil, dan mengenggam objek menjadi terganggu.³³

2.3.2 Faktor yang mempengaruhi keluaran motorik pasien stroke iskemik

2.3.2.1 Lokasi infark

Pasien stroke mengalami berbagai macam disfungsi sesuai daerah otak yang mengalami lesi. Arteri serebri media merupakan arteri yang paling sering mengalami oklusi. Arteri ini menyuplai bagian lobus frontal, permukaan lateral lobus temporal dan parietal, termasuk area motorik primer dan area sensori dari wajah, tenggorokan, tangan dan lengan, serta area bicara. Keluaran motorik bergantung pada fungsi traktus kortikospinalis. Kerusakan pada krus posterior kapsula interna merupakan prediktor kuat keluaran motorik yang buruk. Gangguan pembuluh darah karotis dapat mengakibatkan gangguan sensorik pada sebagian sisi wajah, mulut, perut, hemiparesis/hemiplegi, tidak sadar, atau tidak merasakan keberadaan satu sisi dari anggota badan. Gangguan pada pembuluh darah vertebrobasilaris yaitu kehilangan keseimbangan, vertigo, kedua kaki hipotoni/lemah, dan tidak dapat berdiri.^{17,34-36}

Pada studi yang melibatkan 39 pasien dengan stroke iskemik dan 22 pasien dengan stroke hemoragik didapatkan hasil 54% lokasi lesi terletak di hemisfer kiri. Tidak terdapat hubungan antara lokasi lesi pada hemisfer kiri atau kanan dengan disabilitas dan *impairment*. Namun, infark pada daerah kortikal memiliki disabilitas motorik yang paling kecil pada akhir bulan ketiga, diikuti infark subkortikal dan transcerebral. Infark subkortikal yang meliputi korona radiata dan sentrum oval mempunyai keluaran yang lebih buruk daripada infark sepanjang korona radiata dan regio gangliokapsular. Pada infark transcerebral, infark di bagian lobus frontotemporal, korona radiata, dan regio gangliokapsular mempunyai keluaran yang lebih buruk

pada akhir bulan ketiga. Skor motorik ekstremitas atas dan bawah berdasarkan tes Kruskal-wallis menunjukkan hasil yang berbeda pada masing-masing lokasi infark.^{5,6,7}

2.3.2.2 Volume infark

Dampak yang ditimbulkan oleh infark kecil pada arteri serebri media berbeda-beda dan tidak dapat diprediksi. Namun, infark lebih dari 10% volume intrakranial berhubungan dengan keluaran yang buruk berupa disabilitas sedang hingga berat. Pada kasus tersebut, lesi berada di bagian kortikal. Hubungan yang signifikan ditunjukkan antara volume lesi yang diperiksa dengan T2 MRI dalam 72 jam pertama setelah onset dengan keluaran klinis. Volume infark >70 mL yang didapat dari pemeriksaan dengan DWI adalah salah satu petanda keluaran klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.^{37,38}

2.3.2.3 Usia

Faktor risiko stroke iskemik berubah seiring bertambahnya usia. Pasien usia lebih dari 45 tahun memiliki lebih banyak faktor risiko untuk terserang stroke. Insiden stroke meningkat hampir 2 kali lipat setelah melewati usia 55 tahun. Hal ini akibat semakin banyaknya stress oksidatif dan semakin luas aterosklerosis yang terjadi sehingga melemahkan fungsi tubuh secara menyeluruh, terutama berkaitan dengan fleksibilitas pembuluh darah.^{2,39}

Usia berhubungan dengan atrofi regio motorik dan corpus callosum serta degenerasi sistem dopaminergik yang diduga turut berperan dalam penurunan motorik seperti penurunan keseimbangan dan berjalan,

koordinasi, dan perlambatan pergerakan pada orang sehat. Transporter dopamin menurun secara bermakna pada usia lebih dari 40 tahun. Perburukan kemampuan motorik semakin berat pada usia 75 tahun ke atas. Dewasa tua menunjukkan keterlibatan lebih besar regio otak terhadap kontrol fungsi motorik dibandingkan dewasa muda, khususnya korteks prefrontal dan ganglia basalis. Area tersebut rentan terhadap efek-efek penuaan yang menyebabkan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan untuk dapat menjalankan fungsi motorik.^{5,40-42}

Usia merupakan prediktor yang bermakna pada proses pemulihan pasien stroke yang ditunjukkan oleh penelitian dengan menggunakan instrumen penilaian *Functional Independence Measure* (FIM) pada 48 jam setelah masuk rumah sakit dan sebelum pasien pulang. Usia berhubungan negatif dengan keluaran fungsional pasien stroke, yaitu semakin tua pasien maka keluaran fungsionalnya menjadi semakin buruk. Hubungan antara penambahan usia dengan keluaran yang buruk berkaitan dengan adanya disabilitas dan komorbiditas lain yang merupakan residu dari penyakit sebelumnya. Tenaga kesehatan harus mempertimbangkan usia pasien ketika akan memberikan pengobatan dan rehabilitasi sehingga tatalaksana setiap pasien stroke menjadi bervariasi. Keluaran pasien stroke yang lebih buruk pada usia tua berhubungan dengan toleransi fisik yang rendah terhadap proses rehabilitasi yang intens atau lambatnya proses perbaikan fungsional.⁴³

2.3.2.4 Kadar glukosa darah

Hiperglikemia memicu metabolisme anaerob, asidosis laktat, dan pembentukan radikal bebas yang berdampak pada terjadinya peroksidasi lipid dan lisis sel-sel pada jaringan otak. Selain itu, hiperglikemi juga memperburuk prognosis dengan cara meningkatkan lipolisis, mengganggu sawar darah otak, memacu infark hemoragik, akumulasi glutamat, dan edema otak. Peningkatan glukosa darah dalam jumlah besar dibutuhkan untuk proses metabolik dan fungsi mitokondria di daerah iskemik penumbra. Resistensi insulin menyebabkan glukosa darah tidak dapat masuk ke dalam sel untuk pembentukan energi. Penurunan glukosa dengan insulin dilaporkan dapat menurunkan kerusakan otak akibat iskemia pada model binatang.⁴⁴

Hiperglikemia tidak hanya merefleksikan volume awal jaringan yang mengalami infark pada fase akut, tetapi juga menjadi determinan progresivitas infark. Pasien nondiabetik dengan stres hiperglikemia memiliki risiko keluaran fungsional yang buruk 1,4 kali lebih tinggi daripada pasien normoglikemik. Keadaan stres hiperglikemia pada pasien nondiabetik tersebut merupakan cerminan keparahan kerusakan jaringan dan peningkatan katekolamin dalam serum.^{2,45}

2.3.3.5 Profil lipid

Kadar LDL, kolesterol total, dan trigliserida pada pasien stroke mengalami peningkatan, sedangkan kadar HDL dalam batas normal. LDL membawa kolesterol dari hati ke sel-sel, berkebalikan dengan fungsi HDL. Kadar trigliserida dan LDL yang tinggi serta HDL yang rendah akan

mengakibatkan terjadinya penumpukan kolesterol dan pengerasan pada dinding pembuluh darah yang berujung pada aterosklerosis. Namun berdasarkan penelitian lainnya, profil lipid seperti kolesterol total memiliki hubungan signifikan terhadap luaran fungsional yang lebih baik pada pasien stroke iskemik dengan menetralkan radikal bebas untuk mencegah kerusakan jaringan saraf sehingga neuron dapat bertahan lebih lama. Prognosis yang lebih baik juga ditemukan pada kadar trigliserida yang tinggi setelah stroke iskemik.^{10,46}

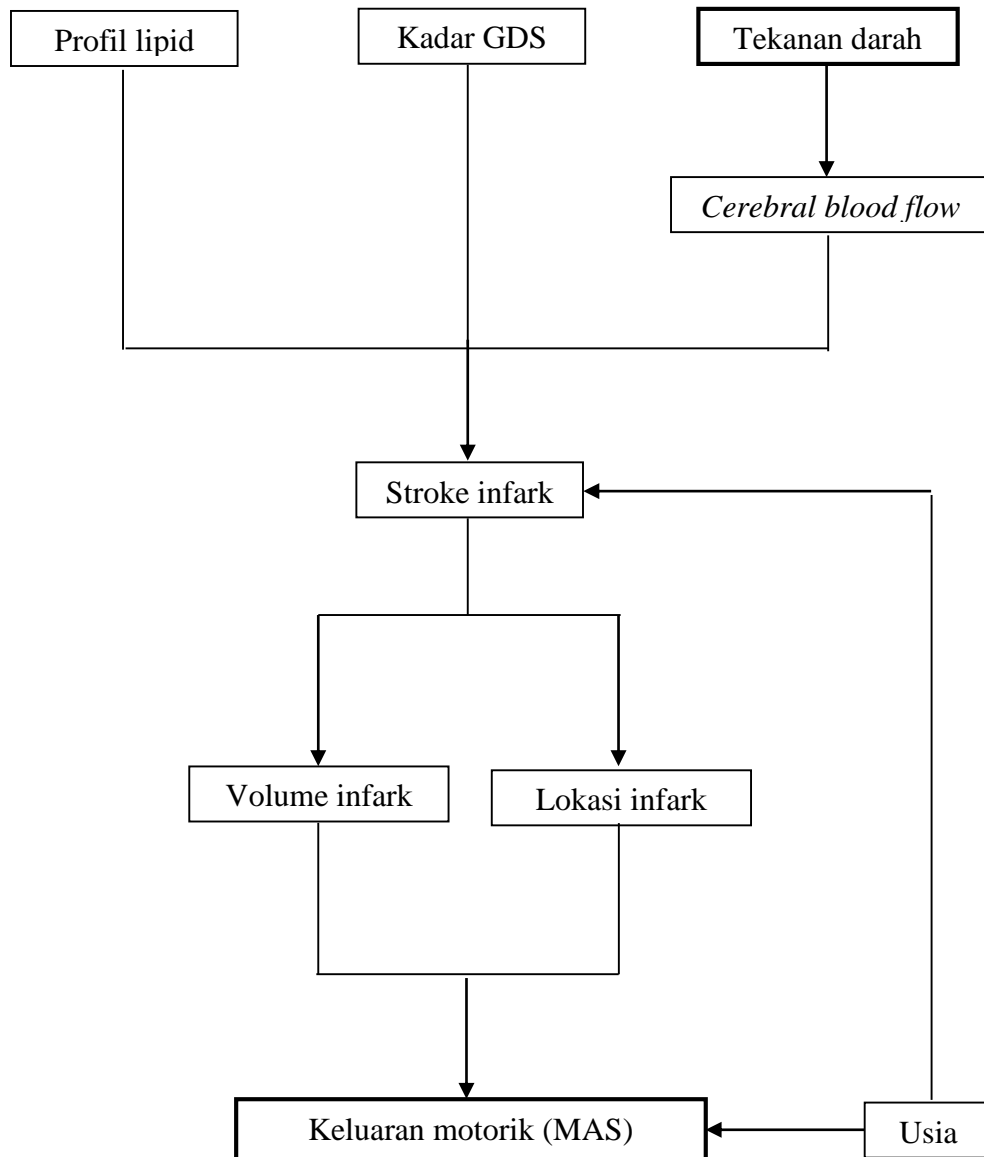
2.3.3 *Motor assessment scale*

Keluaran motorik pada pasien stroke dapat dinilai dengan bermacam-macam instrumen penilaian, salah satunya adalah *Motor Assessment Scale* (MAS). MAS adalah instrumen untuk menilai performa fungsi motorik pasien stroke dengan pendekatan berorientasi pada pemberian tugas. MAS terdiri atas 8 uji yang menggambarkan 8 area fungsi motorik. Pasien mengerjakan tugas sesuai intruksi sebanyak 3 kali dan performa terbaiklah yang dicatat. Penilaian fungsi motorik dengan MAS antara lain terlentang lalu berbaring ke sisi samping yang intak, terlentang lalu duduk di samping tempat tidur, duduk dengan seimbang, duduk lalu berdiri, berjalan, fungsi lengan atas, gerakan tangan, dan aktivitas tangan lanjutan. Setiap uji coba memiliki 7 poin, mulai dari 0 sampai 6. Poin 6 menggambarkan bahwa fungsi motorik pasien dalam keadaan optimal. Penilaian MAS berlangsung kurang lebih 15 menit.^{47,48}

MAS memiliki nilai validitas dan reliabilitas yang lebih tinggi dan signifikan daripada Fugl-Meyer Assessment (FMA). FMA menilai 5 domain

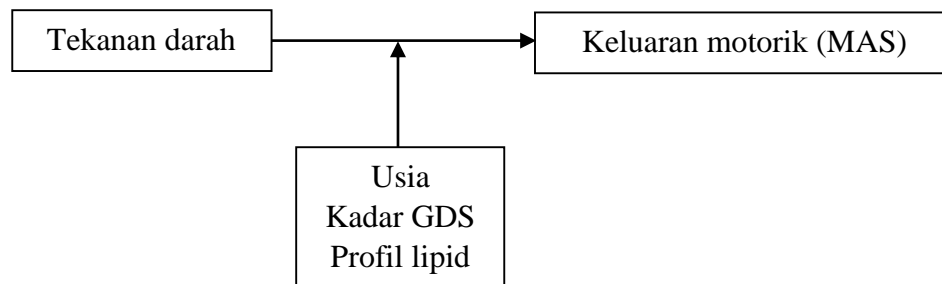
otak (fungsi motorik, sensorik, keseimbangan, ROM sendi, dan nyeri sendi) dengan 155 uji sehingga membutuhkan waktu yang relatif lama daripada MAS, yaitu sekitar 34-110 menit.^{3,49}

2.1 Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka teori

2.5 Kerangka konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

2.6 Hipotesis

Terdapat hubungan tekanan darah ketika masuk IGD dengan keluaran motorik pasien stroke iskemik.