

Yuyun Yueniwati



UNIVERSITY OF BRAWIJAYA
P R E S S



Deteksi Dini Stroke Iskemia

*dengan Pemeriksaan Ultrasonografi Vaskular
dan Variasi Genetika*



**DETEKSI DINI STROKE ISKEMIA DENGAN PEMERIKSAAN
ULTRASONOGRAFI VASKULAR DAN VARIASI GENETIKA**

© 2015 UB Press

Cetakan Pertama, Januari 2015

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

All Right Reserved

Penulis : Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W., M.Kes. Sp.Rad.
Editor : Ruri Erlangga
Perancang Sampul : Miftahul Farid
Penata Letak : Jerry Katon
Pracetak dan Produksi : Tim UB Press

Penerbit:



Universitas Brawijaya Press (UB Press)

Penerbitan Elektronik Pertama dan Terbesar di Indonesia

Jl. Veteran, Malang 65145 Indonesia

Telp. : 0341-551611 Psw. 376

Fax. : 0341-565420

e-mail : ubpress@gmail.com/ubpress@ub.ac.id

<http://www.ubpress.ub.ac.id>

ISBN: 978-602-203-709-5

xxiv + 324 hlm, 15,5 cm x 23,5 cm

**Dilarang keras memfoto kopi atau memperbanyak sebagian
atau seluruh buku ini tanpa seizin tertulis dari penerbit**

2.8	<u>Leukosit Neutrofil pada Stroke Iskemia</u>	67
2.9	<u>Peranan Inflamasi pada Stroke Iskemia</u>	74
2.10	Peranan Sitokin pada Stroke Iskemia	76
2.11	Penumbra Iskemia	77
2.12	<u>Reperfusion Injury</u>	78
2.13	Peranan Inflamasi pada <i>Reperfusion Injury</i>	80
2.14	Peranan Sitokin pada <i>Reperfusion Injury</i>	81
	<u>Rangkuman</u>	82
Bab 3 Anatomi Pembuluh Darah dan Arteri Karotis ...		87
3.1	Anatomi Pembuluh Darah	88
3.2	Anatomi Arteri Karotis	89
	Rangkuman	91
Bab 4 Memahami Aterosklerosis		93
4.1	<u>Patogenesis Aterosklerosis</u>	94
4.2	Mekanisme Aterosklerosis	96
4.3	<u>Perkembangan Lesi Aterosklerosis</u>	98
4.4	<u>Aterosklerosis Sebagai Reaksi Inflamasi</u>	102
4.5	Terbentuknya Aterosklerosis pada Usia Dini	103
4.6	Faktor Risiko Aterosklerosis	104
	<u>Rangkuman</u>	106
Bab 5 Menentukan Ketebalan Arteri Karotis		109
5.1	<u>Penebalan Intima Media Arteri Karotis</u>	110
5.2	Hubungan Aterosklerosis dengan Penebalan Intima Media Arteri Karotis	111
5.3	Ketebalan Intima Media pada Anak dan Remaja	111
5.4	<u>Pengukuran Ketebalan Intima Media Arteri Karotis</u>	116
	<u>Rangkuman</u>	121
Bab 6 Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)		123
6.1	Peran MCP-1 pada Terjadinya Aterosklerosis	124
6.2	Polimorfisme MCP-1	126
	Rangkuman	126

Bab 7 Memahami Osteopontin (OPN)	127
7.1. Fungsi Osteopontin (OPN)	128
7.2. Peranan Osteopontin pada Kelainan Pembuluh Darah ..	133
7.3. Hubungan Osteopontin dengan Penebalan Intima Media Arteri Karotis	134
7.4. Peranan Osteopontin sebagai Neuroprotektif pada Stroke	135
Rangkuman	136
Bab 8 Pengaruh Variasi Genetika pada Stroke Iskemia	139
8.1 Variasi Genetika	140
8.2 Polimorfisme	140
8.3 Faktor Genetika <i>Vascular Cognitive Impairment</i>	144
8.4 Fungsi Neuroprotektif Osteopontin pada Stroke	159
Rangkuman	160
Bab 9 Polymerase Chain Reaction (PCR)	163
9.1 Definisi PCR	164
9.2 Komponen PCR	164
9.3 Tahapan PCR	166
9.4 Aplikasi PCR untuk Deteksi SNP	168
9.5 DNA Sekuensing	169
Rangkuman	170
Bab 10 Mengenal Berbagai Deteksi Stroke	173
10.1 F-A-S-T Cara Mudah Mendeteksi Stroke	175
10.2 <i>Transcranial Doppler</i> (TCD)	177
10.3 Hubungan Nilai <i>Ankle Brachial Index</i> dengan Stroke Iskemia	185
10.4 Polimorfisme Gly972Arg Gen IRS-1 dan G2350A Gen ACE pada Stroke Iskemia	188
10.5 Peran Polimorfisme -455G/A dan -148C/T Gen Fibrinogen β Terhadap Kejadian Hiperfibrinogen dan Stroke Iskemia Akut Usia Muda	190
Rangkuman	192

Bab 11 Deteksi Dini Stroke Iskemia dengan Pemeriksaan Ultrasonografi Vaskular	195
11.1 Pemeriksaan Fisik dan Laboratorium	196
11.2 Pemeriksaan Ketebalan Intima Media	197
11.3 Hasil Analisis Pemeriksaan Ultrasonografi Vaskular	206
Rangkuman	208
Bab 12 Deteksi Dini Stroke Iskemia dengan Pemeriksaan Variasi Genetika	211
12.1 Polimorfisme Promotor MCP-1 pada Anak Populasi Jawa dengan Orang Tua Stroke Iskemia	212
12.2 Polimorfisme Gen Pengkode OPN pada Anak Populasi Jawa dengan Orang Tua Stroke Iskemia	230
12.3 Variasi Genetika Promoter OPN T-443C pada Anak Populasi Jawa dengan Orang Tua Stroke Iskemia	236
12.4 Variasi Genetika Insersi G-156GG Promoter OPN pada Anak Populasi Jawa dengan Orang Tua Stroke Iskemia .	261
Rangkuman	278
Bab 13 Kesimpulan	281
Daftar Pustaka	285
Glosarium	309
Indeks	315
Riwayat Penulis	323



Daftar Tabel

Tabel 1.1	Klasifikasi hipertensi berdasarkan tekanan darah	13
Tabel 1.2	Kadar kesetaraan antara kolesterol total dan kolesterol LDL	15
Tabel 1.3	Klasifikasi <i>Adult Treatment Panel</i> (ATP III) terhadap kolesterol LDL, total, dan HDL	16
Tabel 1.4	Hubungan kadar kolesterol dan risiko aterosklerosis	16
Tabel 1.5	Rasio kolesterol total terhadap HDL dan tingkat risiko	17
Tabel 1.6	Diagnosis DM menurut kadar glukosa darah sesaat dan puasa dengan metode enzimatik sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM	18
Tabel 1.7	Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan risiko kematian dan jeleknya <i>outcome</i> sesudah stroke	29
Tabel 2.1	Kondisi yang berhubungan dengan iskemia fokal serebral	54
Tabel 2.2	Kunci-kunci penting dalam diagnosis subtipe VCI	57
Tabel 2.3	Faktor risiko yang sama pada penyakit Alzheimer dan VCI	61
Tabel 2.4	Granula neutrofil manusia	70
Tabel 3.1	Perbedaan arteri dan vena	89
Tabel 5.1	Kondisi yang berkaitan dengan peningkatan ketebalan intima media arteri karotis	112
Tabel 5.2	Nilai normal ketebalan intima media arteri karotis dewasa	114
Tabel 5.3	Nilai normal ketebalan intima media arteri karotis pada anak dan remaja	115

Tabel 5.4	Nilai normal ketebalan intima media arteri karotis berdasarkan kelompok umur	115
Tabel 8.1	Perbedaan efek ApoE3 dan ApoE4 pada susunan saraf pusat	151
Tabel 8.2	Perbedaan sifat ApoE4 yang diproduksi oleh astrosit dan neuron	155
Tabel 10.1	Nilai normal <i>mean flow velocity</i> pada TCD	183
Tabel 10.2	Kriteria tingkat penurunan diameter arteri karotis interna	185
Tabel 11.1	Karakteristik sampel pada pemeriksaan fisik	197
Tabel 11.2	Hasil pemeriksaan ultrasonografi	200
Tabel 11.3	Komparasi kelompok kasus-kontrol anak perempuan	204
Tabel 11.4	Komparasi kelompok kasus-kontrol anak laki-laki	205
Tabel 11.5	Analisis korelasi ketebalan rata-rata intima media arteri karotis	206
Tabel 12.1	Deskripsi hasil sekuensing	222
Tabel 12.2	Hasil analisis primer OPN	232
Tabel 12.3	Optimasi kondisi PCR untuk amplifikasi gen target OPN menggunakan primer OPN I	233
Tabel 12.4	Optimasi kondisi PCR untuk amplifikasi gen target OPN menggunakan primer OPN II	234
Tabel 12.5	Hasil analisis primer OPN	238
Tabel 12.6	Optimasi PCR untuk amplifikasi gen target OPN menggunakan <i>master mix</i> OPN I	240
Tabel 12.7	Optimasi PCR menggunakan Pfu DNA polimerase OPN II	241
Tabel 12.8	Optimasi PCR menggunakan dNTP baru OPN III	243
Tabel 12.9	Optimasi PCR menggunakan <i>master mix</i> OPN V	245
Tabel 12.10	Hasil pengukuran konsentrasi produk PCR	246

Tabel 12.11	Data mutasi sampel promoter OPN T-443C menggunakan program <i>CLC main workbench 6.0</i>	248
Tabel 12.12	Data mutasi sampel promoter OPN T-443C menggunakan program <i>Sequencher 5.1</i>	250
Tabel 12.13	Karakteristik sampel penelitian	262
Tabel 12.14	Hasil laboratorium	263
Tabel 12.15	Hasil pemeriksaan ultrasonografi	264
Tabel 12.16	Komparasi kelompok kontrol kasus anak perempuan	264
Tabel 12.17	Komparasi kelompok kontrol kasus anak laki-laki	265
Tabel 12.18	Komparasi ketebalan intima media arteri karotis dengan faktor pengganggu	266



Daftar Gambar

Gambar 1.1	Tipe stroke	5
Gambar 2.1	Gambaran terjadinya stroke iskemia	35
Gambar 2.2	Mekanisme glutamat dalam meningkatkan <i>influx</i> kalsium	40
Gambar 2.3	Kaskade terjadinya iskemia serebral	41
Gambar 2.4	Respon jaringan otak terhadap penurunan aliran darah otak	43
Gambar 2.5	Kaskade apoptosis pada stroke iskemia	52
Gambar 2.6	Gambaran diagramatis sel asal sumsum tulang	68
Gambar 2.7	Dua buah inti batang netrofil dan dua buah inti segmen neutrofil	70
Gambar 2.8	Pengerahan leukosit ke jaringan otak	75
Gambar 3.1	Struktur pembuluh darah	88
Gambar 3.2	Penampang arteri dan vena	89
Gambar 3.3	Anatomi arteri karotis	90
Gambar 4.1	Hipotesis respon terhadap injuri berdasarkan Ross 1999	95
Gambar 4.2	Mekanisme pembentukan sel busa	97
Gambar 4.3	Perkembangan lesi aterosklerosis: (a) pembentukan <i>fatty streak</i> (b) pembentukan <i>fibrous plaque</i> dan (c) terjadinya lesi komplikasi	99
Gambar 4.4	Mekanisme aterogenesis pada stroke	102
Gambar 4.5	Umpan balik siklus inflamasi pada stroke	103
Gambar 5.1	Ketebalan intima media arteri karotis	118
Gambar 6.1	Peran MCP-1	125
Gambar 7.1	Struktur osteopontin	129
Gambar 7.2	Fungsi biologis OPN	131

Gambar 8.1	Gambaran struktural osteopontin	142
Gambar 9.1	Komponen PCR dan tahapan PCR	168
Gambar 9.2	Cetakan basa DNA menggunakan <i>Dye-terminating Sequencing</i> yang dilabel dengan <i>flourosense</i>	169
Gambar 10.1	Cara membaca bentuk gelombang pada pengukuran TCD	182
Gambar 10.2	Nilai <i>pulsasity index</i>	182
Gambar 10.3	Modifikasi TIBI <i>flow grading system</i>	184
Gambar 10.4	Nilai PSV dan EDV pada stenosis arteri karotis	185
Gambar 11.1	Distribusi sampel berdasar jenis kelamin	197
Gambar 11.2	Cara pemeriksaan ketebalan intima media arteri karotis dengan sudut pengukuran : A = transversal ; B = posterolateral; C = anterolateral	199
Gambar 11.3	Lokasi pemeriksaan ketebalan intima media arteri karotis, <i>reprinted</i> dari Howard <i>et al.</i>	200
Gambar 12.1	Hasil isolasi DNA	213
Gambar 12.2	Amplifikasi gen pengkode MCP-1 (regio amplifikasi 4805–5733: 929 bp)	214
Gambar 12.3	Elektroforegram hasil PCR MCP-1	215
Gambar 12.4	Hasil sekuensing dengan primer MCP-1 <i>forward</i>	216
Gambar 12.5	Hasil sekuensing dengan primer MCP-1 <i>reverse</i>	216
Gambar 12.6	Hasil BLAST MCP-1	217
Gambar 12.7	Analisis mutasi basa no -2518 pada hasil sekuensing dengan primer MCP-1 <i>forward</i>	218
Gambar 12.8	Analisis mutasi basa no -2518 pada hasil sekuensing dengan primer MCP-1 <i>reverse</i>	218
Gambar 12.9	Analisis mutasi basa no -2138 pada hasil sekuensing dengan primer MCP-1 <i>forward</i>	219

Gambar 12.10	Analisis mutasi basa no -2138 pada hasil sekuensing dengan primer MCP-1 <i>reverse</i>	220
Gambar 12.11	Analisis mutasi basa no -2464 pada hasil sekuensing dengan primer MCP-1 <i>forward</i>	221
Gambar 12.12	Analisis mutasi basa no -2464 pada hasil sekuensing dengan primer MCP-1 <i>reverse</i>	221
Gambar 12.13	Sekuen <i>Homo sapiens chromosome 4 genomic contig</i> , GRCh37.p5 <i>Primary Assembly</i> , dengan SNP OPN T-66G	231
Gambar 12.14	Elektroforegram hasil PCR OPN	231
Gambar 12.15	Hasil sekuensing dengan primer OPN <i>forward</i>	235
Gambar 12.16	Hasil sekuensing dengan primer OPN <i>reverse</i> ..	235
Gambar 12.17	Hasil BLAST OPN	236
Gambar 12.18	Sekuen <i>Homo sapiens chromosome 4 genomic contig</i> , GRCh37.p5 <i>Primary Assembly</i> , dengan SNP OPN T-443C	238
Gambar 12.19	Elektroforegram hasil PCR OPN I	239
Gambar 12.20	Elektroforegram DNA <i>Template</i>	240
Gambar 12.21	Elektroforegram hasil PCR OPN V	244
Gambar 12.22	Hasil sekuensing dengan primer OPN <i>forward</i> ..	246
Gambar 12.23	Hasil sekuensing dengan primer OPN <i>reverse</i> ..	247
Gambar 12.24	Hasil BLAST OPN	247
Gambar 12.25	Analisis mutasi basa no -443 pada hasil sekuensing dengan primer OPN <i>forward</i>	249
Gambar 12.26	Analisis mutasi basa no -443 pada hasil sekuensing dengan primer OPN <i>reverse</i>	249
Gambar 12.27	Analisis mutasi basa no -443 pada hasil sekuensing dengan primer OPN <i>forward</i>	251
Gambar 12.28	Analisis mutasi basa no -443 pada hasil sekuensing dengan primer OPN <i>reverse</i>	251
Gambar 12.29	Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin pada sampel kasus (kanan: laki- laki, kiri: perempuan)	263

Gambar 12.30	Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin pada sampel kontrol (kanan: laki- laki, kiri: perempuan)	263
Gambar 12.31	Sekuen <i>Homo sapiens chromosome 4 genomic contig</i> , GRCh37.p5 <i>Primery Asssembly</i> , dengan SNP OPN T-156 GG	267
Gambar 12.32	Elektroforegram hasil PCR OPN	268
Gambar 12.33	Hasil sekuensing dengan primer <i>forward</i>	269
Gambar 12.34	Hasil sekuensing dengan primer <i>reverse</i>	269
Gambar 12.35	Analisis mutasi basa nomor -156 pada hasil PCR dengan primer <i>forward</i>	270
Gambar 12.36	Analisis mutasi basa no -156 pada hasil sekuensing dengan primer <i>reverse</i>	271

Daftar Arti Lambang/ Singkatan/Istilah



ABI	: Ankle Brachial Index
ACAPS	: Asymptomatic Carotid Progression Study
ARIC	: Atherosclerosis Risk In Communities
BLAST	: Basic Local Alignment Search Tools
BMI	: Body Mass Index
CAD	: Coronary Artery Disease
CCA	: Common Carotid Artery
ECA	: External Carotid Artery
FDA	: Food and Drug Administration
FH	: Familial Hypercholesterolemia
GENIC study	: GENetique de l'Infarctus Cerebral study
ICA	: Internal Carotid Artery
IFN- γ	: Interferon- γ
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-8	: Interleukin-8
ILGF	: Insulin Like Growth Factor
IMT	: Intima Media Thickness
iNOS	: Inducible Nitric Oxide Synthase
JNC VII	: Seventh Report of the Joint National Committee on the JNC VII Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
LDL	: Low Density Lipoprotein
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
M-CSF	: Monocyte-Colony Stimulating
NINDS	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OPN	: Osteopontin

PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDAY	: Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
SOP	: Standard Operating Procedure
TCD	: Transcranial Doppler
TNF- α	: Tumour Necrosis Factor α
TNF- β	: Tumour Necrosis Factor β
USG	: Ultrasonografi
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VSMCs	: Vascular Smooth Muscle Cells

Bab 1

**Selingkup
Penyakit Stroke**



1.1 Epidemiologi Stroke

Stroke merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di dunia dan merupakan penyebab kecacatan utama pada usia produktif (Roger *et al.*, 2011, Russo *et al.*, 2011). Di Inggris, stroke merupakan penyebab kematian terbesar yang menyebabkan sekitar 53.000 kematian setiap tahun (sekitar 9% dari seluruh kematian) (Scarborough *et al.*, 2009). Pada anak, kasus stroke terjadi sekitar satu di setiap 4.000 kelahiran. Risiko stroke sejak kelahiran hingga usia 18 tahun mendekati angka 11 kasus per 100.000 anak setiap tahun. Diperkirakan terdapat sekitar 3.000 anak dan dewasa di bawah 20 tahun yang mengidap stroke di Amerika pada tahun 2004 (Lloyd *et al.*, 2009).

Di Indonesia, stroke merupakan penyebab kematian utama (Kusuma *et al.*, 2009). Terdapat kurang lebih 500.000 penduduk Indonesia yang menderita stroke saat ini. Dari jumlah tersebut sepertiganya bisa pulih kembali, sepertiga lainnya mengalami gangguan fungsional ringan sampai sedang, dan sepertiga sisanya mengalami gangguan fungsional berat yang berdampak terhadap penurunan tingkat produktivitas serta dapat mengakibatkan terganggunya sosial ekonomi keluarga (YASTROKI, 2009).

Di Indonesia, stroke merupakan penyakit dengan penyebab kematian terbesar yaitu sekitar 15,4% kematian, disusul hipertensi, diabetes, kanker, dan penyakit paru obstruktif kronis. Data Riskesdas 2007, menunjukkan di perkotaan, kematian akibat stroke pada kelompok usia 45-54 tahun sebesar 15,9%, sedangkan di pedesaan sebesar 11,5%. Di negara kita, stroke menjadi penyebab kematian utama di atas usia 5 tahun (Kusuma *et al.*, 2009). Meningkatnya usia harapan hidup di Indonesia menyebabkan peningkatan risiko penyakit vaskular termasuk stroke.

Usia rata-rata penderita stroke di Indonesia adalah 58,8 tahun. Insiden stroke meningkat sesuai dengan penambahan usia dan risiko terjadinya stroke meningkat dua kali setiap dekade setelah usia 55 tahun (Kusuma *et al.*, 2009). Data Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI) menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan jumlah penderita stroke usia muda yang produktif di Indonesia dalam dasawarsa terakhir (PERDOSSI, 2011). Demikian pula data yang dilaporkan oleh American Heart Association dalam *Heart Disease and Stroke Statistics—2011 Update* yaitu penderita stroke usia muda antara 20 – 45 tahun meningkat drastis pada tahun-tahun terakhir (Roger *et al.*, 2011). Data rekam medik di RSUD dr. Saiful Anwar Malang juga menunjukkan rata-rata usia penderita yang makin muda. Pada tahun 2009 rentang usia penderita stroke iskemia antara 20-60 tahun, dengan usia rata-rata 58,8 tahun. Sementara itu, tahun 2010 rentang usia penderita stroke iskemia antara 24-90 tahun dengan usia rata-rata 48 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa baik di Indonesia maupun di dunia, stroke telah banyak menyerang usia produktif bahkan anak-anak (Depkes, 2012).

Menurut Riskesdas tahun 2007, prevalensi nasional stroke adalah 0,8%. Sebanyak 11 provinsi mempunyai prevalensi stroke di atas prevalensi nasional. Prevalensi stroke di Indonesia sebesar 8,3 persen per 1000 penduduk dan yang telah didiagnosis oleh tenaga kesehatan yaitu 6 persen per 1000 penduduk. Hal ini menunjukkan bahwa 72,3% kasus stroke di masyarakat telah didiagnosis oleh tenaga kesehatan dan 19,1% di antaranya merupakan penduduk populasi Jawa (Kementerian Kesehatan, 2008).

Stroke adalah gejala klinis yang terjadi secara mendadak dan cepat akibat gangguan fungsi otak fokal atau global dengan kelainan yang menetap hingga 24 jam atau lebih, atau menyebabkan kematian tanpa adanya penyebab kelainan yang jelas selain pembuluh darah (PERDOSSI, 2011). Stroke termasuk penyakit serebrovaskular yang ditandai dengan kematian jaringan otak (infark serebral) yang terjadi karena berkurangnya aliran darah dan oksigen ke otak. WHO mendefinisikan stroke sebagai gejala defisit fungsi susunan saraf yang diakibatkan oleh penyakit pembuluh darah otak dan bukan oleh yang lain (WHO, 2011).

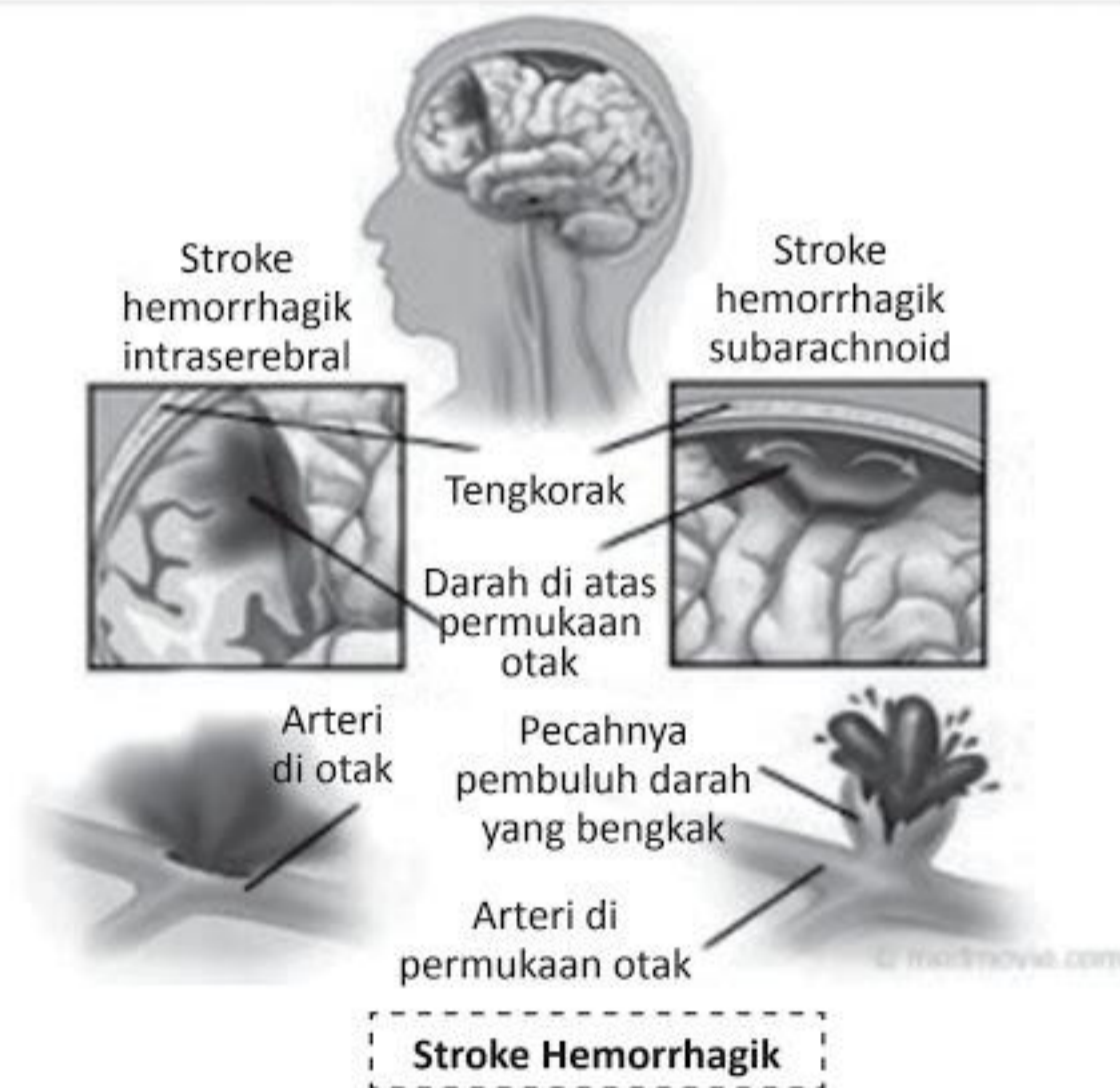
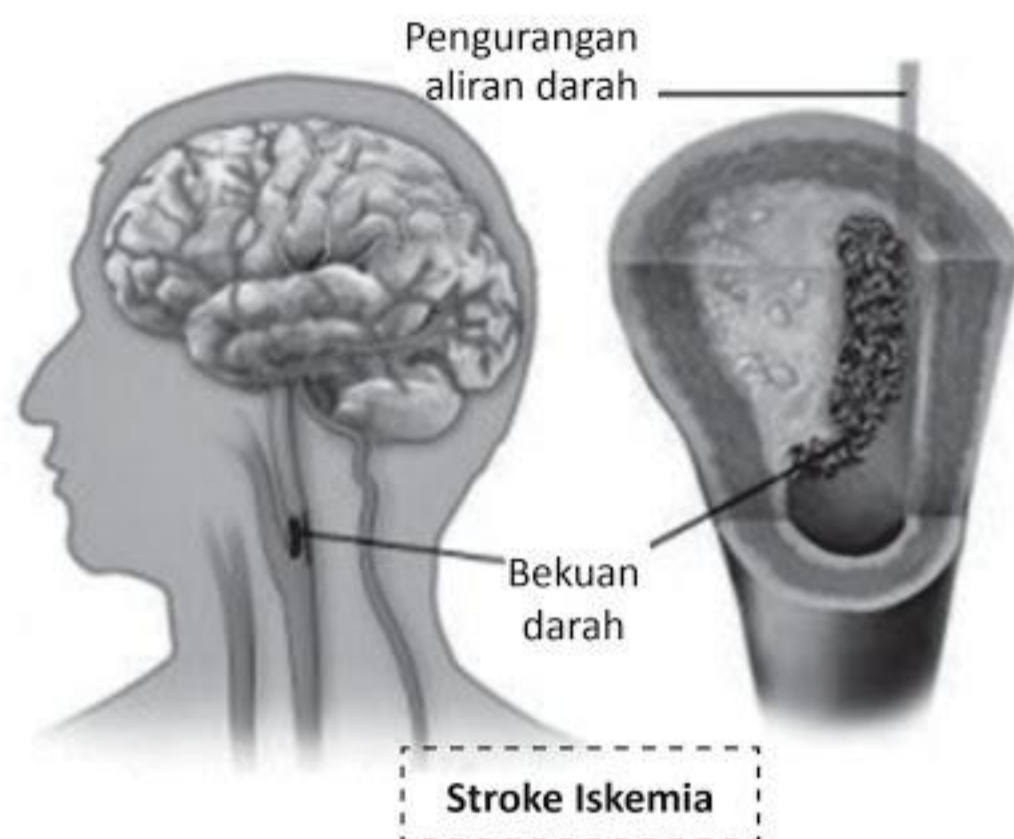
1.2 Klasifikasi Stroke

Berdasarkan mekanisme terjadinya, stroke digolongkan menjadi stroke penyumbatan (iskemia) dan perdarahan (hemorrhagik). Stroke perdarahan dibagi lagi menjadi perdarahan subarachnoid, intraserebral, dan hematoma subdural. Perdarahan subarachnoid terjadi ketika darah masuk ke dalam subarachnoid akibat adanya trauma, pecahnya pembuluh darah intrakranial yang mengalami pembengkakan atau pecahnya *arteriovenous malformation* (AVM). Sementara itu, pada stroke hemorrhagik intraserebral perdarahan terjadi akibat pecahnya pembuluh darah di daerah parenkima otak itu sendiri yang menyebabkan pembentukan hematoma. Hal ini sering kali disebabkan kondisi hipertensi yang tidak terkontrol. Adapun hematoma subdural lebih disebabkan adanya pembekuan darah di daerah dura yang disebabkan oleh trauma. Meskipun lebih jarang terjadi dibandingkan stroke iskemia, namun stroke hemorrhagik ini lebih mematikan (Badjatia, 2005).

Stroke juga bisa terjadi bila terdapat suatu peradangan atau infeksi yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah yang menuju ke otak. Obat-obatan (misalnya kokain dan amfetamin) juga bisa menyempitkan pembuluh darah di otak dan menyebabkan stroke. Penurunan tekanan darah yang tiba-tiba bisa menyebabkan berkurangnya aliran darah ke otak, yang biasanya menyebabkan seseorang pingsan. Hal ini terjadi jika seseorang mengalami kehilangan darah yang banyak karena cedera atau pembedahan, serangan jantung atau irama jantung yang abnormal (Miscbach and Kalim, 2011).

1.3 Tanda dan Gejala Stroke

Sebagian besar pasien stroke (95%) merasakan keluhan pertama mulai sejak di luar rumah sakit. Dengan demikian, hal ini penting bagi masyarakat luas (termasuk pasien dan orang terdekat dengan pasien) dan petugas kesehatan profesional (dokter umum dan resepsionisnya, perawat penerima telepon, atau petugas gawat



Sumber: ASA, 2011

Gambar 1.1 Tipe stroke

darurat) untuk mengenal stroke dan perawatan kedaruratan. Tenaga medis atau dokter yang terlibat di unit gawat darurat atau pada fasilitas prahospital harus mengerti tentang gejala stroke akut dan penanganan pertama yang cepat dan benar. Pendidikan

berkesinambungan tentang pengenalan atau deteksi dini stroke perlu dilakukan terhadap masyarakat (AHA/ASA Guideline, 2007).

Beberapa gejala atau tanda yang mengarah kepada diagnosis stroke antara lain hemiparesis, gangguan sensorik satu sisi tubuh, hemianopia atau buta mendadak, diplopia, vertigo, afasia, disfagia, disatria, ataksia, kejang atau penurunan kesadaran yang kesemuanya terjadi secara mendadak (AHA/ASA Guideline, 2007).

Berdasarkan lokasinya di tubuh, gejala-gejala stroke dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

1. Bagian sistem saraf pusat

Terjadi gejala kelemahan otot (hemiplegia), kaku, menurunnya fungsi sensorik.

2. Bagian batang otak, di mana terdapat 12 saraf kranial

Gejala yang timbul antara lain menurunnya kemampuan membau, mengecap, mendengar, dan melihat parsial atau keseluruhan, refleks menurun, ekspresi wajah terganggu, pernapasan dan detak jantung terganggu, lidah lemah.

3. Bagian korteks serebral

Gejala yang timbul antara lain aphasia, *apraxia*, daya ingat menurun, *hemineglect*, dan kebingungan.

Jika tanda-tanda dan gejala tersebut hilang dalam waktu 24 jam, dinyatakan sebagai *Transient Ischemic Attack* (TIA), yang menunjukkan adanya serangan kecil atau serangan awal stroke (Seri Gaya Hidup Sehat, 2007).

1.4 Faktor Risiko Stroke

Stroke merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh banyak faktor risiko atau biasa disebut multikausal (Wahjoepramono, 2005). Menurut Janssen (2010) dan Baldwin (2010) faktor risiko stroke dibagi menjadi dua kelompok yaitu *nonmodifiable risk factors* (faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi) dan *modifiable risk factors* (faktor risiko yang dapat dimodifikasi).

Nonmodifiable risk factors merupakan kelompok faktor risiko yang ditentukan secara genetika atau berhubungan dengan fungsi tubuh yang normal sehingga tidak dapat dimodifikasi. Beberapa faktor yang termasuk kelompok ini adalah usia, jenis kelamin, ras, riwayat stroke dalam keluarga dan serangan *Transient Ischemic Attack* atau stroke sebelumnya. Kelompok *modifiable risk factors* merupakan akibat dari gaya hidup seseorang dan dapat dimodifikasi. Faktor risiko utama yang termasuk dalam kelompok ini adalah hipertensi, diabetes mellitus, merokok, hiperlipidemia dan intoksikasi alkohol (PERDOSSI, 2004; Bounamaeux, *et al.*, 1999 dalam Rambe, 2006).

Faktor risiko stroke juga dapat dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, faktor perilaku (primordial), dan faktor sosial dan ekonomi (Depkes, 2007). Interaksi antara ketiga faktor tersebut dapat menimbulkan penyakit-penyakit pendukung atau penyakit yang dapat memperberat faktor risiko untuk terkena stroke.

Data epidemiologi menyebutkan risiko untuk timbulnya serangan ulang stroke adalah 30% dan populasi yang pernah menderita stroke memiliki kemungkinan serangan ulang 9 kali dibandingkan populasi normal. Untuk mencegah serangan ulang stroke maka kita perlu mengenal dan mengontrol faktor risiko dan kalau perlu merubah faktor risiko tersebut (PERDOSSI, 2004).

1.4.1 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah faktor risiko yang tidak dapat dilakukan intervensi, karena sudah merupakan karakteristik dari seseorang dari awal mula kehidupannya. Berikut ini merupakan faktor risiko stroke yang tidak dapat dimodifikasi.

1.4.1.1 Umur

Umur merupakan faktor risiko stroke. Semakin meningkat umur seseorang maka risiko untuk terkena stroke juga semakin meningkat. Menurut hasil penelitian pada Framingham Study menunjukkan risiko stroke meningkat sebesar 20% pada kelompok

umur 45-55 tahun, 32% pada kelompok umur 55-64 tahun, dan 83% pada kelompok umur 65-74 tahun (Wahjoepramono, 2005).

Pada penelitian epidemiologi di 23 rumah sakit di Jerman dengan 5.017 pasien stroke iskemia yang dilakukan oleh Grau dkk. (2001) dalam Sjahrir (2003) diketahui sebesar 42,4 % adalah wanita dengan usia rata-rata $69,8 \pm 13,5$ dan pria sebesar 56,7% dengan usia rata-rata $65,1 \pm 12,0$. Stroke iskemia yang terjadi pada usia muda (<45 tahun) biasanya merupakan kombinasi dari penyebab lain yang belum pasti diketahui, sedangkan pada usia 45-70 tahun lebih sering dijumpai makroangiopati. Kardioembolisme sering terjadi pada usia > 70 tahun.

Walaupun stroke identik dengan usia lanjut, satu dari tiga penderita stroke terjadi pada usia kurang dari 65 tahun (Becker, 2010). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Janssen, *et al.*, (2011) dari 97 pasien yang diteliti, dengan 49 orang penderita stroke iskemia dan 48 orang lainnya menderita TIA, didapati rentang usia 17-50 tahun. Ini membuktikan bahwa stroke tidak hanya menyerang pada usia lanjut tapi juga pada usia di bawah 50 tahun.

1.4.1.2 Jenis kelamin

Insidensi stroke iskemia lebih besar terjadi pada pria dibandingkan wanita, baik dengan adanya riwayat keluarga dan juga dari kelompok ras tertentu (Sacco, 2005). Akan tetapi, karena usia harapan hidup wanita lebih tinggi daripada laki-laki maka tidak jarang pada studi-studi tentang stroke didapatkan pasien wanita lebih banyak. Menurut SKRT 1995, prevalensi penyakit stroke pada laki-laki sebesar 0,2% dan pada perempuan sebesar 0,1%. Menurut Ness (1999), stroke iskemia lebih sering terjadi pada pria daripada wanita dengan persentase 27% pada pria dan 20% pada wanita. Hal ini juga didukung oleh penelitian Grau dkk (2001) dalam Sjahrir (2003). Persentase stroke iskemia pada pria 56,7% dan 42,4% pada wanita. Prevalensi stroke di 3 wilayah Jakarta (Monica, 1998 dalam Depkes, 2007) didapatkan bahwa prevalensi stroke pada laki-laki sebesar 7,1% dan perempuan sebesar 2,8%.

1.4.1.3 Riwayat penyakit keluarga

Riwayat pada keluarga yang pernah mengalami serangan stroke atau penyakit yang berhubungan dengan kejadian stroke dapat menjadi faktor risiko untuk terserang stroke juga. Hal ini disebabkan oleh banyak faktor, di antaranya faktor genetika, pengaruh budaya, dan gaya hidup dalam keluarga, interaksi antara genetika dan pengaruh lingkungan (Wahjoepramono, 2005).

Beberapa literatur menyatakan genetika merupakan salah satu faktor risiko stroke iskemia yang tidak dapat dimodifikasi. Dari penelitian Floßmann, *et al.*, *systematic review, cohort, dan case control* (2003) kembar monozigot lebih memungkinkan terjadinya stroke iskemia daripada kembar dizigot. Adanya riwayat keluarga stroke juga merupakan faktor risiko yang penting untuk stroke iskemia. Dari penelitian yang menggunakan hewan coba, stroke iskemia lebih mudah terjadi dengan adanya pengaruh faktor genetika (Flobmann, *et al.*, 2003). Peranan kompleks gen berhubungan dengan faktor-faktor risiko intrinsik seperti hipertensi dan diabetes dengan aspek ekstrinsik seperti diet, merokok, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik. Berdasarkan penelitian Xu, *et al.*, (2010) pada populasi Chinese Han, ditemukan minor alel C dari kromosom 1p32 *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) berhubungan dengan peningkatan risiko *Low-Density Lipoprotein Cholesterol* (LDL-C) level yang tentu saja menjadi risiko terjadinya stroke iskemia.

Menurut Ardelt (2009), kecenderungan genetika pada stroke iskemia dapat diklasifikasikan sebagai gen tunggal dan gangguan poligenik. Risiko poligenik lebih memungkinkan terjadi pada mayoritas pasien stroke. Hal yang perlu diperhatikan pada gen tunggal antara lain seperti yang akan dijelaskan berikut ini.

1. Gangguan gen tunggal

(a) Stroke iskemia sebagai manifestasi yang diketahui

- *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CADASIL)
- *Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (CARASIL)

- *Fabry Disease*
- *Moya-moya Disease*
- *Sickle cell Disease*

(b) Stroke iskemia yang jarang terjadi

- Ehler-Danlos tipe 4
 - ✧ Mutasi gen kolagen tipe 3
 - ✧ Kecenderungan untuk diseksi arteri dan terbentuknya aneurisma
- Marfan sindrom
 - ✧ Mutasi gen fibrillin
 - ✧ Dihubungkan dengan diseksi aorta dan penyakit katup jantung
- Neurofibromatosis tipe 1
 - ✧ Dihubungkan dengan hipertensi dan sindrom moya-moya
- *Familial hemiplegic migraine*
 - ✧ Mutasi pada sub unit gen *neuronal voltage-gated calcium channel*
- Homosistinuria
 - ✧ Resesif autosomal, defisiensi *cystathione beta-synthase*
 - ✧ Dihubungkan dengan diseksi ataupun penyakit arteri karotis
 - ✧ Manajemen dilakukan dengan pengaturan pola makan dengan suplementasi piridoksin dan terapi antiplatelet

2. Gen-gen yang sekarang ini masih dalam penyelidikan

- *Gen Phosphodiesterase 4D (PDE 4D)*
- *5-Lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP)*
- Gen-gen baru yang mungkin berhubungan dengan stroke iskemia

1.4.1.4 Ras

Orang kulit hitam, Hispanik Amerika, Cina, dan Jepang memiliki insiden stroke yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang kulit putih (Wahjoepramono, 2005). Menurut Kissela B, *et al.*, dalam Ardel (2009) dari buku *Handbook of Cerebrovascular Disease & Neurointerventional Technique*, meningkatnya risiko

stroke iskemia pada pria dibandingkan wanita premenopause pada ras Kaukasia dihubungkan dengan penurunan insidensi stroke iskemia dengan menopause pada wanita dan dipengaruhi oleh etnis. Sebagai contoh, pada wanita Amerika-Afrika mengalami penurunan frekuensi yang lebih tinggi terjadinya iskemia serebral daripada hubungan usia pada pria dan wanita Kaukasia. Berdasarkan penelitian Zhang, *et al.*, (2006) mengenai hubungan antara peningkatan tekanan darah terhadap kejadian stroke iskemia dan hemorragik antara orang Cina dan Kaukasia, diperoleh hasil ORs dan RRs yang konsisten & signifikan lebih tinggi pada orang Cina dibandingkan Kaukasia. Ini menunjukkan bahwa ras Asia memiliki risiko stroke iskemia lebih besar daripada Eropa.

Di Indonesia sendiri, suku Batak dan Padang lebih rentan terserang stroke dibandingkan dengan suku Jawa. Hal ini disebabkan oleh pola dan jenis makanan yang lebih banyak mengandung kolesterol (Depkes, 2007).

1.4.2 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah faktor risiko yang dapat dilakukan intervensi untuk mencegah terjadinya suatu penyakit. Faktor risiko ini bukan merupakan suatu karakteristik mutlak dari seseorang, yang biasanya dipengaruhi oleh banyak hal, terutama perilaku. Berikut ini merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

1.4.2.1 Tekanan Darah

Tekanan darah merupakan salah satu faktor yang harus diperhatikan dalam kejadian stroke. Tekanan darah tinggi atau lebih sering dikenal dengan istilah hipertensi merupakan faktor risiko utama, baik pada stroke iskemia maupun stroke hemorragik. Hal ini disebabkan hipertensi memicu proses aterosklerosis yang dikarenakan tekanan yang tinggi. Akibatnya, hal tersebut mendorong *Low Density Lipoprotein* (LDL) kolesterol untuk lebih mudah masuk ke dalam lapisan intima lumen pembuluh darah dan menurunkan elastisitas dari pembuluh darah tersebut

(Lumongga, 2007). Hipertensi terjadi akibat interaksi antara faktor keturunan dan lingkungan.

Terjadinya hipertensi dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko yaitu umur, jenis kelamin, keturunan, stres fisik dan pekerjaan, jumlah asupan garam yang berlebihan, konsumsi alkohol dan kopi berlebihan, obesitas, dan aktivitas fisik rendah (Patel, 1995). Hipertensi dapat mempengaruhi hampir seluruh organ tubuh, terutama otak, jantung, ginjal, mata, dan pembuluh darah perifer. Kemungkinan terjadinya komplikasi tergantung kepada seberapa besar tekanan darah itu, seberapa lama dibiarkan, seberapa besar kenaikan dari kondisi sebelumnya, dan kehadiran faktor risiko lain (Patel, 1995).

Berbagai studi telah membuktikan bahwa dengan mengendalikan hipertensi akan menurunkan insiden stroke. Hasil dari 61 penelitian jangka panjang menunjukkan, setiap peninggian tekanan darah 20/10 mmHg (dimulai dari tekanan darah 115/75 mmHg) akan meningkatkan mortalitas stroke hingga dua kali. Sementara itu penurunan 2 mmHg tekanan sistolik dapat menyebabkan penurunan mortalitas stroke sebesar 10% (Pudjonarko, 2011).

Dari survei Kesehatan Rumah Tangga tahun 2004, prevalensi hipertensi di Indonesia sekitar 14% dan meningkat sesuai dengan pertambahan umur. Prevalensi hipertensi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan prevalensi pada laki-laki (Depkes, 2007).

Pemeriksaan tekanan darah merupakan cara mudah untuk mendeteksi ada tidaknya hipertensi pada seseorang. Oleh karena itu, berdasarkan *"The 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure"* (JNC 7), hipertensi diklasifikasikan berdasarkan besarnya tekanan darah seperti pada Tabel 1.1.

Dari Tabel 1.1 dapat dilihat bahwa tekanan darah dibagi dalam empat klasifikasi berdasarkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Tekanan sistolik berkaitan dengan tingginya tekanan pada arteri bila jantung berkontraksi (denyut jantung), yang merupakan tekanan maksimum pada arteri dan tercermin dari hasil

pembacaan tekanan darah yang nilainya lebih besar. Sementara itu, tekanan diastolik berkaitan dengan tekanan dalam arteri bila jantung berada dalam keadaan relaksasi di antara dua denyutan, yang merupakan tekanan minimum pada arteri dan tercermin dari hasil pembacaan tekanan darah yang nilainya lebih kecil (Hull, 1993). Mengacu pada tabel tersebut, maka dapat dilakukan tindak lanjut atas hasil tekanan darah yang diperiksa.

Tabel 1.1 Klasifikasi hipertensi berdasarkan tekanan darah

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)	Tindak Lanjut
Normal	< 120	dan < 80	Cek ulang minimal dalam 2 tahun
Pre-Hipertensi	120 – 139	atau 80 – 89	Cek ulang dalam 1 tahun, dengan anjuran perbaiki gaya hidup
Hipertensi <i>Stage 1</i>	140 – 159	atau 90 – 99	Konfirmasi ulang dalam 2 bulan, dengan anjuran perbaiki gaya hidup
Hipertensi <i>Stage 2</i>	>160	atau > 100	Evaluasi atau rujuk ke spesialis dalam 1 bulan. Jika tekanan darah lebih tinggi maka evaluasi dan segera terapi

Sumber: Wahjoepramono, 2005

1.4.2.2 Kadar gula darah

Kadar gula darah yang normal adalah di bawah 200 mg/dl. Jika kadar gula darah seseorang melebihi dari itu disebut hiperglikemia. Dengan demikian, orang tersebut dicurigai memiliki penyakit diabetes melitus. Kadar gula darah dapat dengan cepat berubah-ubah, tergantung pada makanan yang kita makan dan seberapa banyak makanan itu mengandung pemanis sintetis. Kadar gula darah yang tadinya normal cenderung meningkat setelah usia 50 tahun secara perlahan tetapi pasti, terutama pada orang-orang yang tidak aktif (Depkes, 2008).

Keadaan hiperglikemia atau kadar gula dalam darah yang tinggi dan berlangsung kronis memberikan dampak yang tidak

baik pada jaringan tubuh. Salah satunya adalah dapat mempercepat terjadinya aterosklerosis, baik pada pembuluh darah kecil maupun besar termasuk pembuluh darah yang mensuplai darah ke otak (Hull, 1993). Keadaan pembuluh darah otak yang sudah mengalami aterosklerosis sangat berisiko untuk mengalami sumbatan maupun pecahnya pembuluh darah yang mengakibatkan timbulnya serangan stroke. Dengan kata lain, kadar gula darah yang tinggi dapat menjadi faktor risiko untuk terjadinya stroke. Kadar gula darah yang tinggi juga dapat memperburuk keadaan defisit neurologis yang dialami oleh penderita stroke sehingga dapat meningkatkan mortalitas serangan stroke tersebut. Dalam hal ini dapat dilihat bahwa pemeriksaan kadar gula darah sewaktu pasien terkena stroke sangat diperlukan.

1.4.2.3 Kadar kolesterol darah

Kolesterol merupakan senyawa lemak kompleks yang dihasilkan oleh hati untuk berbagai fungsi, seperti membuat hormon seks, adrenalin, membentuk dinding sel, dan lainnya (Soeharto, 2004). Hal ini mencerminkan betapa pentingnya kolesterol bagi tubuh. Akan tetapi, apabila asupan kolesterol dalam makanan yang masuk ke tubuh terlalu tinggi jumlahnya maka kadar kolesterol dalam darah akan meningkat. Kelebihan kadar kolesterol dalam darah akan beraksi dengan zat lain sehingga dapat mengendap pada pembuluh darah arteri yang menyebabkan penyempitan dan pengerasan yang disebut sebagai plak aterosklerosis (Soeharto, 2004).

Pemeriksaan kadar kolesterol darah sangat penting untuk dilakukan karena tingginya kadar kolesterol dalam darah merupakan faktor risiko untuk terjadinya stroke. Hal ini disebabkan oleh kolesterol darah yang ikut berperan dalam penumpukan lemak di dalam lumen pembuluh darah yang dapat mengakibatkan terjadinya aterosklerosis (Hull, 1993). Oleh karena itu, jika kadar kolesterol dalam darah meningkat maka risiko untuk aterosklerosis meningkat juga.

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

Sementara itu, kejadian diabetes melitus tipe 2 lebih dipengaruhi oleh perilaku makan seseorang. SKRT 2003, melakukan pemeriksaan konsentrasi glukosa puasa memakai strip (*dry chemistry*) dan menyatakan bahwa seseorang dikatakan menderita diabetes melitus apabila memiliki kadar gula darah puasa > 110 mg/dl. Berikut ini merupakan daftar kadar glukosa darah sesaat dan gula darah puasa sebagai penyaring dan diagnosis DM.

Tabel 1.6 Diagnosis DM menurut kadar glukosa darah sesaat dan puasa dengan metode enzimatis sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM

Jenis kadar glukosa darah		Bukan DM	Belum pasti DM	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dl)	Plasma Vena	< 100	100 – 199	> 200
	Darah Kapiler	< 90	90 – 199	> 200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dl)	Plasma Vena	< 100	100 – 125	> 126
	Darah Kapiler	< 90	90 – 99	> 100

Sumber: Depkes, 2008

Untuk kelompok risiko tinggi yang tidak menunjukkan kelainan hasil, dilakukan pemeriksaan ulang pada setiap tahunnya. Bagi mereka yang berusia > 45 tahun dan tanpa faktor risiko lain maka diagnosis dapat dilakukan setiap 3 tahun.

Berdasarkan Survei Kesehatan Rumah Tangga tahun 2004 didapatkan prevalensi hiperglikemia sebesar 11,2% dan lebih tinggi pada laki-laki (13%) daripada perempuan (10%), di daerah perkotaan (12%) daripada pedesaan (10%), dan wilayah Indonesia Timur (15 %) daripada wilayah Sumatera, Jawa, dan Bali (10%) (Depkes, 2007).

Kondisi seseorang yang menderita DM dapat meningkatkan risiko untuk terkena stoke. Hal ini disebabkan karena DM dapat meningkatkan prevalensi aterosklerosis dan juga meningkatkan prevalensi faktor risiko lain seperti hipertensi, obesitas, dan hiperlipidemia. Pengontrolan tekanan darah pada penderita DM juga perlu dilakukan di samping pemeriksaan ketat kadar gula darah. Tekanan darah yang dianjurkan pada penderita diabetes melitus adalah < 130/ 80 mmHg.

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

memproduksi lebih banyak radikal bebas, menurunkan imunitas tubuh, dan mengganggu fungsi hormonal (Junaidi, 2004). Stres dibagi menjadi tiga bentuk, yaitu stres biologis (berupa infeksi oleh bakteri dan virus pada sel-sel tubuh), stres psikis (mental atau emosional), dan stres fisik (aktivitas fisik yang berlebihan). Dari ketiga bentuk stres tadi, stres psikis merupakan stres yang paling banyak dialami oleh manusia baik disadari maupun tidak. Apabila stres psikis ini tidak dikelola dengan baik maka akan menimbulkan kesan bahaya pada tubuh yang mengakibatkan tubuh merespons secara berlebihan dengan menghasilkan hormon-hormon yang membuat tubuh waspada, seperti kortisol, katekolamin, epinefrin, dan adrenalin. Semua hormon yang dihasilkan oleh tubuh tadi semakin banyak ketika tubuh terus merespons stres tersebut sebagai bahaya sehingga dapat berdampak buruk pada tubuh (Junaidi, 2004).

Dalam hubungannya dengan kejadian stroke, keadaan stres dapat memproduksi hormon kortisol dan adrenalin yang berkontribusi pada proses aterosklerosis. Hal ini disebabkan kedua hormon tadi meningkatkan jumlah trombosit dan produksi kolesterol. Kortisol dan adrenalin juga dapat merusak sel yang melapisi arteri sehingga lebih mudah bagi jaringan lemak untuk tertimbun di dalam dinding arteri (Patel, 1995).

1.4.4 Faktor sosial dan ekonomi

Faktor sosial ekonomi merupakan salah satu faktor yang secara tidak langsung memiliki peran dalam pencetus kejadian suatu penyakit. Hal ini mungkin berhubungan dengan perilaku kesehatan seseorang, yang dapat menyebabkan orang tersebut berstatus sehat atau sakit. Orang dengan status sosial dan ekonomi yang rendah, lebih berisiko untuk terkena stroke dan penyakit serebrovaskular lainnya dibandingkan dengan mereka yang memiliki status sosial dan ekonomi yang lebih tinggi (Engstrom, 2005). Berikut ini merupakan faktor sosial ekonomi seseorang yang biasa digunakan dalam menilai perilaku kesehatan dan hubungannya dengan kejadian suatu penyakit.

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

1.6 Outcome Stroke

Kehilangan fungsi tubuh yang terjadi setelah stroke sering digambarkan sebagai *impairments*, disabilitas dan *handicaps*. WHO membuat batasan sebagai berikut (Caplan, 2009).

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

Pada berbagai penelitian klinis, skala *Barthel Index* dan *Modified Rankin Scale* umumnya digunakan untuk menilai *outcome* karena mudah digunakan. (Sulter dkk, 1999). Dalam uji klinik *Barthel Index* (BI) dan *Modified Rankin Scale* merupakan skala yang sering digunakan untuk menilai *outcome* dan merupakan pengukuran yang dapat dipercaya. Pengukuran tersebut memberikan penilaian yang lebih objektif terhadap pemulihan fungsional setelah stroke (Sulter dkk, 1999).

Barthel Index telah dikembangkan sejak tahun 1965 kemudian dimodifikasi oleh Grager dkk. sebagai suatu teknik yang menilai pengukuran performansi pasien dalam 10 aktifitas hidup sehari-hari yang dikelompokkan ke dalam 2 kategori yaitu (Sulter dkk, 1999):

- kategori yang berhubungan dengan *self care* antara lain makan, membersihkan diri, mandi, berpakaian, perawatan buang air besar dan buang air kecil, dan penggunaan toilet.
- kategori yang berhubungan dengan morbiditas antara lain berjalan, berpindah tempat, dan menaiki tangga.

Skor maksimum BI adalah 100, yang menunjukkan bahwa fungsi fisik pasien benar-benar tanpa bantuan, dan nilai terendah

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

Rangkuman

1. Stroke merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di dunia dan merupakan penyebab kecacatan utama pada usia produktif.
2. Usia rata-rata penderita stroke di Indonesia adalah 58,8 tahun. Insiden stroke meningkat sesuai dengan penambahan usia dan risiko terjadinya stroke meningkat dua kali setiap dekade setelah usia 55 tahun.
3. Menurut Misbach (1999), stroke dapat diklasifikasikan berdasarkan atas patologi anatomi (lesi), stadium, dan lokasi (sistem pembuluh darah).
4. Beberapa gejala atau tanda yang mengarah kepada diagnosis stroke antara lain hemiparesis, gangguan sensorik satu sisi tubuh, hemianopia atau buta mendadak, diplopia, vertigo, afasia, disfagia, disatria, ataksia, kejang atau penurunan kesadaran yang kesemuanya terjadi secara mendadak.
5. Menurut Janssen (2010) dan Baldwin (2010) faktor risiko stroke dibagi menjadi dua kelompok yaitu *nonmodifiable risk factors* (faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi) dan *modifiable risk factors* (faktor risiko yang dapat dimodifikasi).
6. Stroke akan mengakibatkan beberapa efek antara lain:
 - 80% penurunan parsial/total gerakan lengan dan tungkai,
 - 80-90% bermasalah dalam berpikir dan mengingat,
 - 70% menderita depresi, dan
 - 30% mengalami kesulitan bicara, menelan, membedakan kanan dan kiri.
 - Terjadinya dampak sosial
 - Juga menimbulkan permasalahan di bidang sosial dan ekonomi.

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*



2.1 Apakah Stroke Iskemia Itu?

Stroke iskemia merupakan akibat yang ditimbulkan secara umum oleh aterotrombosis pembuluh darah serebral, baik yang besar maupun kecil. Pada stroke iskemia, penyumbatan bisa terjadi di sepanjang jalur pembuluh darah arteri yang menuju ke otak. Darah ke otak disuplai oleh dua arteri karotis interna dan dua arteri vertebralis. Arteri-arteri ini merupakan cabang dari lengkung aorta jantung. Suatu ateroma (endapan lemak) bisa terbentuk di dalam pembuluh darah arteri karotis sehingga menyebabkan berkurangnya aliran darah. Keadaan ini sangat serius karena setiap pembuluh darah arteri karotis dalam keadaan normal memberikan darah ke sebagian besar otak. Endapan lemak juga bisa terlepas dari dinding arteri dan mengalir di dalam darah kemudian menyumbat arteri yang lebih kecil (Furie K.L. *et al.*, 2011, Miscbach and Kalim, 2011).

Penyebab utama terjadinya stroke iskemia antara lain aterosklerosis pada pembuluh arteri besar (makroangiopati), kardioemboli, dan penyakit pada pembuluh darah kecil otak (mikroangiopati). Penyebab lain yang lebih jarang ditemukan antara lain vaskulitis otak, penyakit hematologi dan lain-lain (Grau *et al.*, 2001)

Arteri karotis dan arteri vertebralis beserta percabangannya bisa juga tersumbat karena adanya bekuan darah yang berasal dari tempat lain, misalnya dari jantung. Stroke semacam ini disebut emboli serebral (emboli = sumbatan; serebral = pembuluh darah otak) yang paling sering terjadi pada penderita yang baru menjalani pembedahan jantung dan penderita kelainan katup jantung atau gangguan irama jantung (terutama fibrilasi atrium).

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

oksidasi asam lemak di dalam organel sel dan plasma sel yang mengakibatkan disfungsi sel (Dongoran R.A., 2007).

Otak normal membutuhkan 500 cc O₂ dan 75-100 mg glukosa setiap menitnya. Dalam keadaan hipoksia, akan terjadi proses anaerob glikolisis dalam pembentukan ATP dan laktat sehingga akhirnya produksi energi menjadi kecil dan terjadi penumpukan asam laktat, baik di dalam sel ataupun di luar sel. Akibatnya, fungsi metabolisme saraf terganggu (Dongoran R.A., 2007).

Jika neuron mengalami iskemia maka akan terjadi beberapa perubahan kimiawi yang berpotensi dan memacu peningkatan kematian sel. Hal ini disebabkan sel membran tidak mampu mengontrol keseimbangan ion intra dan ekstra sel. Derajat keparahan iskemia bervariasi dalam zona yang berbeda di daerah yang disuplai oleh arteri tersebut. Pada pusat zona, aliran darah sangat rendah (0-10 ml/100 gr/menit) dan kerusakan iskemia sangat parah dapat menyebabkan nekrosis. Proses ini disebut *core of infarct*. Di daerah pinggir zona tersebut aliran darah agak lebih besar sekitar 10-20 ml/100 mg/menit karena adanya aliran kolateral sekitarnya sehingga menyebabkan kegagalan elektrik tanpa disertai kematian sel permanen. Daerah ini disebut daerah iskemia penumbra, keadaan antara hidup dan mati, tergantung aliran darah dan oksigen yang adekuat untuk suatu restorasi (Marlina Y., 2010).

Adanya respon inflamasi akan memperburuk keadaan iskemia yang memperberat perkembangan infark serebri. Dalam beberapa penelitian menunjukkan pada penderita stroke iskemia diperoleh perubahan kadar sitokin. Produksi sitokin yang berlebih akan mengakibatkan *plugging* mikrovaskular serebral dan pelepasan mediator vasokonstriktif endotelin sehingga memperberat aliran darah. Selain itu, juga menyebabkan eksaserbasi kerusakan *blood brain barrier* dan parenkim melalui pelepasan enzim hidrolitik, proteolitik, dan produksi radikal bebas yang akan memicu apoptosis dan menambah neuron yang mati (Marlina Y., 2010).

Pada aterosklerosis karotis, pembentukan plak dihasilkan oleh akumulasi lipid yang progresif, sel-sel intima arteri yang

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

Iskemia otak mengakibatkan perubahan dari sel neuron otak secara bertahap seperti yang akan dijelaskan berikut ini.

2.3.1 Penurunan aliran darah otak

Terdapat dua mekanisme patofisiologi pada iskemia otak yaitu hilang atau berkurangnya suplai oksigen dan glukosa yang terjadi secara sekunder akibat oklusi vaskular, serta adanya perubahan pada metabolisme seluler akibat gangguan proses produksi energi akibat oklusi sebelumnya (Truelsen T. *et al.*, 2001; Hassan A. *et al.*, 2006).

Sebuah percobaan pada otak tikus menunjukkan respon metabolik tertentu pada penurunan aliran darah otak yang progresif. Akibat oklusi akan terjadi gangguan hemodinamik aliran darah otak yang secara bertahap dikenal beberapa *critical level* berdasarkan beratnya oklusi, yaitu seperti berikut ini.

1. Tingkat kritis pertama

Terjadi bila aliran darah otak menurun hingga 70-80% (kurang dari 50-55 ml/100 gr otak/menit). Menurut Hossmann, pada keadaan ini respon pertama otak adalah terhambatnya sintesis protein karena adanya disagregasi ribosom.

2. Tingkat kritis kedua

Terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga 50% (hingga 35 ml/100 gr otak/ menit). Akan terjadi aktivasi glikolisis anaerob dan peningkatan konsentrasi laktat yang selanjutnya berkembang menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik.

3. Tingkat kritis ketiga

Terjadi bila aliran darah otak berkurang hingga 30% (hingga 20 ml/100 gr otak/menit). Pada keadaan ini akan terjadi berkurangnya produksi *adenosine triphosphate* (ATP), defisit energi, serta adanya gangguan transpor aktif ion, instabilitas membran sel serta dilepaskannya neurotransmitter eksitatorik yang berlebihan. Pada saat aliran darah otak mencapai hanya 20% dari nilai normal (10-15 ml/100 gr otak/menit) maka neuron-neuron otak mengalami kehilangan gradien ion dan selanjutnya terjadi depolarisasi anoksik dari membran.

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

bila Mg^{2+} yang menutupi saluran lepas karena depolarisasi akibat adanya *input* eksitatori yang cukup besar. Depolarisasi setelah iskemia menyebabkan terbukanya saluran ion pada reseptor NMDA yang mengakibatkan pemasukan ion Ca^{2+} yang berlebihan ke dalam sitoplasma (Harms H. *et al.*, 2008; Prass K. *et al.*, 2003; Chen R.L. *et al.*, 2010; Biswas M. *et al.*, 2009).

Pada keadaan normal, reseptor AMPA yang paling bereaksi terhadap efek glutamat. Tetapi pada waktu transmisi sinaptik berfrekuensi tinggi, aktivasi reseptor NMDA menyebabkan Ca intraseluler bertambah, yang merangsang *constitutive Nitric Oxide Synthase* (cNOS). NO yang terbentuk berdifusi kembali ke neuron presinaptik dan menambah lagi pelepasan glutamat. Pelepasan glutamat yang berlebihan menyebabkan aktivasi yang lebih besar dari reseptor glutamat post-sinaptik dan seterusnya menambah efektivitas sinap tersebut.

Akibat stroke, penyerapan glutamat akan berkurang, sifat reseptor glutamat berubah yang mengakibatkan terjadinya *abberant cell signaling* sehingga terjadi peningkatan kadar kalsium. Masuknya Ca ke dalam neuron melalui saluran ion yang dirangsang oleh aktivasi reseptor glutamat dapat menyebabkan kematian sel (eksitotoksisitas) (Harms H. *et al.*, 2008; Prass K. *et al.*, 2003; Chen R.L. *et al.*, 2010; Biswas M. *et al.*, 2009).

2.3.5 Peranan Ca dan radikal bebas pada stroke iskemia

Masuknya Ca^{2+} yang berlebihan akan memicu berbagai reaksi di dalam sel karena Ca^{2+} dapat berfungsi sebagai *second messenger* yang akan mengaktifkan transduksi sinyal intraseluler. Berbagai enzim yang berikatan dengan Ca^{2+} akan teraktifkan secara terus-menerus dan menimbulkan kerusakan struktur sel. Lodish (2000) mengatakan bahwa pengaktifan protein kinase C (PKC) dan 1,4,5-triphosphate (IP3) juga menstimulasi pelepasan Ca^{2+} dari penyimpanan intraseluler sehingga menambah konsentrasi Ca^{2+} pada sitoplasma (Sherki Y.G. *et al.*, 2002). Peningkatan Ca^{2+} pada sitoplasma akan menstimulasi enzim *neuronal nitric oxide synthase* (nNOS) yang akan memacu terbentuknya *nitric oxide* (NO). Dalam keadaan normal, NO adalah molekul *messenger*.

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

Aktivasi eNOS menghasilkan peningkatan produksi NO di dalam sel endotel. NO berdifusi keluar dari sel endotel ke dalam sel otot polos di mana NO akan mengaktifkan guanilat siklase yang akan menyebabkan relaksasi sel otot, vasodilatasi dan peningkatan aliran darah serebri. Pelepasan NO juga dapat menurunkan agregasi dan perlekatan trombosit dan leukosit serta menghambat *Vascular Cell Adesion Molecule-1* (VCAM-1).

Pada tempat inflamasi akan dihasilkan iNOS yang akan menghasilkan NO yang dapat beraksi dengan radikal superoksida membentuk peroksinitrit yang kemudian beraksi dengan protein dan menyebabkan fragmentasi protein. Penurunan glukosa dan oksigen dapat menginduksi ekspresi iNOS pada sel endotel. Sementara itu, sejumlah besar NO yang dihasilkan oleh iNOS akan menyebabkan kematian sel endotel melalui mekanisme apoptosis, juga menyebabkan disfungsi sel endotel yang menghasilkan disregulasi vaskular dan mempercepat iskemia.

Penelitian menunjukkan bahwa pada stroke iskemia akut, peningkatan kadar metabolit NO berkorelasi dengan keparahan kerusakan sel otak. Meskipun penurunan aliran darah serebri pada daerah sentral sama iskemia merupakan faktor utama yang bertanggung jawab terhadap kerusakan nekrotik, faktor lain yang juga terlibat adalah derajat metabolik, densitas kapiler, eksitotoksisitas asam amino, dan mungkin perbedaan dari aktifitas NOS lokal (Del Zopp G.J. *et al.*, 2000; Sellars C. *et.al.*, 2007).

2.3.7 Apoptosis

Mitchel (1997) menyebutkan ada 2 pola kematian sel yaitu seperti yang akan dijelaskan berikut ini.

1. Nekrosis, paling sering adalah nekrosis koagulatif, terjadi setelah hilangnya aliran darah atau karena racun, dan ditandai dengan adanya pembengkakan sel, denaturasi protein dan kerusakan organela.
2. Apoptosis, kejadian yang lebih teratur, merupakan kematian terprogram dari populasi spesifik dalam keadaan normal

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

distribusi spasial dalam jaringan. Pada daerah inti infark, neuron yang mati dengan cepat, lebih banyak melalui proses nekrosis. Sementara itu, pada daerah penumbra, kematian neuron yang terjadi lebih lambat, lebih banyak dijumpai tanda apoptosis (Prass K. *et al.*, 2003).

2.4 Etiologi Stroke Iskemia

Stroke iskemia bisa disebabkan oleh berbagai macam masalah yang dapat dikelompokkan menjadi 3 bagian, yaitu masalah-masalah pembuluh darah, jantung dan substrat darah itu sendiri.

Tabel 2.1 Kondisi yang berhubungan dengan iskemia fokal serebral

Kelainan Vaskular	Kelainan Jantung	Kelainan Darah
Aterosklerosis	Trombus mural	Trombositosis
Displasia fibromuskular	Penyakit Jantung Rematik	Polisitemia
Gangguan inflamasi	Aritmia	Penyakit <i>sickle cell anemia</i>
Arteritis sel <i>giant</i>	Endokarditis	Leukositosis
SLE	Prolap katub mitral	Status hiperkoagulasi
Poliarteritis nodosa	<i>Paradoxic embolus</i>	
Granulomatous angiitis	<i>Atrial myxoma</i>	
<i>Syphilitic arteritis</i>	<i>Prosthetic heart valves</i>	
AIDS		
Diseksi arteri karotis atau vertebralis		
Infark lakuner		
<i>Drug abuse</i>		
Migren		
Sindrom moya-moya		
Trombosis sinus atau vena		

Sumber: Prass K. *et al.*, 2003

2.5 Gangguan Fungsi Kognitif pada Stroke Iskemia

Stroke merupakan penyebab kecacatan utama, tidak hanya akibat disfungsi motorik, namun juga gangguan fungsi kognitif yang sering terjadi pada stroke. Gangguan kognitif berfluktuasi sesuai fase stroke. Gangguan kognisi pada fase akut terjadi akibat dampak langsung lokasi infark pada tempat yang strategis atau akibat hipoperfusi regio otak lain sebagai respon sekunder infark. Pada fasesubakut dan paska stroke, faktor di luar stroke yang ikut

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

2. Terdapatnya gangguan kognitif kortikal dan subkortikal, tapi terutama gangguan frontal dan subkortikal.
 3. Gangguan kognitif paling tidak pada 1 domain, atau disfungsi eksekutif/gangguan memori ditambah 1 tambahan gangguan kognitif lain, dengan distribusi gangguan yang tidak merata pada tahap awal.
 4. Ada/tidaknya gangguan kemampuan sosial dan/atau aktivitas sehari-hari.
 5. Ada/tidaknya gejala neuropsikis atau BPSD (*behavioral and psychological symptoms of dementia*) (misalnya: ansietas, perubahan tidur, depresi, apati, agitasi, abnormalitas tingkah laku, dan lain lain)
- b. Bukti diagnosis klinis penyakit serebrovaskular

Bukti diagnosis klinis penyakit serebrovaskular diperoleh dari:

1. Terdapatnya gejala dan/atau tanda pemeriksaan neurologis yang mengindikasikan adanya penyakit serebrovaskular.
2. Terdapatnya paling tidak satu bukti pemeriksaan pencitraan neurologis, meliputi CT, CTA, MRI (T1W1, T2W1, MRA, FLAIR, dan gradient echo), TCD, SPECT.
 - ☒ Infark pembuluh darah besar
 - ☒ Infark lakuner multipel (substansia alba, ganglia basalis, talamus, kapsula interna, batang otak, serebelum)
 - ☒ Infark tunggal di tempat strategis (hipokampus, girus angularis, girus cinguli, talamus, nukleus kaudatus, globus palidus, dan dasar otak bagian depan)
 - ☒ Perubahan substansia alba akibat vaskular, terutama yang berlokasi di jaras frontal-subkortikal, khususnya di substansia alba profunda
 - ☒ Perdarahan intraserebral
 - ☒ Perdarahan subarakhnoid
 - ☒ Hipoperfusi atau hipometabolisme serebral kronis

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

Proses menua pada susunan saraf pusat ditandai dengan degenerasi neuron diikuti dengan gliosis. Berkurangnya neuron tidak sama pada bagian-bagian otak, lobus frontalis dan temporalis mengalami pengurangan yang lebih besar dibanding bagian otak yang lain. Runtuhnya neuron diikuti juga dengan keruntuhan dendrit. Terjadi pula pembentukan plak neuritik dan kekusutan neurofibril, walaupun tidak sebanyak yang ditemukan pada penyakit Alzheimer (Rahmawati D., 2006).

Perempuan lebih cenderung terkena stroke kardioemboli, sedangkan laki-laki cenderung terkena stroke lakuner, sehingga gangguan kognitif paska stroke lebih banyak pada perempuan.

Perempuan juga mendapat stroke pada usia yang lebih tua, sehingga mungkin sudah terdapat gangguan kognitif sebelum stroke (Gottesman R.F. *et al.*, 2010).

2.6.1.2 Pendidikan

Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa status pendidikan yang rendah sebelum stroke (di bawah tingkat SMA) merupakan faktor prediktor yang independen terhadap kejadian VCIND (OR = 3,5) dan demensia (OR = 8,7) dalam 1 tahun paska stroke (Rasquin S.M.C. *et al.*, 2004; Ivan C.S. *et al.*, 2004).

2.6.2 Faktor risiko aterosklerosis

Hipertensi, diabetes melitus, dan hiperlipidemia merupakan faktor risiko aterosklerosis sekaligus demensia vaskular. Plak aterosklerotik yang terbentuk dapat menyebabkan penyakit serebrovaskular melalui proses kalsifikasi, ruptur atau ulserasi, perdarahan, fragmentasi, kelemahan dinding pembuluh darah dan aneurisma, atau kombinasinya. Plak yang terbentuk di arteri karotis atau arteri serebral dapat menurunkan atau membuat oklusi aliran darah ke otak sehingga meningkatkan kecenderungan disfungsi kognitif dan gangguan lain (Everson S.A. *et al.*, 2001).

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

menunjukkan bahwa tiap peningkatan volume lesi substansia alba 1 mL/tahun akan meningkatkan gangguan kognitif sebesar 94% (Silbert L.C. *et al.*, 2009).

2.7.3 Infark serebral tersembunyi

Infark serebral tersembunyi didefinisikan sebagai area hipodens pada *CT scan* sesuai dengan gambaran infark tanpa riwayat stroke (yang didapatkan dari autoanamnesis, alloanamnesis, atau sumber informasi lain). Infark serebral biasanya disebabkan oleh infark lakuner, yaitu infark dengan ukuran kecil (< 2 cm) di mana manifestasi klinis neurologis tidak sampai mengganggu aktivitas pasien sehingga pasien tidak berobat. Namun, secara kebetulan infark ditemukan saat episode stroke selanjutnya atau saat pasien periksa *CT scan* karena penyakit lain.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kondisi lanjut usia dengan infark serebral tersembunyi mengalami peningkatan risiko demensia dan penurunan fungsi kognitif yang lebih progresif (Gorelick P.B., 2004; Vermeer S.E. *et al.*, 2003). Diperkirakan infark memicu pembentukan plak senilis dan kekusutan neurofibril yang mencerminkan dampak faktor risiko vaskular terhadap vulnerabilitas otak. Penurunan fungsi kognitif bersifat *stepwise* mungkin mencerminkan episode infark tersembunyi berulang di otak (Vermeer S.E. *et al.*, 2003).

2.7.4 Atrofi serebral

Atrofi serebral merupakan faktor yang berperan pada demensia paska stroke, baik secara independen maupun bersama faktor-faktor lain. Atrofi serebral yang terjadi secara menyeluruh menggambarkan hipoperfusi serebral. Sementara itu, atrofi di bagian tertentu disebabkan oleh gangguan mikrovaskuler lokal, seperti di hipokampus, korteks entorhinal, dan temporal mesial yang berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif, terutama pada penyakit Alzheimer. Hal ini diperkirakan karena struktur otak

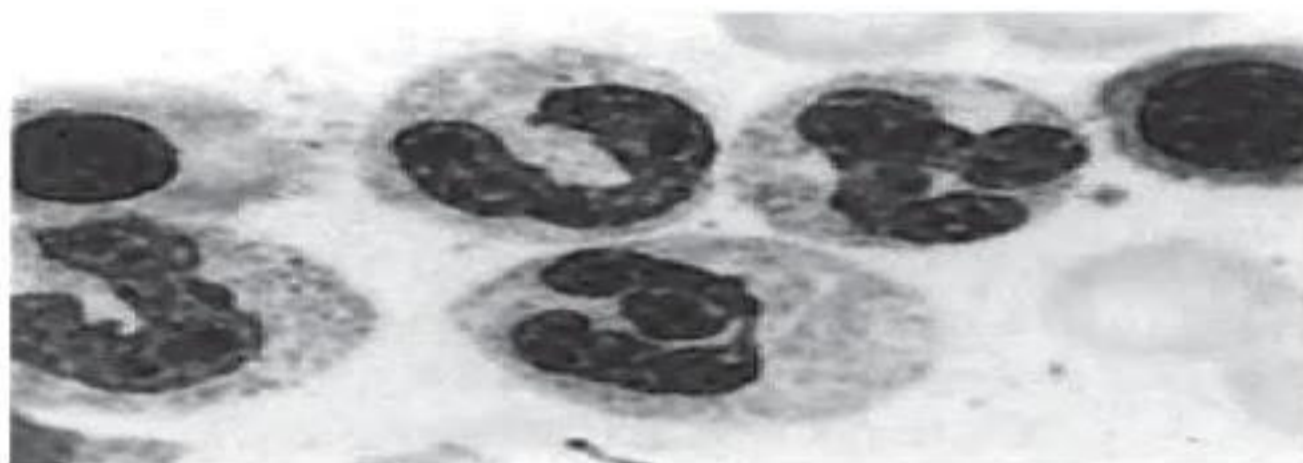
*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

arginine-rich basic protein, mukopolisakarida sulfa, fosfatase asam, muramidase (lisozim).

- b. Granula sekunder/spesifik yang terbentuk setelah saat stadium mielosit dan mengandung lisozim, laktoferin, fosfatase asam, aminopeptidase.
- c. Granula gelatinase terbentuk saat akhir stadium metamielosit.



Sumber: Wood P.L., 2009

Gambar 2.7 Dua buah inti batang netrofil dan dua buah inti segmen neutrofil

Tabel 2.4 Granula neutrofil manusia

Jenis Protein	Granula Azurofilik	Granula Spesifik	Granula Gelatinase
Protein Terlarut			Gelatinase
Protein mikrobisidal	Mieloperoksidase	Lisozim	
Enzim lain	Lisozim Defensins Asam hidrolase lisosom Elastase Cathepsin G Proteinase 3 Azurocidin	Kolagenase Gelatinase	
Protein lain		Laktoferin β 2-mikroglobulin Vitamin B12-binding protein	
Protein Membran		<i>Complement proteins</i> (CR3) Kemokin N-formyl peptides Laminin Vitronektin	<i>Complement proteins</i> (CR1) Imunoglobulin (Fc γ RIII)
Reseptor untuk:			
Protein lain	CD63	Mac-1 (CD11b/CD18)	Mac-1 (CD11b / CD18)

Sumber: Wood P.L., 2009

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

2.9 Peranan Inflamasi pada Stroke Iskemia

Stoll dkk. (1998) melaporkan bahwa iskemia otak juga akan diikuti respon inflamasi hebat yang melibatkan infiltrasi granulosit, limfosit T, dan makrofag pada area iskemia dan daerah sekelilingnya. Pada daerah pusat infark, sel mikroglia yang merupakan komponen sel imun intrinsik, mati mulai jam ke-4 setelah iskemia. Komponen sel imun ekstrinsik bermigrasi dari pembuluh darah masuk ke daerah infark. Komponen ekstrinsik tersebut berupa neutrofil yang menginfiltrasi pusat infark pada hari 1-3 dan makrofag yang akan memenuhi seluruh lesi pada 3-14 hari setelahnya (Sherki Y.G. *et al.*, 2002).

Pengerahan leukosit ke jaringan otak pada pasien stroke iskemia akut merupakan salah satu hasil dari reaksi iskemia SSP. Leukosit muncul setelah terjadi pelepasan sitokin pada daerah iskemia yang merangsang leukosit yang berada di *marginal pool* dan leukosit *mature* di sumsum tulang untuk memasuki sirkulasi. Masuknya leukosit ke otak yang mengalami iskemia dimulai dengan adesi ke endotel sampai di jaringan otak melalui beberapa tahap yaitu migrasi leukosit dari darah ke otak dimulai dengan interaksi leukosit-endotel dengan *rolling* yang diperantarai oleh P-selektin dan E-selektin pada permukaan endotel, dan L-selektin pada leukosit.

Sejak aktivasi ini, leukosit melekat pada tepi endotel melalui reseptor glikoprotein dinding leukosit (disebut sebagai CD-18 atau $\beta 2$ -integrin) dan *ligand* dari endotel, ICAM-1 (Harms H. *et al.*, 2010; Prass K. *et al.*, 2003; Baird E. *et al.*, 2001; Feign V., 2006; Warlow C.P. *et al.*, 1996).

Membran leukosit yang terdiri dari glikoprotein kompleks yang bertanggung jawab terhadap perlekatan ini disebut CD-18 ($\beta 2$ -integrin). Kompleks ini terdiri dari 3 heterodimers, ketiganya mempunyai unit beta yang sama (sering kali disebut sebagai CD-18) dan yang membedakan satu dengan lainnya adalah subunit α . Tiga subunit α ini (LFA-1 atau CD-11a, ada pada semua leukosit), MAC-1 (CD-11b, ada pada kebanyakan PMN dan monosit), dan P150 (CD-11c, ada pada neutrofil dan monosit) (Harms H. *et al.*, 2010; Feign V., 2006; Warlow C.P. *et al.*, 1996).

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

Jika aliran darah otak di antara 15 dan 10 ml/100 g jaringan otak per menit maka keadaan iskemia dapat pulih kembali asalkan segera dikoreksi dengan tepat dan cepat. Love (1999) menyebutkan bahwa penumbra iskemia atau daerah *misery perfusion* adalah kondisi otak iskemia antara dua batas di mana beberapa neuron yang secara fungsional inaktif tetapi secara struktural masih intak dan potensial dapat diperbaiki (Prass K. *et al.*, 2006).

Pada daerah yang mengalami iskemia, aliran darah menurun secara signifikan. Secara mikroskopik daerah yang iskemia (penumbra) yang pucat akan dikelilingi oleh daerah yang hiperemis di bagian luar yaitu daerah yang disebut sebagai *luxury perfusion*, karena melebihi kebutuhan metabolik sebagai akibat mekanisme sistem kolateral yang mencoba mengatasi keadaan iskemia. Di daerah sentral dari fokus iskemia terdapat inti yang terdiri atas jaringan nekrotik atau jaringan dengan tingkat iskemia terberat (Prass K. *et al.*, 2006; Cobelens P.M. *et al.*, 2010).

2.12 Reperfusion Injury

Reperfusi yang dilakukan segera setelah sumbatan pada pembuluh darah dapat menormalkan kembali fungsi neuron. Namun bila reperfusi dilakukan setelah terjadi iskemia maka tidak akan dapat menghambat kerusakan neuron. Oleh karena kembalinya aliran darah yang berlawananan dapat menyebabkan penghancuran progresif dari sel rusak yang mengakibatkan disfungsi jaringan dan infark (Harms H. *et al.*, 2008; Marnane M. *et al.*, 2010; Feign V. 2006; Vincent J.L. 2006). Perfusi otak akan menyebabkan terjadinya gangguan yaitu:

- a. Tahap pertama berupa hiperemia paska iskemia (hiperperfusi)
- b. Tahap kedua berupa hipoperfusi paska iskemia. (Harms H. *et al.*, 2008; Biswas M. *et al.*, 2009).

2.12.1 Hiperemia paska iskemia

Hiperemia paska iskemia terjadi karena penyediaan aliran darah yang berlebihan lewat pembuluh darah kolateral, rekanalisasi pembuluh darah yang sebelumnya mengalami sumbatan, namun disertai pelepasan molekul proinflamasi dan metabolit vasoaktif

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

Sitokin proinflamasi dihasilkan oleh berbagai macam sel seperti sel mikroglia, astrosit, dan leukosit. Sitokin ini memacu sel sistem saraf pusat mengalami apoptosis, diferensiasi, dan proliferasi. Peningkatan kadar IL-1, TNF- α , IL-6 dan IL-8 telah diamati pada iskemia SSP (Harms H. *et al.*, 2008; Prass K. *et al.*, 2003; Feign V., 2006). Konsentrasi IL-1 mulai muncul setelah 1-3 jam dan maksimal pada 12 jam, tetap ada sampai 5 hari. Konsentrasi TNF mulai muncul setelah 3-6 jam, maksimal pada 12 jam tetap ada sampai 5 hari (Warlow C.p. *et al.*, 1996). Dari beberapa penelitian, interleukin pada iskemia injury ditemukan dengan nilai IL-6 pada cairan serebrospinal dan plasma yang memprediksi derajat fungsi pemulihan pasien dihubungkan dengan besarnya ukuran infark (Vincent J.L., 2006). Nagahiro dkk. (1998) mengatakan bahwa sebaliknya reperfusi pada jaringan yang sudah mengalami iskemia justru akan berbahaya karena menimbulkan peningkatan infiltrasi sel inflamasi dan oksigen yang dapat menyebabkan peningkatan radikal bebas.

DeGraba (1998) melaporkan bahwa reperfusi jaringan iskemia dengan cepat menimbulkan ekspresi sitokin inflamatori, khususnya TNF- α dan IL-1 β . Pengaturan fungsi sitokin inflamatori tersebut di atas mungkin dapat digunakan dalam terapi untuk mengurangi cedera akibat reperfusi dan mengurangi perluasan infark (Meyer B.C. *et al.*, 2002).

Rangkuman

1. Stroke iskemia merupakan akibat yang ditimbulkan secara umum oleh aterotrombosis pembuluh darah serebral, baik yang besar maupun kecil.
2. Penyebab utama terjadinya stroke iskemia antara lain aterosklerosis pada pembuluh arteri besar (makroangiopati), kardioemboli, dan penyakit pada pembuluh darah kecil otak (mikroangiopati). Penyebab lain yang lebih jarang ditemukan antara lain vaskulitis otak, penyakit hematologi dan lain-lain.

*image
not
available*

*image
not
available*

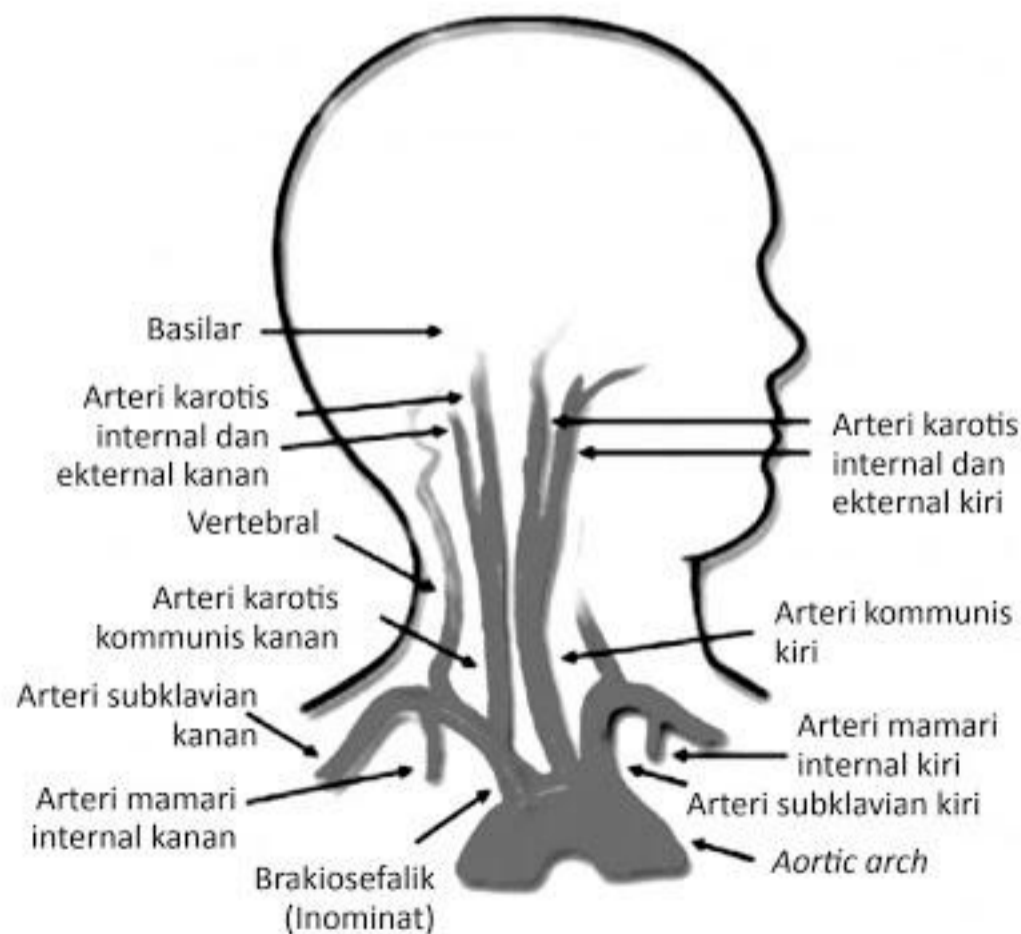
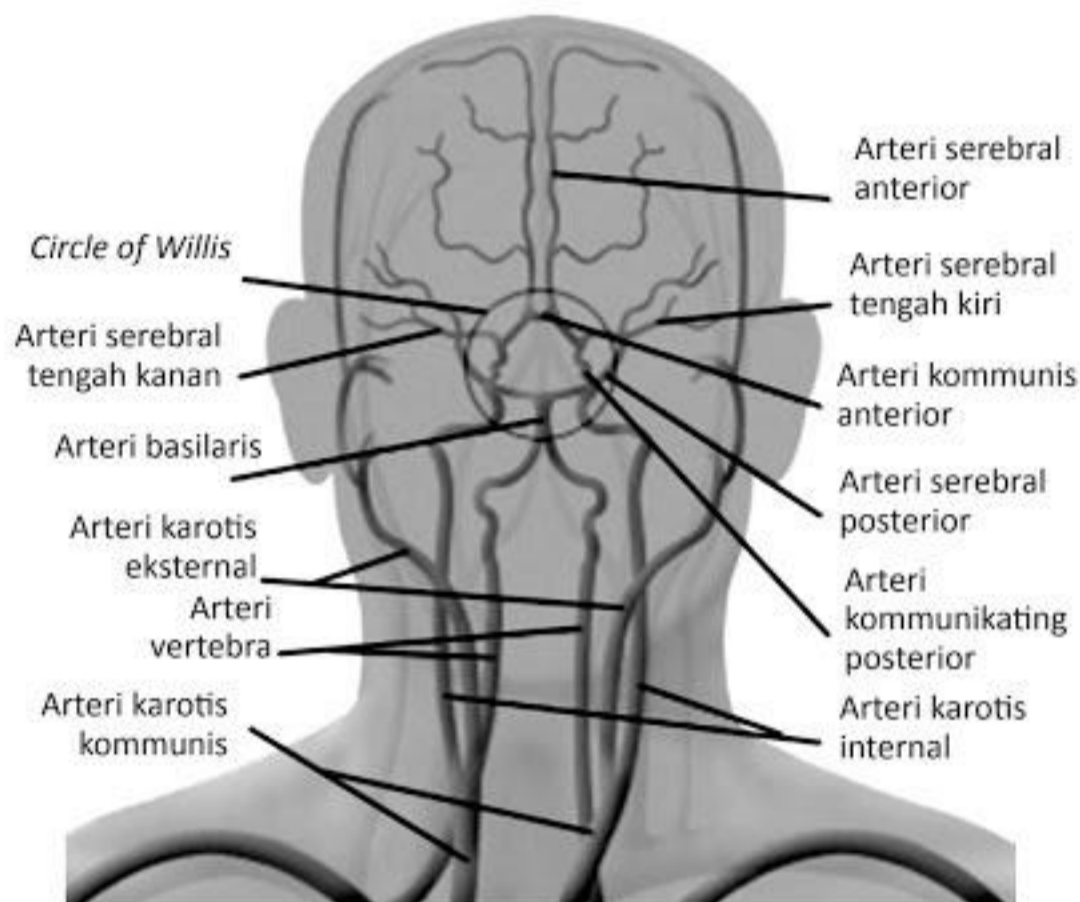
*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

arteri vertebralis akan bersatu membentuk arteri basilaris pada batas inferior pons. Aliran darah ini tidak seluruhnya simetris. Arteri karotis kominis kiri dan arteri subklavia kiri umumnya merupakan cabang terpisah dari arkus aorta, sedangkan arteri subclavia kanan dan arteri karotis kominis kanan berasal dari arteri innominata (*truncus brachiocephalica*) (Bailey, 2011).



Sumber: Bailey, 2011

Gambar 3.3 Anatomi arteri karotis

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*



4.1 Patogenesis Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah kondisi di mana arteri mengalami pengerasan dan penyempitan yang menyebabkan berkurangnya pasokan darah ke berbagai organ tubuh. Aterosklerosis merupakan salah satu tipe dari arteriosklerosis, yaitu istilah umum untuk penebalan dan pengerasan arteri. Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani *athero* berarti pasta dan *sclerosis* berarti pengerasan. Aterosklerosis terjadi bila terdapat pengendapan substansi lemak, kolesterol, *cellular waste product*, kalsium dan fibrin pada permukaan dalam arteri. Hasil pengendapan tersebut disebut *plaque* (Huittinen, 2003).

Disfungsi endotel merupakan pemicu terjadinya aterosklerosis berdasarkan hipotesis *response to injury*. Kelainan awal yang timbul berupa peningkatan permeabilitas lapisan endotel. Endotel adalah selapis sel yang melapisi pembuluh darah bagian dalam. Saat ini diketahui bahwa endotel adalah organ terluas dalam tubuh dengan luas mencapai 700 m² dan berat 1,5 kg. Dahulu endotel dianggap hanya sebagai suatu membran semi permeabel yang yang membatasi darah dan jaringan interstitial pada pembuluh darah. Penelitian kemudian membuktikan bahwa selain sebagai sawar, endotel juga berfungsi dalam proses sintesis, regulasi kerja vaskular dan metabolisme, serta berfungsi antitrombogenesis (Huittinen, 2003, Crowther, 2005, Elkind, 2006).

Endotel mempunyai peranan yang sangat penting dalam memelihara homeostasis pembuluh darah. Oleh karena itu, jika fungsinya terganggu akan memicu timbulnya penyakit kardiovaskular. Salah satu peranan endotel yang penting adalah dalam mempertahankan tonus vaskular. Regulasi tonus vaskular

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

4.3 Perkembangan Lesi Aterosklerosis

Dinding arteri secara histologi terdiri dari lapisan yang berbeda yaitu intima, media dan adventisia. Intima dibentuk oleh endotel dan sel otot polos. Intima merupakan lapisan terdalam dinding pembuluh darah yang terkena efek terbesar proses aterosklerosis. Meskipun aterosklerosis dianggap gangguan sistemik yang mengenai seluruh arteri tetapi sering kali memiliki predileksi tertentu yaitu di arteri elastika besar dan arteri muskularis ukuran medium. Daerah yang mudah terkena lesi adalah arteri koronaria, aorta abdominal distal dengan cabang utamanya dan arkus aorta dengan cabang utamanya. Lesi aterosklerosis awal biasanya muncul di aorta (Crowther, 2005).

Aterosklerosis dimulai ketika sel darah putih monosit berpindah dari aliran darah ke dinding arteri dan menembus ke dalam sel, mengakumulasi lemak sehingga lapisan arteri menebal dan mengeras (Crowther, 2005). Disfungsi endotel akan berperan dalam terjadinya aterogenesis pada tahap awal dan juga proses perjalanan penyakit selanjutnya karena dinamika *plaque*. Disfungsi endotel menyebabkan platelet mudah menempel pada dinding sel sehingga terjadi kontraksi akibat pembebasan tromboksan A₂ dan serotonin. Selain itu, pembebasan *platelet derived growth factor* (PDGF) akan menstimulasi proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos. Disfungsi endotel merupakan hasil injuri oleh faktor risiko yang menyebabkan perubahan fungsi normal endotel dan meningkatkan perlekatan trombosit teraktivasi serta leukosit pada endotel. Disfungsi endotel juga sejalan dengan peningkatan permeabilitas endotel, sehingga memungkinkan masuknya lipoprotein dan monosit ke dalam intima (Huittinen, 2003, Crowther, 2005, Elkind, 2006).

Lesi aterosklerosis dibagi menjadi tiga berdasarkan tingkat keparahannya (Gambar 4.3), yaitu:

1. *Fatty streak*

Fatty streak merupakan tahap awal pembentukan lesi aterosklerosis dan sudah mulai terjadi pada anak. Karena

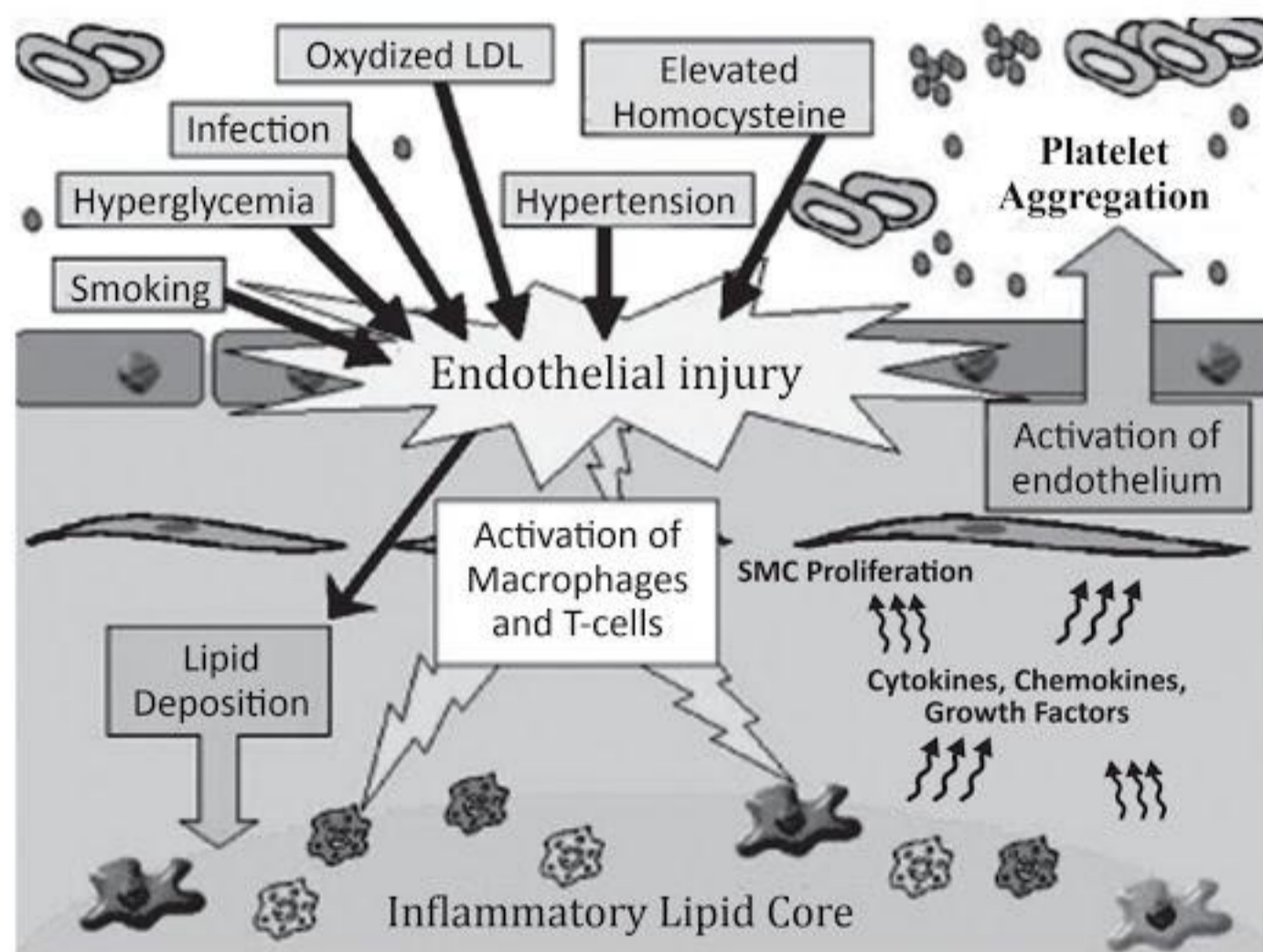
*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

4.4 Aterosklerosis Sebagai Reaksi Inflamasi

Aterogenesis adalah suatu proses inflamasi. Proses aterogenesis dimulai ketika lapisan endotel mengalami kerusakan atau menjadi disfungsi. Penyebab disfungsi endotel antara lain *shear stress* yang berhubungan dengan hipertensi, *low-density lipoprotein* (LDL) teroksidasi, homosistein, dan merokok. Disfungsi endotel mengarah kepada peningkatan permeabilitas terhadap lipoprotein dan up-regulasi leukosit serta molekul *adhesi endothelial*. Sebagai respons terhadap adanya substansi antara lain LDL teroksidasi, MCP-1, interleukin (IL)-8, dan *platelet-derived growth factor* (PDGF), leukosit bermigrasi ke dalam dinding arteri (Gambar 4.4) (Elkind, 2006).



Sumber: Elkind, 2006

Gambar 4.4 Mekanisme aterogenesis pada stroke

Akibat induksi LDL teroksidasi, MCP-1 menyebabkan diapedesis monosit melintasi endotel. *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factors* mengubah monosit menjadi *macrophage*, mengelaborasi *tumor necrosis factor* (TNF) α , IL-1,

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*

abdominal, faktor psikososial, konsumsi buah dan sayur tidak teratur, tidak (minimnya) olahraga secara reguler terhitung sebagai risiko terbesar *infark myocard*.

Faktor risiko aterosklerosis pada anak serupa dengan dewasa. Faktor risiko pada anak dan dewasa muda telah diidentifikasi dan berhubungan dengan penanda aterosklerosis subklinis. Hal tersebut meliputi peningkatan tekanan darah, diabetes, obesitas, *C-Reactive Protein* (CRP), agen infeksi (misalnya *Chlamydia pneumonia*), merokok, hiperkolesterol, dan gaya hidup *sedentary* (Kallio, 2009).

Rangkuman

1. Aterosklerosis adalah kondisi ketika arteri mengalami pengerasan dan penyempitan yang menyebabkan berkurangnya pasokan darah ke berbagai organ tubuh. Aterosklerosis merupakan salah satu tipe dari arteriosklerosis, yaitu istilah umum untuk penebalan dan pengerasan arteri.
2. Aterosklerosis terjadi bila terdapat pengendapan substansi lemak, kolesterol, *cellular waste product*, kalsium, dan fibrin pada permukaan dalam arteri. Hasil pengendapan tersebut dinamakan *plaque*.
3. *Plaque*/ateroma dibentuk oleh lemak, kolesterol, kalsium, sel mesensimal, dan kolagen jaringan ikat. Saat *plaque* terbentuk akan menyebabkan penyempitan lumen sehingga aliran darah terganggu dan pada akhirnya menyebabkan kurangnya aliran oksigen pada organ-organ penting seperti otak dan jantung.
4. Aterosklerosis merupakan proses panjang yang menyebabkan perubahan berupa obstruksi luminal oleh bahan seluler maupun aseluler.

*image
not
available*

*image
not
available*

*image
not
available*



5.1 Penebalan Intima Media Arteri Karotis

Ketebalan intima media arteri karotis merupakan *marker* yang menggambarkan aterosklerosis secara umum dan merupakan prediktor keadaan pembuluh darah pada masa mendatang. Penebalan intima media arteri karotis terbukti berhubungan dengan peningkatan risiko stroke dan *infark myocard* (Rundek, *et al.*, 2002, Brenner, *et al.*, 2006, Barra, *et al.*, 2009). Peningkatan ketebalan intima media arteri karotis ~1 mm berhubungan dengan peningkatan 12%-16% risiko terjadinya *infark myocard* (Simon and Chironi, 2007).

Penebalan Carotid Intima Media (CIMT) didefinisikan sebagai sebuah ukuran jarak antara permukaan luminal intimal dan permukaan media adventisial pada arteri karotis. Lebih spesifik lagi, CIMT adalah dua garis berpola yang dilihat melalui *B-mode vaskular ultrasound*. Gambar ini terdiri atas persimpangan antara lumen pembuluh dan intima, persimpangan antara media dan adventisia (Laviakis *et al.*, 2010). CIMT merupakan prediktor kuat terjadinya stroke, di mana pengukuran penebalan arteri CIMT memiliki ketepatan tinggi dalam memprediksi terjadinya *infark myokard* (O'Leary, *et al.*, 1999).

CIMT bisa menjadi skrining yang sangat optimal dikarenakan beberapa hal seperti berikut ini.

- 1) CIMT dapat secara langsung menggambarkan kondisi vaskular tidak seperti biomarker lain seperti *low density lipoprotein* (LDL) atau *C-reactive* (protein yang jumlahnya meningkat sebagai respon terjadinya inflamasi).

*image
not
available*

*image
not
available*

Ketebalan intima media arteri karotis bervariasi tergantung umur, jenis kelamin, dan ras pada populasi dewasa. Akan tetapi, beberapa studi yang meneliti hubungan hal tersebut pada anak dan remaja tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara ketebalan intima media arteri karotis dengan jenis kelamin. Pada 160 subjek normal dengan usia 10 dan 18 tahun, Sass dkk., tidak menemukan perbedaan signifikan antara hubungan umur dengan ketebalan intima media arteri karotis. Pada populasi anak normal yang lebih muda yaitu usia 5-14 tahun, Ishizu dkk., menunjukkan hubungan lemah. Namun secara statistik terdapat korelasi signifikan antara umur dengan ketebalan intima media arteri karotis. Pada studi Cohort Jourdan dkk., pada anak dan remaja dilaporkan adanya korelasi positif lemah antara umur dengan ketebalan intima media arteri karotis ($r = 0,15$) dan korelasi lebih kuat antara ketebalan intima media arteri karotis dengan indeks massa tubuh dan tinggi badan (Urbina *et al.*, 2009).

Tidak diketahui apakah perubahan nilai ketebalan intima media arteri karotis yang terjadi menunjukkan adaptasi vaskular normal atau perubahan patologis. Bots dkk. membandingkan antara lumen saat end diastolik terhadap ketebalan intima media arteri karotis untuk studi hubungan antara *shear stress* dan tekanan transmural. Bots menemukan bahwa pada derajat ketebalan intima media arteri karotis lebih rendah, penebalan mencerminkan adaptasi yang menyebabkan keseimbangan antara tekanan dan aliran. Dalam keadaan melebihi level tertentu, ketebalan intima media arteri karotis mengindikasikan perubahan aterosklerosis yang sesungguhnya (Urbina, *et al.*, 2009).

Terdapat banyak penelitian mengenai nilai normal ketebalan intima media arteri karotis, antara lain Jukka dkk., pada tahun 1993 menuliskan ketebalan normal intima media arteri karotis adalah 0,7-1,2 mm. Carroll pada tahun 1995 mengatakan nilai normal ketebalan intima media arteri karotis adalah $< 1,2$ mm. Freed pada tahun 1998 melaporkan bahwa intima media arteri karotis dianggap menebal bila ketebalannya $> 0,8$ mm (Casella, *et al.*, 2008). Adapun nilai normal ketebalan intima media arteri karotis

dewasa berdasarkan umur yang dipakai sebagai nilai rujukan sampai saat ini, dapat dilihat pada tabel 5.2.

Pada tabel 5.2 dianggap ketebalan intima media arteri karotis untuk usia kurang dari 35 tahun adalah sama. Belum banyak dilakukan penelitian untuk melihat ketebalan intima media arteri karotis pada usia kurang dari 35 tahun. Barra dkk. pada tahun 2009 melakukan pengukuran ketebalan intima media arteri karotis pada anak usia 5-12 tahun dan mendapatkan rata-rata ketebalan intima media arteri karotis sebesar 0,382 mm ($\pm 0,062$ mm) dengan rata-rata diameter lumen 4,950 mm ($\pm 0,516$ mm) (Barra, *et al.*, 2009).

Tabel 5.2 Nilai normal ketebalan intima media arteri karotis dewasa

Usia (tahun)	CCA Kiri			CCA Kanan		
	50th perc.	75th perc.	95th perc.	50th perc.	75th perc.	95th perc.
Laki-laki						
< 35	0,61	0,67	0,78	0,59	0,66	0,75
35-44	0,67	0,74	0,86	0,64	0,71	0,85
45-64	0,72	0,81	1,03	0,68	0,75	0,96
55-64	0,77	0,89	1,15	0,74	0,84	1,05
65-74	0,86	0,96	1,39	0,85	0,95	1,20
≥ 75	0,91	1,05	2,17	0,88	1,01	1,85
Perempuan						
< 35	0,59	0,65	0,72	0,58	0,63	0,73
35-44	0,64	0,69	0,80	0,63	0,68	0,78
45-64	0,69	0,75	0,90	0,66	0,73	0,88
55-64	0,74	0,83	1,02	0,71	0,88	0,97
65-74	0,81	0,91	1,14	0,89	0,87	1,04
> 75	0,85	0,99	1,28	0,82	0,91	1,16

Sumber: Dietz *et al.*, 2004

Ketebalan intima media arteri karotis pada anak dan remaja dapat dilihat pada tabel 5.3 berikut ini.

Tabel 5.3 Nilai normal ketebalan intima media arteri karotis pada anak dan remaja

Rata-rata usia (tahun)	No. subjek	Jenis kelamin	Sisi	Segmen	Wall	Mean cIMT, mm	Referensi
11 ± 2	30	M, F	R, L	CC	FW	0,42 ± 0,04	Järvisalo <i>et al</i>
11,1 ± 3,0	27	M, F	R	CC	FW	0,5 ± 0,03	Aggoun <i>et al</i>
11 ± 1	28	M, F	R, L	CC	FW	0,42 ± 0,04	Järvisalo <i>et al</i>
14,2 ± 2,3	20	M	R	CC	FW	0,48 ± 0,06	Tonstad <i>et al</i>
13,9 ± 2,4	10	F	R	CC	FW	0,42 ± 0,05	Tonstad <i>et al</i>
14,7 ± 2,1	20	M, F	R, L	CC	NW, FW	0,39 ± 0,05	Meyer <i>et al</i>
15,7 ± 2,7	35	M, F	R, L	CC	FW	0,32 ± 0,08	Woo <i>et al</i>
13,5 ± 4,0	33	M, F	R	CC	FW	0,38 ± 0,06	Mitsnefes <i>et al</i>
16,3 ± 4,7	20	M, F	R	CC	FW	0,48 ± 0,08	Noto <i>et al</i>
11 ± 2	60	M, F	R, L	CC	FW	0,44 ± 0,05	Ishizu <i>et al</i>

M indicate male; F, Female; R, right; L, left; CC, common carotid artery; FW, far wall; and NW, near wall.

Sumber: Urbina *et al.*, 2009

Berikut ini merupakan tabel ketebalan intima media arteri karotis berdasarkan kelompok umur.

Tabel 5.4 Nilai normal ketebalan intima media arteri karotis berdasarkan kelompok umur

Kisaran Usia (tahun)	No. subjek	Jenis kelamin	Sisi	Segmen	Wall	Mean cIMT, mm
<i>Sass et al.</i>					<i>Unstated*</i>	
10–12	23	M	R, L	CC		0,49 ± 0,04
10–12	23	F	R, L	CC		0,48 ± 0,03
13–14	13	M	R, L	CC		0,50 ± 0,03
13–14	24	F	R, L	CC		0,49 ± 0,03
15–16	20	M	R, L	CC		0,49 ± 0,03
15–16	23	F	R, L	CC		0,49 ± 0,03
17–18	17	M	R, L	CC		0,50 ± 0,04
17–18	17	F	R, L	CC		0,48 ± 0,03
<i>Jourdan et al.</i>					<i>Far Wall</i>	
10,0–13,9	41	M	R, L	CC		0,38 ± 0,04
10,0–13,9	61	F	R, L	CC		0,38 ± 0,03
14,0–16,9	51	M	R, L	CC		0,40 ± 0,04

Kisaran Usia (tahun)	No. subjek	Jenis kelamin	Sisi	Segmen	Wall	Mean cIMT, mm
14,0–16,9	34	F	R, L	CC		0,39 ± 0,05
17,0–20,0	28	M	R, L	CC		0,39 ± 0,03
17,0–20,0	32	F	R, L	CC		0,40 ± 0,03
*Not specified.						

Sumber: Urbina *et al.*, 2009

Meskipun analisa ketebalan intima media arteri karotis telah digunakan secara luas pada studi *cross-sectional* pada anak, sedikit uji klinis yang menggunakan ketebalan intima media arteri karotis sebagai tujuan akhir penelitian anak. Hubungan linear positif ditunjukkan pada obesitas masa anak dan ketebalan intima media arteri karotis saat dewasa muda. Individu yang memiliki peningkatan indeks massa tubuh, masa anak dan remaja yang tetap kelebihan berat badan dalam jangka waktu terlalu lama akan memiliki ketebalan intima media arteri karotis terbesar. Pada penelitian dampak diet dan olah raga terhadap penanda noninvasif aterosklerosis pada anak obesitas, Woo *dkk.* menunjukkan penurunan signifikan ketebalan intima media arteri karotis dalam intervensi 1 tahun. Temuan penelitian ini menunjukkan manfaat ketebalan intima media arteri karotis dalam uji klinis intervensi yang melibatkan anak dan remaja sebagai usaha mengubah sejak dini faktor risiko kardiovaskular yang dapat dimodifikasi (Urbina *et al.*, 2009).

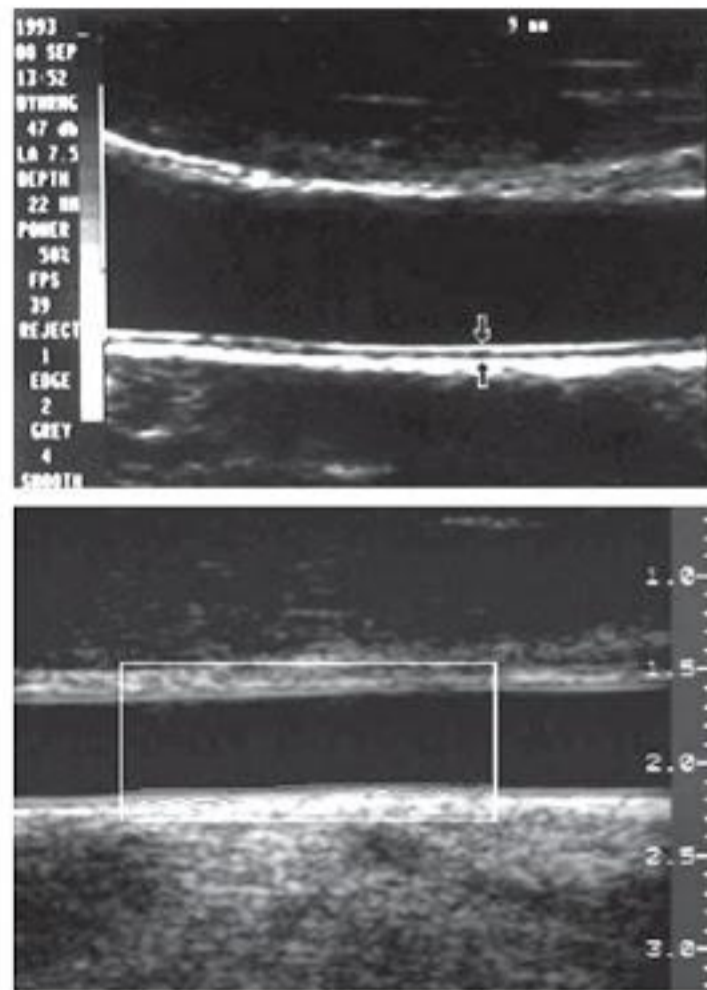
5.4 Pengukuran Ketebalan Intima Media Arteri Karotis

Pengukuran ketebalan intima media arteri karotis telah dilakukan pada penelitian lebih dari 20 tahun, penggunaan klinis sejak tahun 2002. Pengukuran ketebalan intima media arteri karotis sudah diuji validitasnya pada banyak jurnal dengan reputasi baik. Pengukuran ketebalan intima media arteri karotis juga telah digunakan pada studi epidemiologis dan telah direkomendasikan oleh *American Heart Association* sebagai tes rutin pada usia lebih 45 tahun atau lebih muda bila memiliki banyak faktor risiko (riwayat

keluarga, hiperlipidemia, dyslipidemia, hipertensi, sindrom metabolik). Pada tahun 2003 *American College of Cardiology* telah merekomendasikan pengukuran ketebalan intima media sebagai *screening tool* yang efektif (Cardiorisk, 2009). Saat ini, pengukuran ketebalan intima media arteri karotis merupakan prosedur standar pada orang dewasa dengan faktor risiko kardiovaskuler (Litwin and Niemirska, 2009). Publikasi mengenai pengukuran ketebalan intima media arteri karotis pada anak yang termasuk kelompok risiko tinggi seperti hipertensi, diabetes, penyakit ginjal kronis, obesitas, hiperlipidemia dan homosisteinuria juga semakin banyak (Litwin and Niemirska, 2009).

Pengukuran ketebalan intima media arteri karotis dilakukan dengan ultrasonografi. Ultrasonografi dapat menampilkan visualisasi dinding arteri pada tiap tahapan aterosklerosis, dari normal sampai oklusi arteri total. Ultrasonografi karotis dapat mengevaluasi diameter lumen pembuluh darah, ketebalan intima media dan menilai *plaque* serta perluasannya (Dietz, et al., 2004). Secara umum, pemeriksaan ultrasonografi pada arteri karotis dilakukan dengan tujuan untuk menilai ketebalan rata-rata intima media, mengukur *grading fokal plaque (index plaque)* dan rasio *velocity*, serta menentukan apakah *plaque* mempengaruhi aliran darah pada arteri karotis interna (Casella, et al., 2008).

Pada tahun 1982, Zwibel dan James pertama kali mendeskripsikan gambaran suatu garis yang dilihat menggunakan USG pada dinding arteri dan menyebutnya dengan *the I and M lines*. Wendelhag dkk. pada tahun 1991 menyatakan bahwa pengukuran ketebalan intima media arteri karotis bisa dilakukan pada ukuran *near wall* maupun *far wall*. Akan tetapi, pengukuran *near wall* arteri karotis lebih sulit karena struktur ekhogenik tunika adventisianya. Wong dkk. (1993) serta Wikstrand dan Wendelhag (1994) menyimpulkan bahwa hanya *far wall* arteri karotis yang dapat diukur secara akurat dengan USG (Casella, et al., 2008).



Sumber: Casella, *et al.*, 2008

Gambar 5.1 Ketebalan intima media arteri karotis

Lapisan dinding arteri karotis dapat dibedakan dengan USG 2 dimensi di beberapa lokasi. Penelitian yang mengevaluasi ketebalan intima media arteri karotis pada anak dan dewasa memiliki berbagai variasi dalam metode analisa meliputi pengukuran arteri karotis kominis, bulbus karotis, arteri karotis interna atau indeks untuk menentukan lokasi multipel, bagian dinding dekat atau jauh, serta perbedaan waktu pengukuran berdasar siklus jantung. *Plaque* karotis dan karakteristik anatomi sering mempengaruhi hasil pemeriksaan (Urbina, *et al.*, 2009).

Beberapa protokol pengukuran ketebalan intima media arteri karotis yang bervariasi telah digunakan untuk menentukan risiko kardiovaskular pada orang dewasa. Protokol yang ketat digunakan pada ACAPS (*Asymptomatic Carotid Progression Study*) yang sering kali digunakan dalam studi risiko kardiovaskular pada orang dewasa. Protokol skaning pada ACAPS meliputi *imaging* pada kedua arteri karotis kanan dan kiri dengan identifikasi sisi dinding terdekat (bagian terdekat dengan permukaan kulit) dan sisi dinding terjauh (bagian terjauh dari permukaan kulit) dari 3 segmen arteri

yaitu bifurkatio karotis dimulai 8 mm proksimal dari arteri karotis interna, pada ujung aliran terbagi menjadi arteri karotis interna dan eksterna. Arteri karotis kominis 8-16 mm proksimal dari aliran terbagi. Nilai rata-rata dari pengukuran ketebalan intima media arteri karotis maksimal digunakan sebagai hasil pengukuran pada teknik ACAPS. Peneliti ACAPS juga menunjukkan penentuan ketebalan intima media arteri karotis yang dapat dipercaya. Mereka menekankan pentingnya keseragaman monitoring pelatihan dan penampilan di seluruh periode studi untuk mempertahankan pengukuran ketebalan intima media arteri karotis yang berkualitas tinggi dan dapat direproduksi (Urbina, *et al.*, 2009).

Protokol lain yang digunakan pada pasien dewasa adalah ARIC (*Atherosclerosis Risk In Communities*). Protokol ARIC serupa dengan ACAPS, namun hanya mengukur sisi dinding yang jauh dari 6 lokasi (karotis kominis distal, bifurkatio karotis dan karotis interna proksimal bilateral). Peneliti ARIC melaporkan distribusi ketebalan intima media arteri karotis pada populasi dewasa usia 45-64 tahun dalam jumlah besar yang dikelompokkan berdasar ras dan jenis kelamin. Persentase pasien yang diperiksa juga dibagi dalam subgrup (misalnya laki-laki kulit hitam, wanita kulit hitam, laki-laki kulit putih dan wanita kulit putih). Segmen arteri karotis kominis ditampilkan secara adekuat pada 89%-92% pasien, bifurkatio karotis pada 68-82% dan arteri karotis interna pada 37%-63%. *Imaging* arteri karotis interna terbatas pada wanita dan dapat digambarkan secara adekuat hanya 37% pada wanita kulit putih dan 41% pada wanita kulit hitam. Pada penelitian Crouse dkk. lebih dari 99% arteri karotis kominis, 94% bulbus karotis dapat dievaluasi secara adekuat, namun 78% arteri karotis interna yang dapat dievaluasi. Evaluasi dari sisi dinding terdekat juga dilaporkan tidak berhasil (Urbina *et al.*, 2009).

Walaupun *landmark* studi pada orang dewasa telah mengombinasikan pengukuran sisi terdekat dan terjauh dinding arteri untuk menentukan ketebalan intima media arteri karotis, mayoritas studi pada pediatrik terfokus pada penentuan dinding terjauh arteri karotis yang tervisualisasi. Pada studi *in vitro* yang dilakukan oleh Montauban dkk. hubungan antara analisa USG dan

histologi intra dan ekstrasvaskular pada dinding terdekat dan terjauh dilakukan. Korelasi antara pengukuran USG dan histologi dinding terjauh ekstrasvaskular dan intravasvaskular memiliki koefisien korelasi 0,91 dan 0,87. Korelasi antara pengukuran histologi dinding terdekat ekstrasvaskular dan intravasvaskular memiliki koefisien 0,49 dan 0,37. Dari hasil penelitian tersebut disimpulkan bahwa terdapat keterbatasan dan kesalahan dalam penentuan batas tepi *ekogenik* dari sisi terdekat dinding ekstrasvaskuler yang menjelaskan perbedaan observasi. Penemuan ini menunjukkan bahwa penentuan sisi dinding terjauh pembuluh darah dengan batas tepi pertemuan lumen-intima dan media-adventisia lebih akurat dalam mencerminkan ketebalan sesungguhnya dari kompleks intima media. Dari analisa Espeland dkk. hubungan antara ketebalan intima media arteri karotis dan faktor risiko lebih kuat dengan pengukuran sisi dinding terjauh dibandingkan sisi dinding terdekat arteri karotis (Urbina, *et al.*,2009).

Perbedaan hubungan antara letak spesifik arteri karotis dan risiko kardiovaskular juga telah diteliti. Hubungan lebih kuat antara faktor risiko dan ketebalan intima media arteri karotis diukur pada bifurkatio dan segmen arteri karotis interna dibandingkan dengan segmen arteri karotis kominis. Beberapa studi telah menunjukkan nilai pengukuran arteri karotis kominis dalam memprediksi kejadian penyakit koroner dan mengidentifikasi pasien berisiko tinggi, sedangkan penelitian yang lain menunjukkan meskipun rata-rata pengukuran di 12 lokasi lebih informatif untuk menjelaskan aterosklerosis, penentuan ketebalan intima media arteri karotis dalam analisa arteri karotis interna dan bulbus karotis memberikan sedikit tambahan kekuatan prediksi (Urbina, *et al.*, 2009).

Sejumlah studi tidak mengkhususkan tujuan siklus jantung saat pengukuran ketebalan intima media arteri karotis. Para peneliti lebih sering memberi *frame* pada bagian yang dipilih atas dasar kompleks intima media yang tervisualisasi paling baik dan paling tebal. Pada studi yang mengkhususkan waktu pengukuran, sering kali dipilih *end diastolic*. *Evidence* menunjukkan ketebalan intima media arteri karotis tidak berbeda ($\pm 5\%$) antara diameter

lumen maksimal dan minimal, dengan ketebalan intima media arteri karotis sedikit menebal saat diameter lumen mengecil yaitu pada *end diastolic*. Penelitian ini menunjukkan bahwa standarisasi pengukuran ketebalan intima media arteri karotis harus dibuat pada siklus kardial yang sama (Urbina, *et al.*, 2009).

Seperti dijelaskan di atas, kebanyakan studi pediatrik fokus dalam penentuan sisi dinding terjauh segmen arteri karotis komunis. Lokasi dan jumlah lokasi spesifik yang dianalisa bervariasi antar studi. Rata-rata pengukuran sisi dinding terjauh di 10 mm distal arteri karotis komunis di kedua sisi kiri dan kanan, telah digunakan untuk evaluasi ketebalan intima media arteri karotis pada sejumlah studi *cross sectional* pada pasien anak dengan hipertensi, diabetes melitus dan penyakit ginjal kronis. Beberapa studi *cross sectional* telah menggunakan rata-rata dari pengukuran dinding sisi terdekat dan terjauh, pengukuran kedua sisi maupun berbagai segmen arteri (Urbina, *et al.*, 2009).

Beberapa uji klinis pada anak yang memakai ketebalan intima media arteri karotis sebagai tujuan akhir, dua penelitian menggunakan lokasi multipel arteri karotis, sedangkan Woo dkk. menggunakan sisi dinding terjauh untuk arteri karotis komunis kanan dan kiri untuk mengevaluasi efek diet dan olah raga pada anak obesitas. Protokol yang sama digunakan pada dua penelitian menentukan efek terapi statin terhadap ketebalan intima media arteri karotis. Untuk penelitian tersebut, rata-rata sisi dinding terjauh di ukuran pada 6 lokasi (arteri karotis komunis distal, bulbus karotis dan arteri karotis interna kanan dan kiri) (Urbina, *et al.*, 2009).

Rangkuman

1. Ketebalan intima media arteri karotis merupakan *marker* yang menggambarkan aterosklerosis secara umum dan merupakan prediktor keadaan pembuluh darah pada masa mendatang.

2. Penebalan *Carotid Intima Media* (CIMT) didefinisikan sebagai sebuah ukuran jarak antara permukaan luminal-intimal dan permukaan media-adventisial pada arteri karotis. CIMT adalah dua garis berpola yang dilihat melalui B-mode *vaskularultrasound*.
3. Hubungan antara aterosklerosis dengan penebalan intima media arteri karotis yaitu semakin tebal arteri karotis intima media, semakin tinggi tingkat kejadian infark miokard dan stroke.
4. Peningkatan ketebalan intima media arteri karotis relatif dibandingkan anak normal tampak pada anak dengan *familial hypercholesterolemia* (FH), hipertensi, obesitas, DM tipe 1 dan sindroma metabolik.
5. Ketebalan intima media arteri karotis bervariasi tergantung umur, jenis kelamin, dan ras pada populasi dewasa.
6. Individu yang memiliki peningkatan indeks massa tubuh, masa anak dan remaja yang tetap kelebihan berat badan dalam jangka waktu terlalu lama akan memiliki ketebalan intima media arteri karotis terbesar.
7. Pengukuran ketebalan intima media arteri karotis dilakukan dengan ultrasonografi. Secara umum, pemeriksaan ultrasonografi pada arteri karotis dilakukan dengan tujuan untuk menilai ketebalan rata-rata intima media, mengukur *grading* fokal *plaque* (*index plaque*) dan rasio *velocity*, serta menentukan apakah *plaque* mempengaruhi aliran darah pada arteri karotis interna. ■



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.



You have either reached a page that is unavailable for viewing or reached your viewing limit for this book.