

**HUBUNGAN KADAR *MEAN PLATELET VOLUME* DENGAN DERAJAT  
KEPARAHAN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK FASE AKUT  
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA**

**TESIS**

**Disusun Untuk Memenuhi Persyaratan Gelar Spesialis Penyakit Saraf  
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta**



**Oleh :**

**Didit Wahyu Kuncoro**

**S551308002**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU PENYAKIT SARAF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET  
SURAKARTA**

**2017**

HUBUNGAN KADAR *MEAN PLATELET VOLUME*  
DENGAN DERAJAT KEPARAHAN  
PADA PASIEN STROKE ISKEMIK FASE AKUT  
DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA

TESIS

Disusun oleh :  
Didit Wahyu Kuncoro  
S 551308002

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Jabatan	Nama	Tandatangan	Tanggal
Pembimbing I	Prof. Dr. O.S. Hartanto, dr, Sp.S.(K) NIP 194703181976101001	-----	.....Juli 2017
Pembimbing II	Prof. Bhisma Murti, dr., MPH., MSc., PhD-- NIP 195510211994121001	-----	..... Juli 2017

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal: .....

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf

Dr. Diah Kurnia Mirawati, dr, Sp.S.(K).  
NIP196807072003122001

## PERNYATAAN

Yang bertanda – tangan di bawah ini, peneliti :

Nama : Didit Wahyu Kuncoro

NIM : S 551308002

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa proposal tesis berjudul : Hubungan Kadar *Mean Platelet Volume* Dengan Derajat Keparahan Pada Pasien Stroke Iskemik Fase Akut di RSUD DR.Moewardi Surakarta adalah betul-betul karya sendiri. Hal-hal yang bukan karya saya dalam proposal tesis tersebut diberi tanda citasi dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.

Surakarta, Juli, 2017

Yang membuat pernyataan

Didit Wahyu Kuncoro

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kehadiran Tuhan Yang MAha Esa atas petunjuk dan rahmat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal tesis dengan judul HUBUNGAN KADAR *MEAN PLATELET VOLUME* DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK FASE AKUT DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA.

Tesis ini disusun untuk memenuhi persyaratan gelar Spesialis Penyakit Saraf dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Terselesaikannya tesis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.S., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
3. Prof. Dr. Suroto, dr., Sp.S.(K), FAAN. selaku Kepala Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/ RSUD Dr. Moewardi yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
4. Dr. Diah Kurnia Mirawati, dr., Sp.S.(K). selaku Kepala Program Studi PPDS I Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/RSUDDr. Moewardi yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan dan memberi pengarahan dalam penyusunan tesis ini, serta memberikan kemudahan menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
5. Prof. Dr. O.S. Hartanto, dr., Sp.S.(K). sebagai pembimbing I, yang telah membimbing dan memberi pengarahan dalam penyusunan tesis ini,serta memberikan kemudahan menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
6. Prof. Bhisma Murti, dr., MPH., MSC., PhD., sebagai pembimbing II, yang telah membimbing dan memberi pengarahan dalam penyusunan tesis ini, serta memberikan kemudahan menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.

7. Dr. Agus Soedomo, Sp.S selaku penguji, yang telah memberi masukan dan saran dalam penyusunan tesis ini, serta memberikan kemudahan menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
8. Seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Saraf FK UNS/ RSUD DR. Moewardi Surakarta, dr. Risono, Sp.S.(K)., dr. Suratno, Sp.S.(K)., dr. F.X. Soetedjo, Sp.S.(K)., dr. Subandi, Sp.S., FINS., dr. Rivian D., Sp.S., M.Kes., dr. Pepi Budianto., Sp.S dan dr. Yetty Hambarsari., Sp.S., M.Kes yang telah memberi dorongan, bimbingan dan bantuan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan tesis.
9. Kedua orangtua penulis tercinta, Alm bapak Paulus Katiman Budihatmanto dan Ibu Maria Magdalena Nieckj Ngadiyani yang telah memberikan dorongan baik moril materil dalam menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
10. Kakak tercinta Damascus Andy Sunaryanto dan Tusi Dianawati yang selalu memberikan doa, semangat, keceriaan dan inspirasi dalam menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Saraf.
11. Seluruh teman sejawat Residen Penyakit Saraf terutama teman seangkatan dr. Baarid Luqman Hamidi, dr. Dwi Dewi Kusumo, dr. Hanindia Riani P, dan adik-adik residen yang telah memberikan dukungan kepada penulis baik dalam penelitian ini maupun selama menjalani pendidikan.
12. Mbak Pip, mbak Wiwik, mas Purwanto dan seluruh karyawan Bagian Ilmu Penyakit Saraf yang selalu memberikan bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan dan penelitian selama ini.
13. Perawat Bangsal Rawat Inap Bagian Saraf Anggrek 2 RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah membantu penulis dalam penelitian ini.
14. Para pasien di Bangsal Rawat Inap Bagian Saraf Anggrek 2 RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah bersedia dengan sukarela bekerja sama dalam penelitian ini.
15. Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini.
16. Bagian Radiologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan bantuan kepada penulis dalam penelitian ini.

17. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam penelitian.
18. Dewan Penguji yang dengan keikhlasan hati bersedia membaca dan memberikan asupan yang sangat bermanfaat bagi perbaikan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan dan penulisan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan penelitian tesis

Surakarta, Juli 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
ABSTRAK .....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
Latar belakang masalah.....	1
Rumusan masalah.....	4
Tujuan penelitian.....	4
Manfaat penelitian.....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tinjauan Teori.....	5
1. Stroke .....	5
2. <i>Mean Platelet Volume</i> .....	34
B. PENELITIAN YANG RELEVAN .....	51
C. Kerangka pikir.....	52
D. Hipotesis.....	55
BAB III. METODE PENELITIAN.....	56
A. Desain penelitian.....	56
B. Waktu dan lokasi penelitian.....	56
C. Populasi penelitian.....	56
D. Subyek penelitian.....	56
E. Besar sampel.....	57
F. Identifikasi variabel .....	58
G. Definisi operasional.....	58

H. Alur penelitian.....	60
I. Prosedur penelitian.....	60
J. Analisa data.....	61
K. Jadwal Penelitian.....	62
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	63
A. Hasil Penelitian .....	63
B. Pembahasan .....	65
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
A. KESIMPULAN .....	71
B. SARAN.....	71
DAFTAR PUSTAKA.....	72
LAMPIRAN	



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi stroke iskemik.....	16
Gambar 2. Kaskade waktu kerusakan sel iskemi otak.....	17
Gambar 3. Jalur kematian sel setelah stroke iskemik.....	21
Gambar 4. Proses plak atherosklerosis.....	23
Gambar 5. Kaskade iskemik.....	38
Gambar 6. Kaskade koagulasi.....	44

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 4.1.</b> Karakteristik Demografik dan Laboratorium.....	63
<b>Tabel 4.2.</b> Uji Chi Square antara MPV dan NIHSS .....	65

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Informed Consent</i> .....	78
Lampiran 2. <i>Informed Consent</i> RSDM.....	79
Lampiran 3. Kuisisioner Penelitian.....	81
Lampiran 4. NIHSS.....	86

## DAFTAR SINGKATAN

ADO	: Aliran Darah Otak
ADP	: Adenosin Di Phosphate
AMP	: Adenosin Monophosphate
AMPA	: Alpha-Amino-3 Hidroksi-5 Methyl-4-Isolate Propionate
AT-1R	: Angiotensin II Reseptor tipe 1
ATP	: Adenosin Tri Phosphate
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BCL-2	: <i>B-cell lymphoma-2</i>
BI	: <i>Barthel Index</i>
Ca	: Calcium
CBF	: Cerebral Blood Flow
CRP	: C-reaktif protein
ELISA	: <i>Enzym-Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	: <i>endothelial Nitric Oxide Synthases</i>
ET-1	: <i>Endhotelin-1</i>
ETC	: <i>ElectronTransport Chain</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
GDS	: Gula Darah Sewaktu
GP	: Glikoprotein
HDL	: High Density Liproprotein
HS-CRP	: <i>High Sensitivity C-reaktif protein</i>
IAM-1	: <i>Interselluler Adhesiom Molecules-1</i>
ICAM	: <i>Interselluler Adhesiom Molecules</i>
LACI	: <i>Lacunar Arthery Circulation Infarct</i>
LDL	: Low Density Liproprotein
IL-1	: Interleukin-1
IL-1 $\alpha$	: Interleukin-1 $\alpha$
IL-1 $\beta$	: Interleukin-1 $\beta$
IL-4	: Interleukin-4

IL-6 : Interleukin-6  
 IL-8 : Interleukin-8  
 IL-10 : Interleukin-10  
 iNOS : *inducible Nitric-Oxide Synthases*  
 MCP-1 : *Monocyte Chemoattractant Protein-1*  
 MPV : *Mean Platelet Volume*  
 mPTP : mitochondrial Permeability Transition Pore  
 mRNA : *messenger Ribonucleic Acid*  
 mRS : modified Rankin Score  
 NFκβ : *Nuclear Factor Kappa Beta*  
 NIHSS : *National Institutes of Health Stroke Scale*  
 NMDA : N - methyl – D – aspartate  
 NO : Nitric Oxide  
 NOS : Nitric Oxide Synthase  
 NSA : *National Stroke Association*  
 PACI : *partial anterior circulation infarct*  
 PGG2 : Prostaglandin G2  
 PGH2 : Prostaglandin H2  
 POCI : Posterior Circulation Infarct  
 ROS : *Reactive Oxygen Species*  
 RSUD : RumahSakitUmum Daerah  
 SMCs : Smooth Muscle Cells  
 TACI : *total anterior circulation infarct*  
 TGF-β : *Transforming Growth Factor-β*  
 TH 1 : *T helper cells 1*  
 TH 2 : *T helper cells 2*  
 TH 3 : *T helper cells 3*  
 TIA : *Transient Ischemic Attack*  
 TNF-α : *Tumor Necrosis Factor- α*  
 TPO : Tekanan Perfusi Otak  
 VCAM : *Vascular Cell Adhesiom Molecules*

VCAM-1: *Vascular Cell Adhesion Molecules-1*

VEGF : *Vascular Endothel Growth Factor*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

VSM : *Vascular Smooth Muscle*

vWF : *von Willebrand Factor*

WBC : *White Blood Cells*

## ABSTRAK

Didit Wahyu Kuncoro. S551308002. 2017. HUBUNGAN KADAR MEAN PLATELET VOLUME DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PADA PASIEN STROKE ISKEMIK FASE AKUT DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA. Tesis. Pembimbing I: Prof. Dr. O.S. Hartanto, dr., Sp.S.(K)., II: Prof. Bhisma Murti, dr., MPH., PhD. Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Saraf/RSUD. Dr. Moewardi, Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Stroke merupakan penyakit multifaktorial dengan berbagai penyebab disertai manifestasi mayor dan merupakan penyebab kematian nomor dua di Indonesia dan penyebab kecacatan utama di negara negara berkembang. Prevalensi stroke di Indonesia pada tahun 2007 adalah 8,3 per 1000 penduduk dan 66% merupakan stroke iskemik yang disebabkan oleh trombosis. Banyak pasien stroke yang tidak dapat atau terganggu dalam pekerjaan sehari hari dan sebanyak 20% dari pasien stroke yang selamat sangat tergantung pada orang lain. Pasien yang mengalami stroke iskemik fase akut sebagian besar disebabkan oleh terjadinya proses trombosis didalam dinding pembuluh darah. Selama ini banyak biomarker trombosis yang telah dipelajari, antara lain kadar HsCRP, kadar NRL dan lain sebagainya. Proses trombosis dalam pembuluh darah sangat dipengaruhi oleh trombosit baik ukuran atau volume nya maupun agregasi dan reaktivitasnya. Saat ini banyak penelitian terbaru yang menyatakan adanya hubungan positif antara kadar *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan derajat keparahan yang buruk setelah serangan stroke iskemik. Peneliti ingin mengetahui hubungan kadar MPV dengan derajat keparahan pasien stroke iskemik fase akut sehingga dapat memberikan petunjuk sebagai prediktor derajat keparahan. Desain penelitian dengan kohort prospektif, menggunakan teknik *purposive sampling*. Subyek penelitian adalah pasien stroke iskemik fase akut rawat inap bagian saraf di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Jumlah subyek penelitian menurut perhitungan minimal 51 orang. Derajat keparahan stroke dinilai dengan *National Institute of Health stroke Scale* (NIHSS) pada saat keluar dari RS. Analisis statistik menggunakan *chi square* dengan *Odds ratio* dan tingkat kepercayaan 95% (CI 95%), signifikan bila  $p < 0,05$ . Didapatkan hasil penelitian bahwa derajat keparahan stroke iskemik fase akut berhubungan signifikan dengan peningkatan kadar MPV yang tinggi dimana nilai  $p = 0,001$  ( $p < 0,05$ ).

Simpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar MPV dengan derajat keparahan pada stroke iskemik fase akut di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Kata kunci : Stroke iskemik fase akut, MPV, NIHSS

## ABSTRACT

Didit Wahyu Kuncoro. S551308002. 2017. *THE RELATIONSHIP OF MEAN PLATELET VOLUME LEVELS WITH THE SEVERITY OF THE ACUTE PHASE ISCHEMIC STROKE PATIENTS AT DR. MOEWARDI SURAKARTA HOSPITAL*. Tesis. Supervisor I: Prof. Dr. O.S. Hartanto, dr., Sp.S.(K)., II: Prof. Bhisma Murti, dr., MPH., PhD. Medical Education Program Specialist Neurology I / Dr. Moewardi Hospital, University of Sebelas Maret, Surakarta..

*Stroke is a multifactorial disease with multiple causes with major manifestations and is the second leading cause of death in Indonesia and a major cause of disability in developing countries. The prevalence of stroke in Indonesia in 2007 was 8.3 per 1000 population and 66% were ischemic stroke caused by thrombosis. Many stroke patients are unable or disrupted in daily work and as many as 20% of surviving stroke patients are highly dependent on others. Patients with acute phase ischemic stroke are mostly due to the occurrence of thrombosis processes within the blood vessel wall. So far, many thrombotic biomarkers have been studied, including HsCRP levels, NRL levels, and so on. The process of thrombosis in blood vessels is strongly influenced by platelets of either its size or volume as well as its aggregation and reactivity. Currently, many recent studies suggest a positive association between Mean Platelet Volume (MPV) levels with poor severity after an ischemic stroke. The authors wanted to know the association of MPV levels with the severity of acute phase ischemic stroke patients so as to provide clues as predictors of severity. Research design with prospective cohort, using purposive sampling technique. The subjects of the study were acute phase ischemic stroke patients in the neurology department at Dr. Moewardi Surakarta. The number of research subjects according to a minimum of 51 people. The degree of stroke severity was assessed with the National Institutes of Health stroke Scale (NIHSS) at discharge from hospital. Statistical analysis using chi square with Odds ratio and 95% confidence interval (95% CI), significant when  $p < 0.05$ . The results showed that the severity of acute phase ischemic stroke was significantly correlated with elevated high MPV levels where  $p = 0.001$  ( $p < 0.05$ ).*

*Conclusions: There was a significant relationship between MPV levels and the severity of acute phase ischemic stroke in Dr. Moewardi Surakarta.*

*Keywords: Acute phase ischemic stroke, MPV, NIHSS*



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

Stroke adalah penyakit multifaktorial dengan berbagai penyebab disertai manifestasi mayor, dan penyebab kecacatan dan kematian di negara-negara berkembang. Setiap tahunnya terdapat 15 juta orang di seluruh dunia menderita stroke. Di antaranya ditemukan jumlah kematian sebanyak 5 juta orang dan 5 juta orang lainnya mengalami kecacatan yang permanen dan membutuhkan bantuan untuk aktivitas kesehariannya (WHO, 2006).

Stroke adalah suatu sindrom yang ditandai dengan gejala dan atau tanda klinis yang berkembang dengan cepat yang berupa gangguan fungsional otak fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam (kecuali ada intervensi bedah atau membawa kematian), yang tidak disebabkan oleh sebab lain selain penyebab vaskuler. Stroke iskemik terjadi karena adanya sumbatan pada pembuluh darah otak akibat trombotik intrakranial atau embolus ekstrakranial. Trombotik intrakranial umumnya terbentuk karena aterosklerosis, sedangkan embolus ekstrakranial umumnya berasal dari pembuluh darah ekstrakranial atau dari miokardium bersamaan dengan terjadinya iskemik miokard, stenosis mitral, endokarditis, fibrilasi atrium, kardiomiopati dilatasi, atau gagal jantung kongestif (Gofir, 2011; Saenger dan Christenson, 2010).

Di Indonesia, prevalensi stroke mencapai 8,3 per 1000 penduduk. Daerah yang memiliki prevalensi tertinggi adalah Nangroe Aceh Darussalam (16,6 per 1.000 penduduk) dan yang terendah adalah Papua (3,8 per 1.000 penduduk), stroke bersama sama dengan hipertensi, penyakit jantung iskemik dan penyakit jantung lainnya, juga merupakan penyakit tidak menular utama penyebab kematian di Indonesia (Depkes RI, 2013)

Survei Departemen Kesehatan RI pada tahun 2007 di 33 propinsi menyebutkan bahwa stroke merupakan penyebab utama kematian pada usia > 45 tahun (15,4%) dari seluruh kematian. Prevalensi stroke di Indonesia mencapai 8,3 per 1000 penduduk (Depkes, 2007).

Sejak tahun 1992, stroke selalu masuk dalam 4 besar penyebab kematian tertinggi diantara negara-negara Asia Tenggara, prevalensi kejadiannya adalah 4,5 juta dengan insidensi 1,8 juta per tahun (*American Heart Association-World Stroke Organization*, 2011). Di Indonesia stroke merupakan penyebab kematian nomor dua. Prevalensi stroke non hemoragik di Jawa Tengah pada tahun 2012 sebesar 0,07 lebih rendah dibanding tahun 2011 (0,09%). Prevalensi tertinggi adalah Kota Salatiga sebesar 1,16% (Depkes, 2012).

Trombosis merupakan komplikasi utama dari proses aterosklerosis yang melibatkan aktivasi dan agregasi platelet yang berkembang dari ulserasi plak atherom. Atherotrombosis memicu terjadinya oklusi total dan embolisme di daerah distal. Dengan manifestasi klinis yang dapat dilihat pada stroke iskemik (Diener HC, 2006)

Trombosit memegang peranan penting dalam menjaga integritas pembuluh darah selama hemostasis. Efisiensi proses hemostasis dalam sirkulasi ini bergantung secara langsung pada faktor vasoaktif dan agen protrombotik termasuk tromboksan A2 dan serotonin yang di sekresi dari granula trombosit (Farahnaz G et al, 2013). Mean Platelet Volume (MPV) merupakan salah satu marker untuk fungsi trombosit karena ukuran trombosit yang besar mengandung lebih banyak granula dan menghasilkan lebih banyak tromboksan A2, peningkatan MPV berhubungan dengan proses agregasi in vitro yang berespon terhadap ADP dan kolagen (Greisenegger et al, 2004). Peningkatan level MPV merupakan faktor resiko untuk infark miokard pada pasien dengan penyakit jantung koroner. Juga pada pasien dengan faktor resiko untuk stroke seperti diabetes melitus, atau hiperkolesterolemia (A. Arikanoğlu et al, 2013). Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan nilai MPV pada pasien dengan stroke iskemik dibandingkan dengan grup kontrol. Sebaliknya hubungan antara MPV, dan perburukan stroke atau keluaran stroke masih kontroversial (S. Greisenegger et al, 2004).

Dari asumsi diatas penulis ingin mengetahui hubungan *Mean Platelet Volume* dengan *outcome* pada pasien stroke iskemik fase Akut di RS. Dr. Moewardi, dimana sampai saat ini belum ada penelitian mengenai hal tersebut di RS.Dr. Moewardi Surakarta.

## B. RUMUSAN MASALAH

Apakah ada hubungan antara kadar *Mean Platelet Volume* dengan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik fase akut di RSUD Dr. Moewardi Surakarta?

## C. TUJUAN PENELITIAN

Untuk mengetahui hubungan antara kadar *Mean Platelet Volume* dengan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik fase akut sehingga dengan demikian dapat memberikan petunjuk untuk pengembangan terapi yang lebih efektif

## D. MANFAAT PENELITIAN

### 1. Manfaat bidang akademik

Memberikan masukan bidang Neurologi hubungan kadar *Mean Platelet Volume* dengan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik fase akut.

### 2. Manfaat bidang pelayanan

Praktisi kesehatan dapat mengetahui bahwa peningkatan kadar *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik fase akut sehingga dapat memberi tatalaksana yang tepat secara dini.

### 3. Manfaat dibidang Kedokteran Keluarga

Mengetahui faktor-faktor yang dapat menyebabkan peningkatan kadar *Mean Platelet Volume* serta mengatasinya sejak awal agar derajat keparahan stroke infark akut dapat diminimalisir.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. TINJAUAN TEORI**

##### **1. STROKE**

###### **a. Definisi**

Definisi stroke menurut *World Health Organization (WHO)* pada tahun 1998 adalah manifestasi klinis dari gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun global yang berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam kecuali ada intervensi bedah atau membawa kematian, yang tidak disebabkan oleh sebab lain selain penyebab vaskuler. Perubahan vaskuler yang terjadi dapat disebabkan karena kelainan jantung sebagai pompa, kelainan dinding pembuluh darah dan komposisi darah. Definisi ini mencakup stroke iskemik, pendarahan intracerebral non traumatik, pendarahan intraventrikuler dan beberapa kasus pendarahan subarachnoid (Warlow *et al.* 2007; Gofir, 2011).

Sekitar 85% dari semua stroke disebabkan oleh stroke iskemik atau infark. Stroke iskemik terjadi akibat kurangnya aliran darah ke otak. Stroke iskemik lebih banyak terjadi pada usia lanjut, karena pada usia lanjut banyak didapati penebalan dan pengerasan pada dinding pembuluh darah, yang disebut aterosklerosis. (Suroto, 2012; Gofir, 2011).

## **b. Epidemiologi**

Stroke merupakan penyebab utama kecacatan fisik maupun mental pada usia produktif dan usia lanjut, dan dapat menyebabkan kematian dalam waktu yang singkat, sehingga stroke merupakan salah satu masalah yang serius di muka bumi. Berdasarkan suatu penelitian pada beberapa rumah sakit di Jakarta dan kota-kota lain di Indonesia, dilaporkan bahwa kurang lebih 50% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal saraf adalah pasien stroke dan kurang lebih 5% dari pasien yang dirawat tersebut meninggal dunia karena stroke (Ismail, 2012). Di Amerika Serikat, termasuk di banyak negara lainnya di dunia, setelah penyakit jantung dan kanker. Di Amerika Serikat, setiap tahun 160.000 pasien stroke meninggal dunia dan sekitar 730.000 terjadi stroke baru dan stroke berulang pada tahun 1997, selanjutnya dilaporkan setiap satu jam penduduk Amerika terserang stroke dan setiap tiga menit pasien stroke meninggal (Adam *et al.*, 2003).

Insidensi serangan stroke yang pertama didapatkan stroke iskemik 69-91% sedangkan perdarahan antara 9-31%, di Eropa sendiri diperkirakan terdapat 100-200 kasus stroke baru per 100.000 penduduk per tahun dengan proporsi stroke iskemik adalah 75% dari seluruh kasus stroke yang dirawat di rumah sakit (Hacke *et al.*, 2003). Di Amerika diperkirakan terdapat lebih dari 700.000 insiden stroke per tahun, dengan 4,8 juta penderita yang bertahan hidup (Goldstein *et al.*, 2006). Di Amerika Selatan rata-rata insiden stroke pertahun 0,35-1,83

per 1000 penduduk. Di antara penduduk asli Amerika, Indian/ Alaska yang berumur diatas usia 18 tahun, 5,1% mengalami stroke. Diantara orang Amerika yang berkulit hitam atau Afrika angkanya 3,2%, pada mereka yang berkulit putih 2,5% dan pada orang-orang Asia 2,4%. (Rosamond *et al.*, 2007).

Negara-negara berkembang menyumbang lebih dari dua pertiga pasien stroke dengan usia rata-rata 15 tahun lebih muda dibandingkan dengan negara maju (Lipska *etal.*, 2007). Sejak tahun 1992, stroke selalu masuk dalam 4 besar penyebab kematian tertinggi diantara negara-negara Asia Tenggara, prevalensi kejadiannya adalah 4,5 juta dengan insidensi 1,8 juta per tahun (*American Heart Association-World Stroke Organization*, 2011).

Prevalensi stroke di Indonesia pada tahun 2007 adalah 8,3 per 1000 penduduk dan menunjukkan angka kematian tertinggi sebesar 15,4% (Riset Kesehatan Dasar, 2007). Penelitian pada beberapa rumah sakit di Jakarta dan kota-kota lain di Indonesia melaporkan kurang lebih 50% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal saraf adalah pasien stroke dan kurang dari 5% dari pasien yang dirawat meninggal karena stroke. Angka morbiditas berdasarkan jenis patologis stroke didapatkan 66% adalah stroke iskemik yang disebabkan oleh trombosis, 6% stroke iskemik karena emboli, 24 % stroke perdarahan intracerebral dan 4 % stroke perdarahan subarakhnoid (Ismail, 2012).

Di Indonesia stroke merupakan penyebab kematian nomor dua (Depkes, 2012).

Peningkatan kejadian stroke yang berkorelasi dengan bertambahnya usia. Menurut Framingham terlihat korelasi yang bermakna antara kejadian stroke dengan bertambahnya usia. Di Indonesia, hal ini agak berbeda adalah kejadian pada wanita lebih banyak dari pria (53,8% dan 46,2%). Sedangkan studi Framingham kejadian pada pria rata-rata 2,5 kali lebih banyak daripada wanita (Ismail, 2012). Usia rata – rata stroke dari 28 Rumah Sakit di Indonesia adalah  $58,8 \pm 13,3$  tahun dengan kisaran 18 – 95 tahun, usia rata – rata wanita lebih tua daripada pria, yaitu  $60,4 \pm 13$  tahun versus  $57,5 \pm 12,7$  tahun (Soertidewi dan Misbach, 2011)

**c. Klasifikasi stroke**

Dikenal bermacam-macam klasifikasi stroke berdasarkan atas patologi anatomi (lesi), stadium dan lokasi (sistem pembuluh darah) (Gofir, 2011).

i. Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya :

1) Stroke iskemik

(i) *Transient Ischemic Attack* (TIA)

(ii) Trombosis serebri

(iii) Emboli serebri

2) Stroke Hemoragik

(i) Perdarahan intraserebral



(ii) Perdarahan subarakhnoid

ii. Berdasarkan stadium

- 1) TIA
- 2) Stroke in evolution
- 3) Completed stroke

iii. Berdasarkan lokasi (sistem pembuluh darah)

- 1) Tipe karotis
- 2) Tipe vertebrobasiler

Sindroma ini memberikan informasi yang berharga mengenai lokasi anatomi pembuluh darah, etiologi, dan prognosa stroke. Kirakira 1% pasien stroke tidak cocok dengan salah satu sindrome ini (Hankey dan Less,2001).

**d. Faktor risiko**

Faktor resiko untuk terjadinya stroke yang pertama dapat diklasifikasikan berdasarkan pada kemungkinannya untuk dimodifikasi (*nonmodifiable, modifiable, or potentially modifiable*) dan bukti yang kuat (*well documented or less well documented*) (Goldstein, 2006)

i. *Non-modifiable risk factors* :

- 1) *Age*
- 2) *Sex*
- 3) *Low birth weight*
- 4) *Race / ethnicity*
- 5) *Genetic*

*ii. Modifiable risk factors*

*1) Well-documented and modifiable risk factor*

- (i) Hipertensi
- (ii) Terpapar asap rokok
- (iii) Diabetes
- (iv) *Atrial fibrillation and certain other cardiac condition*
- (v) Dislipidemia
- (vi) Stenosis arteri carotis
- (vii) *Sickle cell disease*
- (viii) Terapi hormon postmenopause
- (ix) *Poor diet*
- (x) *Physical inactivity*
- (xi) Obesitas dan distribusi lemak tubuh

*2) Less well-documented and modifiable risk factor*

- (i) Sindroma metabolic
- (ii) *Alcohol abuse*
- (iii) Penggunaan kontrasepsi oral
- (iv) *Slepp-disordered breathing*
- (v) Nyeri kepala migren
- (vi) Hiperhomosisteinemia
- (vii) Peningkatan lipoprotein (a)
- (viii) *Elevated lipoprotein-associated*
- (ix) *Hypercoagulability*
- (x) Inflamasi

(xi) Infeksi

e. **Patofisiologi stroke iskemik akut**

i. **Gangguan regulasi aliran darah pada stroke iskemik**

Otak merupakan suatu organ yang memerlukan aliran darah terus menerus dalam jumlah yang proporsional jauh lebih tinggi daripada organ tubuh yang lain. Untuk menjamin suplai darah ini, otak disuplai oleh dua pasang pembuluh darah yang berada di dalam rongga tengkorak membentuk suatu sistem jaringan anastomosis sehingga kekurangan dari satu pembuluh darah dapat ditambah dari yang lain (Caplan, 2009).

Stroke iskemik terjadi apabila aliran darah otak menurun (dibawah 50-60 ml/100 gram jaringan permenit). Situasi tersebut akan terjadi metabolisme anaerob, menyebabkan peningkatan konsentrasi laktat dan ion hidrogen, selain itu juga terjadi penurunan pH intrasel, penurunan fosfokreatin jaringan, dan peningkatan kadar fosfat organik. Metabolisme anaerob akan menyebabkan penurunan ATP intrasel sehingga terjadi hambatan aktivitas Na/K-ATPase dan diikuti kerusakan progresif sistem pompa dan transpor yang membutuhkan energi (Na/K-ATPase, Ca-ATPase) yang berujung penumpukan ion kalsium intrasel, hal ini akan mengakibatkan kerusakan mitokondria, membran sel, aktivasi beberapa sistem enzim serta nekrosis sel. Kegagalan ionik dan overload kalsium intrasel akan menyebabkan depolarisasi anoksik. Proses selanjutnya akan terjadi pembentukan

potensial sinap oleh neuron korteks serebri yang menimbulkan defisit neurologi (Caplan, 2009; Gonzales *et al.*, 2011).

Pengurangan aliran arah yang disebabkan oleh sumbatan atau sebab lain mengakibatkan iskemia di suatu daerah otak. Terdapat tiga lapisan yang berbeda berdasarkan tingkat iskemik (Misbach dan Soertidewi, 2011) :

1. Lapisan inti yang sangat iskemik, terlihat pucat karena CBF (*Cerebral Blood Flow*) paling rendah. Tampak degenerasi neuron, vasodilatasi pembuluh darah tanpa aliran darah, asam laktat tinggi dengan PO<sub>2</sub> rendah, daerah ini akan mengalami nekrosis.
2. Daerah *ischemic penumbra*, CBF lebih tinggi dari lapisan inti, meski tergolong rendah. Fungsi sel menjadi terhenti, terjadi *functional paralysis*, asam laktat tinggi dengan PO<sub>2</sub> rendah, PCO<sub>2</sub> tinggi, daerah ini masih mungkin selamat dengan resusitasi dan manajemen yang tepat sehingga dapat mencegah pelepasan glutamat, menurunnya influk ion kalsium.
3. *Luxury perfusion*, yaitu daerah disekeliling panumbra, berwarna merah dan edema, vasodilatasi pembuluh darah maksimal, PO<sub>2</sub> dan PCO<sub>2</sub> tinggi dan kolateral maksimal.

Sisi ipsilateral maupun kontralateral hemisfer yang terkena juga mengalami pengurangan seluruh aliran darah atau diakisis, hal ini

dikarenakan perubahan neurotransmitter dopamin atau serotonin yang mengalami perubahan keseimbangan mendadak karena sumbatan. Proses ini dapat terjadi hari sampai minggu tergantung luas iskemik (Misbach dan Soertidewi, 2011).

Tekanan darah sistemik berkaitan erat dengan besar aliran darah yang mensuplai otak atau biasa disebut aliran darah otak/ ADO (*cerebral blood flow/CBF*). Aliran darah otak dijaga pada kecepatan yang konstan antara 50 ml/100 gram jaringan permenit oleh autoregulasi serebral. Autoregulasi terjadi meskipun ada perubahan pada resistensi vaskular serebral yang menyebabkan vasodilatasi, pada penurunan tekanan darah dan juga vasokonstriksi pada kenaikan tekanan darah. Autoregulasi aliran darah otak adalah aliran intrinsik pembuluh darah otak agar aliran darah otak tetap, meski ada perubahan tekanan perfusi serebral (Suroto, 2012).

Aliran darah otak ditentukan oleh beberapa faktor seperti viskositas darah, kemampuan pembuluh darah dalam berdilatasi, tekanan perfusi serebral yang ditentukan oleh tekanan darah dan tekanan intrakranial. Pembuluh darah serebral mempunyai kemampuan untuk mengubah aliran darah dengan cara mengubah diameter lumen pembuluh darah, proses ini disebut autoregulasi. Konstriksi pembuluh darah akan terjadi bila tekanan darah meningkat dan akan berdilatasi bila tekanan darah menurun (Kendel et al, 2000 cit. Gofir, 2011).

Hukum Hagen-Poiseuille menyebutkan bahwa aliran darah yang melalui suatu arteri berhubungan langsung dengan tekanan perfusi

pembuluh darah (P) dan penampang pembuluh darah pangkat empat ( $r^4$ ). Kecepatan aliran darah berhubungan terbalik dengan panjang arteri, viskositas dan faktor VIII. Suroto (2012) mengemukakan aliran darah otak regional dapat dipengaruhi oleh :

- 1) Resistensi serebrovaskuler, dipengaruhi oleh penampang pembuluh darah
- 2) Tekanan perfusi otak (TPO)
- 3) Viskositas dan koagulabilitas darah
- 4) Tekanan intrakranial

TPO sama dengan tekanan darah sistemik dikurangi tekanan darah vena kapiler. Tekanan hanya beberapa mmHg, sehingga bisa dikatakan TPO sama dengan tekanan darah sistolik. Sedangkan viskositas darah dipengaruhi oleh hematokrit, fibrinogen darah, rigiditas eritrosit dan agregasi trombosit (Suroto, 2012).

Batas normal autoregulasi ADO terletak antara 50-150 mmHg. Normal aliran darah otak adalah 50-60 ml/100 gram jaringan permenit, apabila terjadi suatu hambatan sehingga aliran darah terganggu total, maka dalam waktu 12-15 detik akan terjadi penekanan aktivitas elektrik, dalam waktu 4-6 menit terjadi hambatan eksibilitas elektrik neuronal. Tingkat iskemia dan lama aliran darah terhenti menentukan berat ringan gangguan fungsional otak (Suroto, 2012).

**ii. Perubahan histopatologis vaskuler, biokimia dan fungsional pada stroke iskemik**

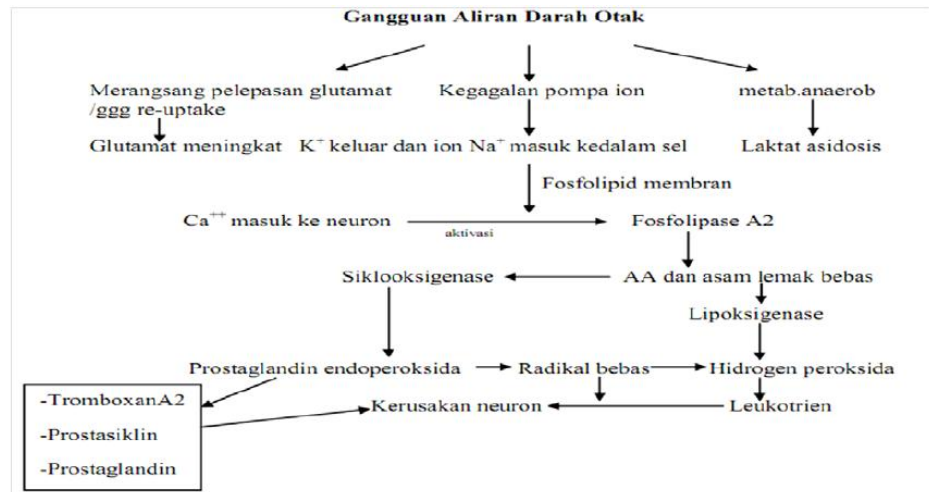
Dasar patofisiologi stroke akut meliputi dua proses yang saling terkait yaitu : (Warlow *et al.*, 2008; Misbach, 2011)

- I. Perubahan vaskular, hematologik, atau kardiologik yang mengakibatkan berkurangnya aliran darah ke bagian otak yang terserang
- II. Perubahan biokimiawi yang terjadi pada sel otak akibat iskemik sehingga terjadi nekrosis sel otak

Perubahan biokimiawi pada stroke dimulai bila terjadi gangguan aliran darah ke salah satu bagian otak. Iskemia menimbulkan gangguan metabolisme energi otak, terjadi akumulasi ion kalsium dalam ruang intraseluler, peningkatan kadar laktat, asidosis dan produksi radikal bebas, sehingga terjadi gangguan hemostasis seluler. Bila gangguan cukup berat, akan terjadi kematian sel. Gangguan aliran darah serebral menyebabkan penekanan aktivitas listrik dalam waktu 12-15 detik, hambatan eksibilitas sinaptik dari neuron kortikal setelah 2-4 menit, hambatan eksibilitas elektrik setelah 4-6 menit (Suroto, 2012).

Perubahan histopatologis sebagai komplikasi vaskuler pada pasien stroke dapat disebabkan oleh mikroangiopati maupun makroangiopati. Hipertensi, hiperkolesterolemi, dislipidemi, merokok, obesitas dan hiperhomosisteinemia merupakan penyebab lain mikroangiopati. Hiperglikemi bukan merupakan penyebab tunggal terjadinya makroangiopati, tetapi berhubungan dengan faktor resiko lain yang dapat menyebabkan aterotrombosis. Hipertensi, dislipidemi, obesitas,

resistensi insulin, hiperinsulinemia dan gangguan fibrinolisis merupakan penyebab kerusakan dinding vaskuler dengan manifestasi disfungsi endotel sebagai faktor utama pada mikroangiopati dan makroangiopati (De caterina, 2000 cit. Ismail, 2012).



**Gambar 1.** Patofisiologi stroke iskemik (Misbach J, 1999)

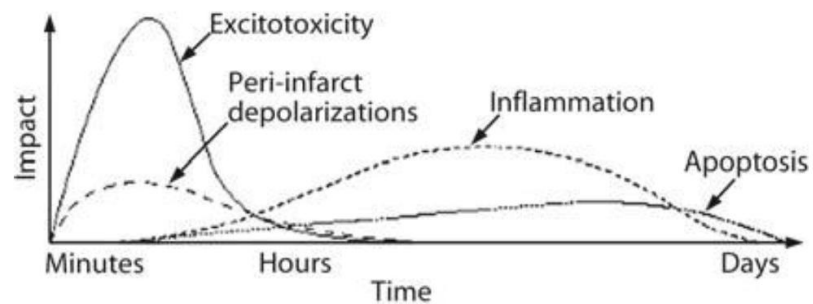
### iii. Kerusakan jaringan otak karena stroke iskemik

Hilangnya perfusi ke otak dalam beberapa detik sampai menit menyebabkan terjadinya kaskade iskemik dengan gambaran pusat sentral area infark *irreversible* yang dikelilingi oleh area penumbra (potensial reversible). Saat terjadi gangguan aliran darah otak, terjadi kekurangan asupan O<sub>2</sub> dan glukosa untuk proses fosforilasi oksidatif, proses oksidasi anaerob menghasilkan asam laktat. Otak juga mengalami asidosis, sehingga terjadi denaturasi protein, influx Ca<sup>2+</sup>, edem glial dan terjadi produksi radikal bebas (Gofir, 2011).

Stroke iskemik terkait dengan pengaturan aliran darah dan suplai energi ke otak, memicu sedikitnya lima mekanisme fundamental yang



menyebabkan kematian sel : eksitotoksisitas dan ketidakseimbangan ion, stress oksidatif, inflamasi, apoptosis, dan depolarisasi periinfark. Proses patofisiologi ini berkembang berdasarkan waktu tertentu, dalam rangkaian kompleks beberapa jam sampai beberapa hari (Gonzales, 2006).



**Gambar 2.** Kaskade waktu kerusakan sel iskemi otak (Dirnagel *et al.*, 1999)

Mekanisme kematian jaringan otak pada stroke iskemik (Gonzales *et al.*, 2006) :

1. Eksitotoksisitas dan ketidakseimbangan ion

Stroke iskemik terjadi akibat kegagalan metabolisme energi secara seluler dan kegagalan proses yang tergantung energi seperti sodium-potassium ATP-ase. Kehilangan suplai energi mengakibatkan ketidakseimbangan ion, pelepasan neurotransmitter, dan hambatan *re-uptake* neurotransmitter eksitatori seperti glutamat. Glutamat terikat pada reseptor ionotropik *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA) sehingga

terjadi influk kalsium secara berlebih (Singhal *et al.*, 2006).

## 2. Stres oksidatif dan nitrat

*Reactive oxygen species* (ROS) seperti superoksid dan radikal hidroksilat telah diketahui memediasi kerusakan jaringan terkait reperfusi di beberapa sistem organ, termasuk otak, jantung, dan ginjal. Radikal oksigen bebas secara normal diproduksi oleh mitokondria selama transport elektron dan setelah iskemi, kalsium intrasel yang tinggi, natrium dan ADP menstimulasi mitokondria memmproduksi radikal oksigen secara berlebihan. *Nitric oxide synthase* (NOS) yang aktif selama iskemik meningkatkan produksi NO yang bersama dengan superoksid membentuk peroksinitrit, suatu oksidan yang poten. NO dan stres oksidatif juga terkait dengan kerusakan DNA dan aktivasi *poli(ADP-ribose)polymerase-1(PARP-1)*, suatu enzim yang memfasilitasi *repair* DNA dan mengatur transkripsi. Penghambatan aktivitas PARP-1 atau kehilangan gen PARP-1 mengurangi apoptosis dan kematian sel.

## 3. Apoptosis

Apoptosis atau kematian sel terprogram terjadi melalui jalur dependent-caspase. Caspase adalah enzim protein-

cleaving (zymogens) yang termasuk dalam famili aspartat sistein yang terdapat pada sel otak dewasa dan terutama pada otak bayi baru lahir, khususnya neuron. Kematian sel dependent-caspase memerlukan energi dalam pembentukan ATP. Apoptosis secara predominan terjadi pada penumbra iskemik daripada pada inti iskemik, dimana level ATP menurun secara cepat. Apoptosis memicu radikal bebas, ligase reseptor kematian, kerusakan DNA, dan mungkin aktivasi protease lisosomal.

#### 4. Inflamasi

Inflamasi terkait dengan onset stroke dan kerusakan jaringan terkait stroke. Inflamasi yang terjadi pada dinding arteri memainkan peran vital dalam aterosklerosis. Trombosis arteri, yang terkait dengan plak ulserasi dipicu oleh proses multipel termasuk aktivasi endotel, interaksi pro-inflamsi dan pro-trombotik antara pembuluh darah dan elemen sirkulasi darah. Peningkatan resiko stroke dikaitkan dengan tingginya level marker serologi inflamsi seperti C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate (ESR), interleukin-6 (IL-6), TNF  $\alpha$ , *soluble intercellular adhesion molecular* (sICAM).

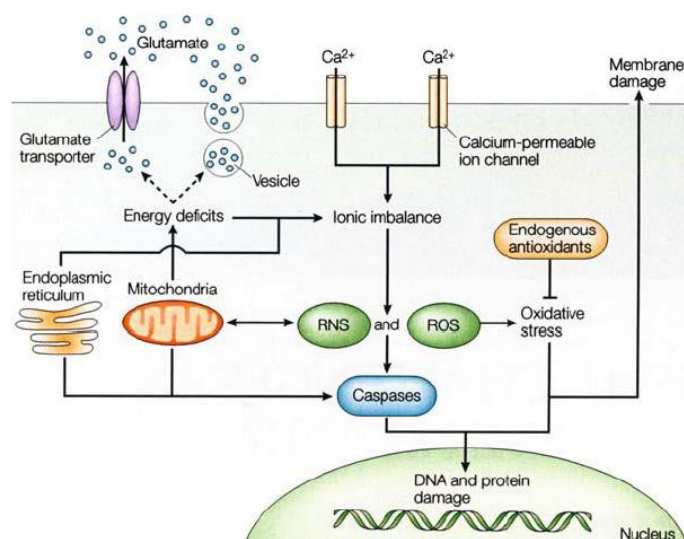
Stroke iskemik memicu kaskade inflamasi dalam parenkim yang semakin menambah kerusakan jaringan.

Seperti halnya mikroglia reaktif, makrofag, dan leukosit yang direkrut ke dalam otak yang iskemik, mediator inflamasi juga dibangkitkan oleh sel sel seperti neuron dan astrosit. *Inducible nitric oxide synthase (iNOS)*, *cyclooxygenase-2 (COX-2)*, *interleukin-1 (IL-1)*, dan *monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)* merupakan kunci mediator inflamasi. Setelah oklusi terjadi upregulation faktor faktor transkripsi encoding gen secara cepat dalam waktu singkat dalam hitungan menit. Gelombang kedua terjadi *heat shock genes (HSP70, HSP72)* yang meningkat dalam 1-2 jam dan kemudian menurun pada hari ke 1-2. Kurang lebih 12-24 jam setelah stroke, terjadi gelombang ketiga berupa pelepasan kemokin dan sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, TNF  $\alpha$ , MCP-1).

#### 5. Depolarisasi peri infark

Saat terjadi iskemia, sel neuron dan sel glia akan melakukan depolarisasi dan akan melepaskan kalium serta glutamat. Sel akan melakukan depolarisasi anoksik pada daerah inti iskemi dan tidak akan mengalami repolarisasi. Sel di sekitarnya dapat melakukan depolarisasi sebagai respon terhadap peningkatan ion kalium dan glutamat ekstrasel. Depolarisasi yang berulang inilah yang dinamakan depolarisasi peri-infark.

Proses ini terjadi berulang dengan frekuensi beberapa kali setiap jam dan dapat terekam sampai 6-8 jam. Semakin bertambah frekuensi, area infark akan semakin luas. Jalur sinyal intraseluler yang aktif dapat sebagai pencetus beberapa gen yang mengkode proses neuroinflamasi (Dinagel *et al.*, 2005).



**Gambar 3.** Jalur kematian sel setelah stroke iskemik (Lo *et al.*, 2003)

#### iv. Aterosklerosis dan aterogenesis

Arteriosklerosis sendiri adalah kelompok kelainan pembuluh darah yang ditandai oleh penebalan dan hilangnya elastisitas arteri. Secara patologi anatomi terdapat 3 jenis yaitu: (Mitchell, 2005 *cit.* Gofir, 2011)

1. Aterosklerosis, ditandai oleh pembentukan ateroma (plak di tunika intima yang terdiri dari lemak dan jaringan ikat)

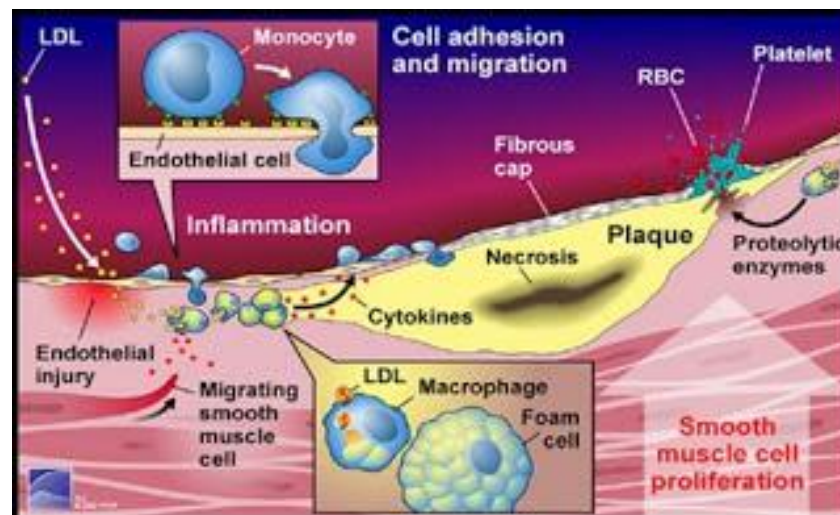
2. *Monckeberg's medial calcific sclerosis*, yang ditandai dengan klasifikasi tunika media
3. Ateriiosklerosis, ditandai dengan proliferasi atau penebalan dinding arteri kecil dan arteriol

Pada aterosklerosis dapat dijumpai beberapa bahan berikut (Stroke Center, 2002 *cit.* Suroto, 2012).

- a) *Fatty streak*, yang secara kasar dapat dilihat sebagai daerah kekuningan di permukaan lapisan intima dari pembuluh darah, tersebar luas pada a.koronaria. Secara mikroskopis, lesi terutama terdiri dari lipid-filled macrophages (*foam cells*)
- b) *Massive extracellular lipid*
- c) Plak fibrus (*fibrous plaque*) yang mengandung sel otot polos dan kolagen

*Fatty streak* merupakan hasil akumulasi lipoprotein pada tunika intima dinding pembuluh darah. Secara mikroskopik *fatty streak* menunjukkan gambaran lipid dengan makrofag, T-limfosit dan smooth muscle cells, dimana nantinya dapat berkembang menjadi plak fibrosa. Lesi arteriosklerosis ini memiliki hubungan yang kompleks dengan elemen seluler yang terdiri dari sel endotel, sel otot – otot polos, platelet dan leukosit. Fungsi vasomotor, trombogenesis dinding pembuluh darah, aktivasi sistem koagulasi, sistem fibrinolitik, migrasi sel otot polos serta inflamasi seluler adalah proses yang kompleks yang berhubungan dengan

proses biologi. Hal ini mempunyai kontribusi terjadinya atherogenesis dan manifestasi klinis aterosklerosis (Boudi, 2006 *cit.* Gofir, 2011).



**Gambar 4.** Proses Plak Aterosklerosis (Cefalu, 2006)

Proses urut – urutan terjadinya plak aterosklerosis sebagai berikut (Gofir, 2011):

1. Akumulasi lipoprotein pada tunika intima, lipoprotein yang tertimbun terutama LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*)
2. Stress oksidatif, timbunan LDL dan VLDL akan dioksidasi karena pembuluh darahnya mengalami jejas (stress)
3. Aktivasi sitokin, stress oksidatif mengakibatkan reaksi inflamasi, dilepaskannya sitokin pro-inflamasi

4. Penetrasi monosit, sel – sel radang menghasilkan *monocyte chemotatic factor* sehingga monosit masuk hingga ke tunika intima dan berubah menjadi makrofag
5. Migrasi makrofag dan membentuk *foam cell*, makrofag yang bermigrasi sambil menfagosit LDL yang tertimbun dan terbentuklah sel *foam* (sel busa)
6. Migrasi *Smooth Muscle Cells* (SMCs), selain terjadi migrasi makrofag, terjadi pula migrasi SMCs dari tunika media vasa menuju tunika intima yang menimbulkan akumulasi matriks
7. Akumulasi matrik ekstraseluler, akumulasi dari matriks seluler seperti serabut hialin, kolagen, elastin dan fibrosa.
8. Kalsifikasi dan fibrosis, akumulasi matrik ekstraseluler menimbulkan kalsifikasi dan fibrosis plak aterom sehingga elastisitas dan diameter pembuluh darah berkurang.

Partikel lipoprotein dalam ruang ekstraseluler intima, utamanya yang berkaitan dengan matriks makromolekuler, dapat mengalami modifikasi biokimiawi yang bersifat patogenik yaitu, oksidasi dan *nonenzymatic glycation*. Pada oksidasi lipoprotein, baik lipid maupun bagian protein berpartisipasi pada proses oksidasi. Modifikasi dari lipid dapat berupa pembentukan hidropersida, lisofosfolipid, oksisterol dan produk aldehid dari asam lemak sedangkan modifikasi dari apoprotein dapat menyebabkan terjadinya pemutusan rangkaian peptide atau



pembentukan derivat asam amino tertentu yang kesemuanya itu cenderung mempercepat aterosclerosis (Suroto, 2012).

## ii. Hemostasis dan trombosis

Hemostasis adalah pembentukan plug lokal secara cepat di daerah vaskuler yang mengalami jejas sedangkan trombosis adalah pembentukan jendalan darah yang patologis di dalam sistem pembuluh darah yang tidak mengalami kerusakan pada seseorang yang masih hidup sehingga dapat dikatakan trombosis adalah aktivasi berlebihan dari proses hemostasis normal. Faktor-faktor yang mempengaruhi trombosis (Trias Virchow): (a). Dinding pembuluh darah, (b). Berhubungan dengan aliran darah, (c). Berhubungan dengan isi (*constituents*) (Suroto, 2012)

Proses hemostasis dapat dibedakan menjadi komponen primer dan sekunder. Hemostasis primer adalah proses pembentukan *plug* vaskuler di tempat jejas, terjadi beberapa detik setelah terjadi jejas dan sangat penting menghentikan hilangnya darah dari kapiler, arteriola dan venula yang kecil. Hemostasis sekunder adalah reaksi sistem koagulasi plasma yang menghasilkan fibrin terjadi beberapa menit dan menghasilkan fibrin. Fibrin yang dihasilkan akan memperkuat *plug* hemostasis primer. Reaksi ini penting pada pembuluh darah yang lebih besar dan mencegah perdarahan yang terjadi lagi setelah beberapa jam atau hari (Suroto, 2012).

Dalam keadaan normal, dimana pembuluh darah tidak mengalami jejas, platelet tidak melekat satu sama lain dan tidak melekat pada dinding pembuluh darah untuk membentuk trombus, hal ini dikarenakan platelet dan endotel memiliki selaput karbohidrat yang mengandung *electromagnetic sialic acid* dan menghasilkan mutual repulsion antara sel darah dan dinding pembuluh darah, adanya laminar flow menyebabkan sel cenderung berkumpul pada aksis sentral pembuluh darah (Suroto, 2012).

Endotel yang normal menghasilkan prostasiklin yang menghambat agregasi platelet dan menyebabkan relaksasi otot disamping itu endotel juga menghasilkan dua substansi, yaitu heparinoid endotel dan trombomodulin endotel dimana keduanya menghambat kaskade enzim yang menghasilkan fibrin. Endotel pembuluh darah yang mengalami kerusakan akan menyebabkan keadaan protrombotik dan terjadilah hemostatis primer, yaitu adhesi platelet, pelepasan granula dan agregasi platelet kemudian, yang diikuti segera oleh hemostatis sekunder yang memicu aktivasi platelet. (Suroto, 2012)

Adhesi trombosit adalah menempelnya trombosit pada jaringan subendotelial, dimana mekanisme ini diawali dengan terjadinya disfungsi endotel dimana mekanisme ini terjadi melalui interaksi antara glikoprotein trombosit Ib dengan *von Willebrand Factor* (vWF). Pasien stroke iskemik akut akan menunjukkan peningkatan konsentrasi dalam darah dari *soluble E-selection* dan *von Willebrand factor* (vWF), yang

terutama mencerminkan aktivasi sel endotel serta peningkatan konsentrasi dari *soluble P-selection* dan *platelet-derived microvesicle (PDM)* yang mencerminkan aktivasi platelet. (Cherian *et al.*, 2003).

Paparan glikoprotein (GP) IIB/IIIa yang berikatan dengan fibrinogen dan vWF, hal ini akan mengakibatkan interaksi trombosit – trombosit yang mengawali pembentukan agregasi platelet, disamping itu glikoprotein tersebut juga memungkinkan adhesi langsung dengan kolagen (Gofir, 2011)

Platelet akan membangun agregasi platelet yang menutup gap yang dibuat oleh jejas pada dinding pembuluh darah. Proses agregasi dipicu 3 faktor (Suroto, 2012) :

- a) *Adenosin di fosfat (ADP)*. Dimana ADP adalah nukleotida yang berasal dari *Adenosin trifosfat(ATP)* setelah melepas satu fosfat, dan terdapat pada semua sel tubuh. Pada dinding pembuluh darah yang mengalami jejas yang berat, ADP akan bocor keluar miosit yang rusak dan memicu agregasi platelet dengan bantuan Ca dan fibrinogen, melalui mekanisme yang belum jelas.

Mungkin ADP juga memicu sintesis ATP didalam platelet dan memicu kontraksi serta pembuatan pseudopodia oleh platelet, yang keduanya penting sehubungan dengan proses agregasi. Proses agregasi dimulai, platelet yang beragregasi tidak hanya berkontraksi dan mengeluarkan pseudopodia tetapi juga melepaskan pseudopodia tetapi juga melepaskan vasoaktif amin

(serotonin, histamin dan epinefrin) yang menstimulasi kontraksi pembuluh darah dan mempengaruhi hemostasis. ADP akan memicu agregasi platelet lebih lanjut *self amplification* proses ini. Sedangkan *platelet derived growth factor*, akan menstimulasi mitosis fibroblas dan otot polos sehingga meneruskan organisasi dari trombus oleh granulasi dengan arteriola dan venula.

- b) Trombin dihasilkan dari protrombin protein plasma oleh aktivitas prinsipal plasma yang lain, *factor Hageman* yang diaktifkan segera setelah plasma kontak dengan permukaan kasar dan asing serta produk sel yang rusak (termasuk *thromboplastin activator*). Pada level konsentrasi kecil, seperti ADP, trombin akan memicu agregasi platelet melalui mekanisme yang belum jelas.
- c) Tromboksan. Kontaknya platelet pada kolagen sub endotel akan menyebabkan platelet mensintesis prostaglandin PGG<sub>2</sub> dan PGH<sub>2</sub> (dari asam arachidonat dan asam lemak *polyunsaturated*), dan prostaglandin ini ditransformasi oleh peroksidasi di dalam sistem tubular platelet yang padat menjadi tromboksan A<sub>2</sub>, suatu produk berumur pendek yang menekan konsentrasi cyclic AMP (*adenosine monophosphate*) didalam platelet dan menyebabkan agregasi.

Semua platelet yang beragregasi melepaskan berbagai material dari sitoplasmanya (ADP, serotonin, fosfolipoprotein dan sebagainya), platelet pada puncak timbunan melepaskan material tersebut dalam

jumlah yang paling banyak. Fosfolipoprotein mengaktifkan faktor pembekuan untuk membentuk tromboplastin, yang merubah protrombin menjadi trombin (suatu proteolitik aktif) yang kemudian dapat mengubah fibrinogen yang terlarut menjadi benang fibrin yang tidak larut (Handin, 2001).

Faktor yang memicu proses trombosit dapat dibagi menjadi 4, yaitu (1).*Damage* dinding pembuluh darah (misalnya proses inflamasi, degenerasi), (2).Perubahan komposisi kimiawi atau seluler darah, (3).Perubahan hemodinamik (statis aliran darah, peningkatan viskositas dan turbulensi), (4).Infeksi (bakteri, virus dan produknya).Kecepatan pembentukan trombus dan komposisi dan gambaran spesifik dari trombus di suatu lokasi tergantung dari beberapa hal seperti jumlah bahan pembentuk dan tipe lokal dari aliran darah. Trombus dalam darah bersifat temporer dapat terlepas dari tempat asalnya secara sebagian atau keseluruhan kemudian berjalan mengikuti aliran darah sampai menyumbat (emboli), dapat terlarut secara enzimatik oleh fibrinolisis sebagian atau seluruhnya maupun dapat digantikan oleh jaringan parut (organisasi) (Suroto, 2012)

#### **f. Patofisiologis stroke iskemik**

##### **i. Gangguan regulasi aliran darah pada stroke iskemik**

Stroke terjadi bila ada oklusi dari aliran darah ke otak, sebagai akibat adanya jendalan atau rupturnya pembuluh darah otak. Aliran darah yang terganggu akan menimbulkan iskemia dan ini selanjutnya

akan menyebabkan kerusakan sel otak disekitarnya hanya dalam waktu beberapa menit (Suroto, 2012)

Tekanan darah sistemik erat kaitannya dengan besarnya aliran darah yang mensuplai otak atau biasa disebut aliran darah otak (ADO, *cerebral blood flow/CBF*). Aliran darah otak dijaga pada kecepatan yang konstan antara 50cc/100 gr jaringan otak/menit oleh otoregulasi serebral. Otoregulasi terjadi meskipun ada perubahan pada resistensi vaskular serebral yang menyebabkan vasodilatasi seperti pada penurunan tekanan darah dan juga bila terjadi vasokonstriksi pada kenaikan tekanan darah. Otoregulasi aliran darah otak adalah aliran intrinsik pembuluh darah otak agar ADO tetap, walaupun ada perubahan tekanan perfusi serebral (Suroto, 2012)

Menurut hukum Hagen-Poiseuille, aliran darah melalui suatu arteri berhubungan langsung dengan tekanan perfusi pembuluh darah (P) dan penampangnya pangkat 4 ( $r^4$ ). Sedangkan kecepatan aliran darah berhubungan terbalik dengan panjang arteri, viskositas dan faktor 8. Dengan demikian aliran darah otak regional dapat dipengaruhi oleh. (Suroto, 2012):

- 1) Resistensi serebrovaskuler. Ini dipengaruhi oleh penampang pembuluh darah
- 2) Tekanan perfusi otak (TPO)
- 3) Viskositas dan koabilitas darah
- 4) Tekanan intrakranial

TPO sama dengan tekanan darah sistemik dikurangi tekanan darah vena kapiler. Yang belakangan ini tekanannya hanya beberapa mm Hg, sehingga boleh dikatakan TPO sama dengan tekanan darah sistolik. Sedangkan viskositas darah dipengaruhi oleh hematokrit, fibrinogen darah, rigiditas eritrosit dan agregasi trombosit (Suroto, 2012).

Pada normotensi batas normal autoregulasi ADO terletak antara 50-150 mm Hg. Normal aliran darah otak adalah 50-60 ml/100 gram jaringan permenit. Apabila terjadi suatu sumbatan sehingga aliran darah terganggu total, maka dalam waktu 12-15 detik akan terjadi penekanan aktivitas listrik, dalam waktu 2-4 menit akan terjadi hambatan eksitabilitas sinaptik dan dalam waktu 4-6 menit terjadi hambatan eksitabilitas elektrik neuronal (Suroto, 2012).

Tingkat iskemia dan lamanya aliran darah terhenti menentukan berat ringannya gangguan fungsional otak. Pada tingkat yang sangat ringan terjadi gangguan fungsional yang bersifat reversibel dengan aliran darah otak 35 - 40 ml/100 gram jaringan otak/menit selama 0 - 10 menit. Gangguan fungsional tingkat sedang berupa nekrosis neuronal selektif terjadi bila aliran darah otak 35 - 40 ml/100 gram jaringan otak/menit selama 10 - 60 menit. Pada tingkat berat akan terjadi iskemia otak dimana semua sel mengalami kematian yang bila aliran darah otak terhenti sama sekali atau kurang dari 17 ml/100 gram jaringan otak/menit selama 2-3 jam (Kalafut dan Saver, 2000).

## ii. Perubahan Histopatologis Vaskuler, Biokimiawi dan Fungsional Pada Stroke Iskemik

Mekanisme stroke sangatlah rumit dan merupakan kombinasi kerusakan antara sel-sel endotel, vaskular *smooth muscles*, astroglia dan di mikrogliia, neuron bersama-sama dengan jaringan protein matriks, semuanya adalah sebagai unit neurovaskular. Prinsip dasar stroke iskemik adalah terjadinya aterosklerotrombosis. Secara histopatologis akan didapatkan tanda-tanda degeneratif pada tunika muskularis dinding arteri juga pada tunika intima atau endotelium tampak adanya proliferasi. Mekanisme terjadinya aterosklerotrombosis dimulai adanya ruptur plak arteri, aktivasi kaskade pembekuan dan platelet, pembentukan trombus serta aliran darah di otak yang tiba-tiba mendadak berkurang. Hal ini terjadi pada plak arteri yang kaya lipid dengan fibrous cap yang tipis, dimana fase ini disebut fase *plaque disruption* (Schulman dan Fessler, 2001; Singh, 2004).

Terdapat beberapa etiologi stroke iskemik, tetapi yang jelas terdapat proses aterosklerotrombosis yang mengganggu aliran darah otak. Iskemia akan terjadi kegagalan homeostasis, yang disusul influks kalsium yang cepat, aktivasi protease, kondisi eksitotoksik dan kematian neuronal (Connor *et al.*, 2002). Misbach J dan Soertidewi L (2011) mengatakan iskemik otak dapat bersifat global atau fokal. Iskemik yang bersifat global, CBF akan menurun dikarenakan penurunan tekanan perfusi, misalnya pada syok akibat henti jantung, pendarahan sistemik



massif, atrial fibrilasi berat, sedangkan pada iskemik fokal, selain proses arterosklerosis dapat diakibatkan perubahan patologi akibat vaskulitis atau lipohialinosis, perubahan hemodinamik, perubahan sifat (misalnya, anemia *sickle cell*, polisitemia) maupun sumbatan pembuluh akibat emboli daerah proksimalnya.

Terjadinya iskemia otak akan menimbulkan peningkatan ion-ion  $\text{Na}^+$  dan  $\text{Cl}^-$  intraseluler serta  $\text{K}^+$  ekstraseluler, menyebabkan depolarisasi neuronal, sehingga terjadi pelepasan glutamat dan terbukanya saluran ion  $\text{Ca}^{++}$ . Glutamat adalah neurotransmiter asam amino eksitatorik presinaptik, pada keadaan fisiologis merupakan mediator transduksi sinyal antar sel. Glutamat berada di ekstraseluler tetapi tidak terdapat di sirkulasi, aktivasi reseptor glutamat terutama tipe *N - methyl - D - aspartate* (NMDA) akan diikuti masuknya ion kalsium ke dalam sel (*Calcium influx*) (Barone *et al.*, 2002; Kemp dan Mckerman, 2002). Peningkatan kadar kalsium akan mengaktivasi enzim-enzim fosfolipase  $A_2$ , *Nitric Oxide Synthase (NOS)*, guanilat siklase, endonuklease, protease dan protein kinase. (Mattson, 2001). Sebagian besar proses sistemik yang menginduksi disfungsi endotel melibatkan aktivasi *intracellular oxidative signaling*, selain itu terjadi modulasi oksidasi LDL, gangguan bioavailabilitas NO, dan ekspresi gen inflamasi vaskuler (Martinet *et al.*, 2001).

Pengurangan aliran darah yang disebabkan oleh sumbatan atau sebab lain akan mengakibatkan iskemia di suatu daerah otak, terdapatnya

3 lapisan yang berbeda, dikarenakan tingkat iskemiknya (Misbach dan Soertidewi, 2011):

1. Lapisan inti yang sangat iskemik, terlihat pucat karena CBF (Cerebral Blood Flow) paling rendah. Tampak degenerasi neuron, vasodilatasi pembuluh darah tanpa aliran darah, asam laktat tinggi dengan PO<sub>2</sub> rendah, daerah ini akan mengalami nekrosis
2. Daerah *ischemic* penumbra, CBF-nya lebih tinggi dari lapisan inti, walaupun tergolong rendah, fungsi sel menjadi terhenti, terjadi functional paralysis, asam laktat tinggi dengan PO<sub>2</sub> rendah, PCO<sub>2</sub> tinggi, daerah ini masih mungkin selamat dengan resusitasi dan manajemen yang tepat sehingga mencegah pelepasan glutamat menurunnya influk ion Ca
3. *Luxury perfusion*, yaitu daerah sekeliling penumbra, berwarna merah dan edema, vasodilatasi pembuluh darah maksimal, PO<sub>2</sub> dan PCO<sub>2</sub> tinggi dan kolateral maksimal

Pada sisi ipsilateral maupun kontralateral hemisfer yang terkena juga mengalami pengurangan seluruh aliran darah, disebut dengan diskisis, hal tersebut dikarenakan perubahan neurotransmitter dopamine atau serotonin yang mengalami perubahan keseimbangan mendadak karena sumbatan, proses ini dapat terjadi hari – minggu tergantung luas iskemiknya (Misbach dan Soertidewi, 2011).

### iii. Kerusakan jaringan otak karena stroke iskemia

Kerusakan sel-sel otak oleh karena iskemia terjadi melalui dua cara, pertama proses pasif berupa penurunan ketersediaan oksigen yang menyebabkan penurunan produksi energi dan selanjutnya mengurangi kelangsungan hidupnya, yang kedua akibat penurunan ketersediaan oksigen maka menyebabkan produksi radikal bebas, aktivasi mediator-mediator inflamasi dan berakhir melalui mekanisme apoptosis. Pada saat onset iskemia terjadi metabolisme anaerobik yang menyebabkan penurunan pH jaringan pengurangan ATP, dan kegagalan pompa  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$ . Sebagai akibat terjadinya kegagalan tersebut menyebabkan terganggunya homeostasis ion, ion-ion tersebut bergerak turun dari ikatan elektrokimia tinggi menembus membran plasma, yang berarti natrium akan masuk ke dalam sel dan kalium keluar dari sel (Connor *et al.*, 2002; Kalafut *et al.*, 2000).

Iskemia otak merupakan proses bertahan, dalam 2 menit setelah onset, depolarisasi membran sudah bertambah berat dan perpindahan ion semakin cepat. Kegagalan pompa  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$  selanjutnya menyebabkan terjadinya pengurangan ATP sebagai usaha sel untuk memperbaiki pengurangan ATP sebagai suatu usaha sel untuk memperbaiki ketidakseimbangan ion. Pada kondisi tidak normal, 40 % ATP neuron digunakan pompa tersebut untuk mempertahankan potensial membran istirahat dan ion tinggi, sehingga ATP dengan cepat akan mengalami pengurangan dan pada saat bersamaan kebutuhannya akan

meningkat (Connor *et al.*, 2002). Kekurangan ATP menyebabkan oksidasi anaerob yang menghasilkan asam laktat, terjadi asidosis, akibatnya denaturasi protein, edema glial, influk ion Ca dan produksi radikal bebas (Gofir, 2011)

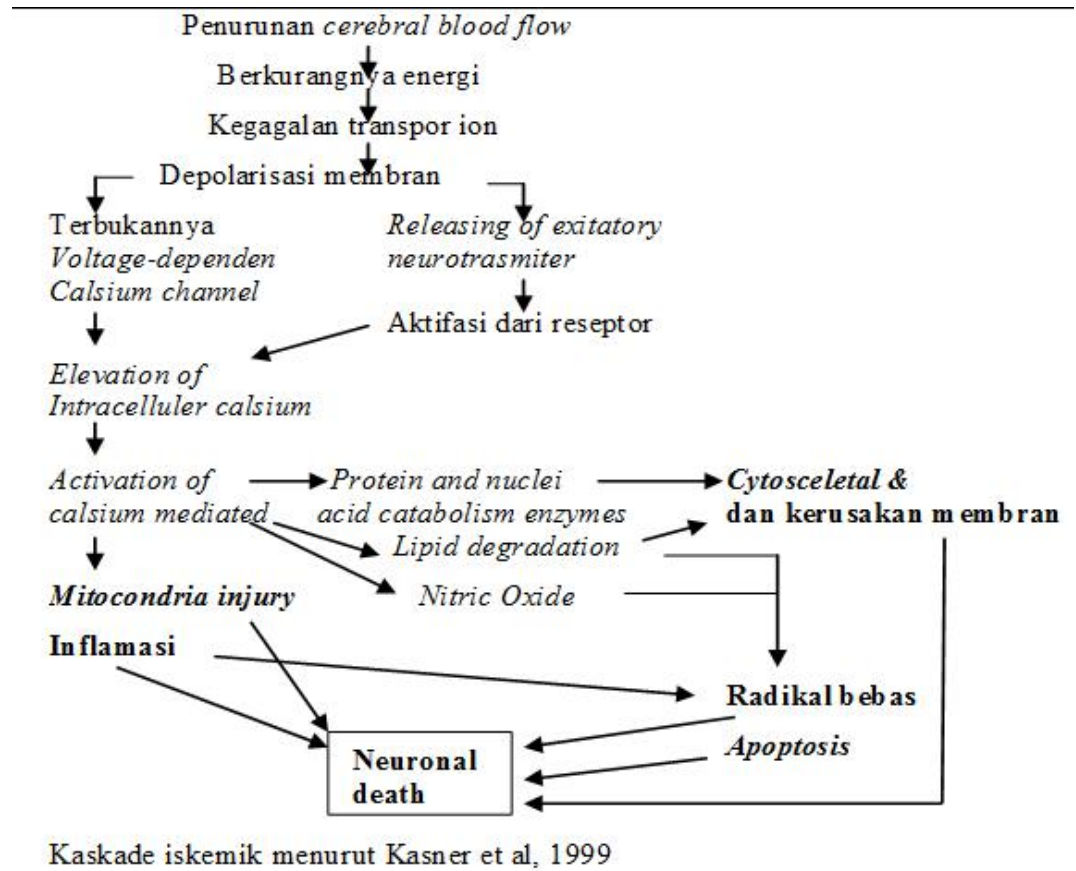
Oleh karena terjadi depolarisasi membran, kalsium juga berpindah masuk ke dalam sel melalui *voltage-gated channels* dan pintu gerbang ion pada reseptor-reseptor glutamat, dan selanjutnya natrium masuk ke dalam sel, depolarisasi dan penggunaan ATP. Depolarisasi membran menyebabkan magnesium dari *voltage-gated channels* dan pintu gerbang ion pada reseptor-reseptor NMDA, selanjutnya mengaktivasi glutamat walaupun natrium dan kalsium belum masuk ke dalam sel. Akibat influks kalsium menyebabkan aktivasi pompa kalsium menggunakan ATP, kegagalan lingkaran kalsium di mitokondria, aktivasi jalur *second messenger* yang menghasilkan perubahan ekspresi gen dan *Calcium-dependent phospholipase*, enzim-enzim protease, kinase, fosfatase dan endonuklease dan akhirnya memproduksi spesies oksigen reaktif yang akan mengaktivasi fosfolipase C, kaskade asam arakhidonat, produksi molekul-molekul inflamasi dan memproduksi spesies oksigen reaktif kembali (Taylor dan Crack, 2004; Sims *et al.*, 2002).

Terjadinya depolarisasi sel dan pembengkakan sel menyebabkan glutamate keluar ke ekstraseluler, hal ini memacu reseptor glutamate pada sel, terdapat 2 bentuk reseptor glutamate yaitu: (a) reseptor metabotropik, reseptor yang bergandengan dengan protein G dan memodulasi *second*

*messenger* seperti inositol tiophosphat kalsium dan nukleotid siklik, (b). reseptor ionotropik, reseptor yang berhubungan dengan saluran ion membrane, reseptor ini dibagi tiga yaitu NMDA, AMPA (*alpha-amino-3 hidroksi-5 methyl-4-isolate propionate*) dan kainite. Rangsangan terhadap glutamate ionotropik menyebabkan masuknya ion yang bermuatan positif dan merangsang *voltaged gated calcium*. Reseptor NMDA merangsang natrium dan calcium influk sedangkan reseptor AMPA-kainate berhubungan dengan saluran ion dan kurang permeabel terhadap ion Ca (Gofir, 2011).

Masuknya kalsium ke dalam neuron mengaktifkan nuclear enzym, seperti protein kinase C, Ca Calmodulin, nitrit oxide sintase, endonuklease dan oritin dekarbosilase, kesemuanya ini mengakibatkan kematian sel. Radikal bebas, asam arakidonat dan nitrit oksida yang timbul setelah proses diatas akan menimbulkan kerusakan neuron selanjutnya. Pelepasan sitokin dan spesifik agen lain sebagai proses inflamasi setelah beberapa jam serangan stroke menyebabkan gangguan mikrosirkulasi dan dapat mempengaruhi area penumbra (Gofir, 2011).

Selain akibat iskemik, terjadinya reperfusi juga memainkan peranan dalam kematian sel. Proses oksidatif mitrokondria menyebabkan membrannya bersifat lebih permeable, yang dapat menyebabkan translokasi Bax dari sitosol ke mitrokondria dan melepaskan sitokrom c. Pelepasan siokrom-c ke mitokondria merangsang apoptosome yang mengarah pada proses fragmentasi DNA (Loet *al.*, 2008)



**Gambar 5.** Kaskase Iskemik (Kasner *et al.* 1999 *cit.* Suroto, 2012)

## 2. MEAN PLATELET VOLUME (MPV)

MPV merupakan penanda fungsi trombosit dan berhubungan dengan penunjuk aktivitas trombosit yang meliputi agregasi dan pelepasan tromboksan A<sub>2</sub>, platelet factor 4, dan  $\beta$  tromboglobulin. Ukuran trombosit ditentukan pada waktu pembentukan dan perusakan trombosit yang meningkat. Trombosit yang besar mempunyai butiran padat lebih banyak dan lebih kuat daripada yang kecil dan lebih bersifat trombogenik (Rosmiati *et al.*, 2012).

Platelet memainkan peran utama dalam menjaga integritas pembuluh darah melalui hemostatik. Efisiensi sel-sel hemostatik yang beredar secara langsung tergantung pada beberapa faktor vasoaktif dan agen protrombotik termasuk tromboksan A<sub>2</sub>, dan serotonin yang dikeluarkan dari butiran trombosit. Jelas bahwa platelet yang lebih besar mengandung lebih banyak butiran dan karena memproduksi dan mengeluarkan jumlah yang lebih besar dari stimulator ini. Pada kenyataannya, volume platelet dikaitkan dengan waktu perdarahan yang lebih pendek, dan volume platelet rata rata (MPV) telah dianggap sebagai penentu untuk tingkat aktivitas platelet (Ghorbani, 2013).

Trombosit yang beredar dalam sirkulasi dalam ukuran heterogen, kepadatan dan aktivitas. MPV adalah penilaian dari ukuran trombosit yang tersedia di setiap pemeriksaan sel darah lengkap. MPV diakui sebagai penanda penting dari aktivitas platelet. Trombosit besar lebih aktif dan mengandung bahan yang lebih bersifat trombogenik, dan lebih mungkin

untuk terjadi agregasi dibandingkan dengan trombosit yang lebih kecil. MPV telah ditemukan meningkat pada pasien dengan infark miokard dan penyakit serebrovaskuler (Berger *et al.*, 2010).

### **1. Sistem Trombosit/*Platelet***

Trombosit/*Platelet* mempunyai peran penting dalam hemostasis yaitu pembentukan dan stabilisasi sumbat trombosit. Pembentukan sumbat trombosit terjadi melalui beberapa tahap yaitu adhesi trombosit, agregasi trombosit, dan reaksi pelepasan (Rahajuningsih, 2009).

Apabila pembuluh darah luka, maka sel endotel akan rusak sehingga jaringan ikat dibawah endotel akan terbuka. Hal ini akan mencetuskan adhesi trombosit yaitu suatu proses dimana trombosit melekat pada permukaan asing terutama serat kolagen. Adhesi trombosit sangat tergantung pada protein plasma yang disebut faktor von Willebrand's (vWF) yang disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. Faktor ini berfungsi sebagai jembatan antara trombosit dan jaringan subendotel. Disamping melekat pada permukaan asing, trombosit akan melekat pada trombosit lain dan proses ini disebut sebagai agregasi trombosit (Rahajuningsih, 2009).

### **2. Adhesi Trombosit**

Setelah cedera pembuluh darah, trombosit melekat pada jaringan ikat subendotel yang terbuka. Trombosit menjadi aktif apabila terpajan ke kolagen subendotel dan bagian jaringan yang cidera. Adhesi trombosit melibatkan suatu interaksi antara glikoprotein membran trombosit dan



jaringan yang terpajan atau cedera. Adhesi trombosit bergantung pada faktor protein plasma yang disebut faktor von Willebrand yang memiliki hubungan yang integral dan kompleks dengan faktor koagulasi antihemofilia VIII plasma dan reseptor trombosit yang disebut yang disebut glikoprotein Ib membran trombosit. Adhesi trombosit berhubungan dengan peningkatan daya lekat trombosit sehingga trombosit berlekatan satu sama lain serta dengan endotel atau jaringan yang cedera. Dengan demikian, terbentuk sumbat hemostatik primer atau inisial. Pengaktifan permukaan trombosit dan rekrutmen trombosit lain menghasilkan suatu massa trombosit lengket dan dipermudah oleh proses agregasi trombosit (Price, 2006).

### **3. Agregasi**

Agregasi adalah kemampuan trombosit melekat satu sama lain untuk membentuk suatu sumbat. Agregasi awal terjadi akibat kontak permukaan dan pembebasan ADP dari trombosit lain yang melekat ke permukaan endotel. Hal ini disebut gelombang agregasi primer. Kemudian, seiring dengan makin banyaknya trombosit yang terlibat, maka lebih banyak ADP yang dibebaskan sehingga terjadi gelombang agregasi sekunder disertai rekrutment lebih banyak trombosit. Agregasi berkaitan dengan perubahan bentuk trombosit dari diskoid menjadi bulat. Gelombang agregasi sekunder merupakan suatu fenomena irreversibel, sedangkan perubahan bentuk awal dan agregasi primer masih reversibel (Price, 2006).

*In vitro*, agregasi dapat dipicu dengan reagen ADP, thrombin, epinefrin, serotonin, kolagen atau antibiotik ristosetin.

Agregasi *in vitro* juga terjadi dalam dua fase :

- a. Agregasi primer atau reversibel
- b. Agregasi sekunder atau irreversibel

Pengikatan ADP yang dibebaskan dari trombosit aktif ke membran trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase, yang menghidrolisis fosfolipid di membran trombosit untuk menghasilkan asam arakidonat. Asam arakidonat adalah prekursor mediator kimiawi yang sangat kuat baik pada agregasi maupun inhibisi agregasi yang terlibat dalam jalur prostaglandin. Melalui proses ini, asam arakidonat diubah di sitoplasma trombosit oleh enzim siklooksigenase menjadi endoperoksidase siklik, PGG<sub>2</sub> dan PGH<sub>2</sub>. Stimulator kuat untuk agregasi trombosit, senyawa tromboksan A<sub>2</sub> dihasilkan oleh kerja enzim tromboksan sintetase pada berbagai endoperoksidase siklik ini. Tromboksan A<sub>2</sub> adalah senyawa yang sangat aktif, tetapi tidak stabil yang mengalami penguraian menjadi tromboksan B<sub>2</sub> yang stabil dan inaktif. Tromboksan A<sub>2</sub> juga merupakan vasokonstriktor kuat yang akan mencegah pengeluaran darah lebih lanjut dari pembuluh yang rusak (Price, 2006).

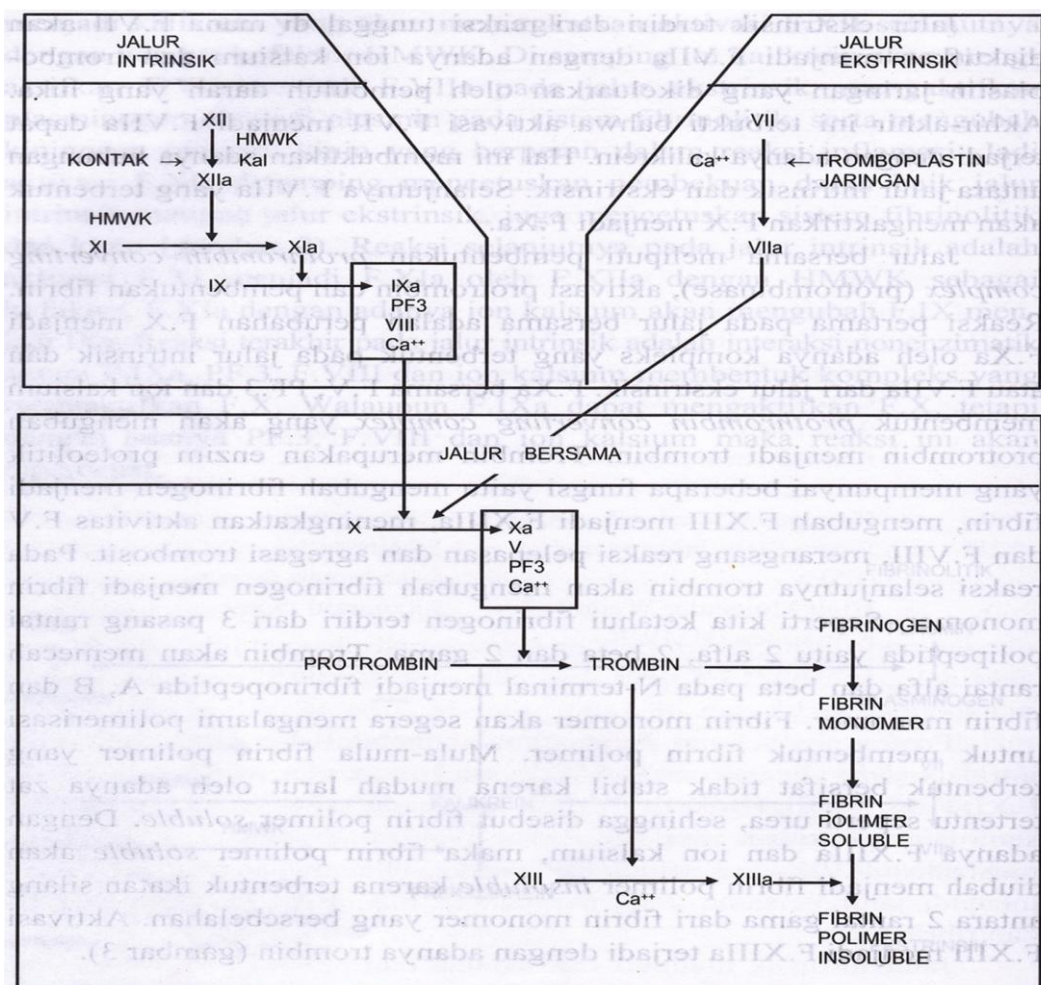
#### **4. Reaksi Pelepasan**

Pemajanan kolagen atau kerja trombin menyebabkan sekresi isi granul trombosit yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom,  $\beta$ -tromboglobulin dan faktor trombosit 4. Kolagen dan trombin

mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit. Terjadi pelepasan diasilgliserol (yang mengaktifkan fosforilasi protein melalui protein kinase C) dan inositol trifosfat (menyebabkan pelepasan ion kalsium intrasel) menyebabkan terbentuknya tromboksan A<sub>2</sub>.

Agregasi primer melibatkan perubahan bentuk trombosit dan disebabkan oleh kontraksi mikrotubulus. Gelombang agregasi trombosit sekunder melibatkan terutama pelepasan mediator mediator kimiawi yang terdapat di dalam granula padat. Pelepasan ini melengkapi fungsi utama ketiga trombosit. Reaksi pelepasan diperkuat oleh peningkatan kalsium intrasel, yang semakin mengaktifkan dan meningkatkan pembebasan tromboksan A<sub>2</sub>. Tromboksan A<sub>2</sub> memperkuat agregasi trombosit serta mempunyai aktivitas vasokonstriksi yang kuat. Reaksi pelepasan dihambat oleh zat-zat yang meningkatkan kadar cAMP trombosit, salah satunya adalah prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang disintesis oleh sel endotel vaskuler. Prostrasiklin merupakan inhibitor agregasi trombosit yang kuat dan mencegah deposisi trombosit pada endotel vaskuler normal (Price, 2006).

## 5. Kaskade Koagulasi



**Gambar 6.** Kaskade Koagulasi (Rahajuningsih, 2009)

Jalur koagulasi darah yang dimulai oleh jaringan TF (*Tissue Factor*) pada permukaan sel. Jika plasma mengalami kontak dengan TF, faktor VII berikatan dengan TF. Kompleks TF dan faktor VII aktif (VIIa) mengaktifkan faktor X dan XI. Inhibitor jalur TF adalah inhibitor yang penting terhadap TF/VIIa. Kompleks faktor VIII-IXa sangat memperkuat pembentukan faktor Xa dari X. Pembentukan thrombin dari prothrombin oleh kerja kompleks faktor Xa-Va menyebabkan

terbentuknya fibrin. Thrombin juga mengaktifkan faktor XI, V dan XIII. Thrombin memecah faktor VIII dari faktor von Willebrand yang membawanya, sangat meningkatkan pembentukan VIII-IXa dan juga Xa-Va (Price, 2006).

Faktor X aktif (bersama dengan kofaktor V pada permukaan fosfolipid dan kalsium) mengubah prothrombin menjadi thrombin. Thrombin menghidrolisi fibrinogen, melepaskan fibrinopeptida A dan B untuk membentuk fibrin monomer. Fibrin monomer berikatan secara spontan melalui ikatan hidrogen untuk membentuk suatu fibrin polimer yang longgar dan tidak larut. Faktor XIII aktif menstabilkan polimer fibrin dengan pembentukan ikatan silang yang terikat secara kovalen (Price, 2006).

## **6. Sistem Fibrinolisis**

Sistem fibrinolisis adalah sistem yang menghancurkan fibrin dengan cara enzimatik. Komponen sistem fibrinolitik terdiri atas :

1. Plasminogen
2. Aktivator plasminogen
3. Inhibitor

Plasminogen adalah prekursor dari plasmin. Plasmin adalah enzim proteolitik yang dapat menghancurkan fibrin, fibrinogen, F V, F VIII, komplemen dan hormon. Aktivator plasminogen ada beberapa macam :

1. *Tissue plasminogen activator* (tPA) adalah aktivator plasminogen yang fisiologis berasal dari sel endotel, juga dapat dijumpai pada berbagai jaringan.
2. Urokinase tipe *plasminogen activator* (uTPA), diproduksi oleh sel ginjal, juga terdapat di sel endotel.

Inhibitor sistem fibrinolisis ada 2 macam yaitu : yang menghambat aktivator (plasminogen aktivator inhibitor) dan yang menghambat plasmin (antiplasmin). Plasminogen aktivator inhibitor ada 3 macam, yaitu :

1. *Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)*
2. *Plasminogen activator inhibitor 2 (PAI-2)*
3. *Plasminogen activator inhibitor 3 (PAI-3)*

Terdapat beberapa protein yang berfungsi sebagai antiplasmin, yaitu :

1. Alfa 2 antiplasmin
2. Alfa 2 makroglobulin
3. Alfa 1 antitripsin

Proses fibrinolisis dimulai dengan masuknya aktivator ke sirkulasi. Aktivator plasminogen akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin, baik plasminogen yang terikat fibrin maupun plasminogen bebas. Plasmin terikat fibrin akan menghancurkan fibrin menjadi *fibrin degradation product* (FDP). Plasmin bebas akan dinetralkan oleh antiplasmin, jika antiplasmin tidak cukup maka plasmin bebas dapat menghancurkan fibrinogen dan protein lain seperti F V, F VIII, hormon, dan komplemen. Jika yang dihancurkan oleh

plasmin adalah *cross-linked fibrin* maka akan dihasilkan D dimer, tetapi pada penghancuran fibrinogen tidak dihasilkan D dimer, jadi D dimer dapat membedakan fibrinolisis dengan fibrinogenolisis (Rahajuningsih, 2009)

### **3. HUBUNGAN ANTARA MPV DENGAN STROKE ISKEMIK AKUT**

Stroke infark akut disebabkan karena penyumbatan atau oklusi pada arteri serebral yang diakibatkan oleh trombus yang berasal dari adanya hiperagregasi trombosit (Gubitz, 2000).

Stroke termasuk bagian dari *cerebro vascular disease* (CVD) yang merupakan segala bentuk gangguan peredaran darah mengenai otak atau segala gangguan otak akibat proses patologik pembuluh darah. CVD meliputi *unstable angina* (UA), infark miokard, penyakit arteri perifer (PAD), stroke iskemik, TIA (*Transient Ischaemic Attack*) (Price, 2006).

Penyebab pokok terjadinya gangguan aliran darah otak yang menyebabkan stroke infark akut adalah oklusi trombus atau emboli. Sumbatan terjadi karena adanya ruptur plak dari lesi atherosklerosis yang menginduksi terjadinya agregasi trombosit serta pembentukan trombus (Caplan, 2009).

Agregasi trombosit merupakan salah satu tahap penting dalam hemostasis. Hemostasis merupakan salah satu sistem tubuh yang mengatur agar darah tetap cair dan berperan menghentikan perdarahan. Mekanisme hemostasis dipengaruhi oleh 4 faktor yaitu trombosit, pembuluh darah,

faktor pembekuan darah dan sistem fibrinolitik (Prince, 2006).

Fungsi trombosit/*platelet* dapat berperan untuk menghentikan perdarahan dengan menyumbat luka atau membentuk sumbat trombosit. Trombosis adalah formasi jendalan darah (*blood clot*) didalam sirkulasi yang membentuk sumbatan pembuluh darah. Trombosis merupakan deposit intravaskuler yang tersusun atas fibrin dan elemen yang terbentuk dari darah. Pembentukan sumbat trombosit terjadi melalui beberapa tahap yaitu adhesi trombosit, agregasi trombosit, dan reaksi pelepasan. Sumbat trombosit yang terjadi dapat menyempitkan luka untuk menghentikan perdarahan (Rahajuningsih, 2009).

Sumbat trombosit yang terjadi terus menerus saat terjadi kerusakan endotel menginduksi pembentukan agregat trombosit berikutnya. Pembentukan agregat trombosit yang berlebihan disebut hiperagregasi trombosit. Penyempitan dan oklusi dapat menimbulkan masalah, misal terjadi pada arteri serebral yang dapat mengakibatkan stroke infark akut. Hal ini berhubungan dengan hiperagregasi trombosit yang berperan dalam terjadinya oklusi (Gubitz, 2000).

Platelet telah diketahui memiliki peranan pada patogenesis komplikasi aterosklerosis dan pembentukan thrombus. Greisenegger et al. (2004), berpendapat terjadi peningkatan rata ratavolume trombosit (*Mean Platelet Volume* (MPV) pada pasien infark miokard akut dan iskemik serebral akut. Peningkatan MPV tersebut berhubungan dengan prognosis yang buruk pada stroke iskemik akut. Simpulan dari penelitian ini



merekomendasikan marker dari cerminan fungsi dan aktivitas trombosit meliputi MPV, pelepasan *tromboxane A2*, *platelet factor 4*,  $\beta$  *thrombomodulin* serta agregasi trombosit (Greisenegger *et al.*, 2004).

Philip *et al.*, (2004), melakukan penelitian dan mendapatkan kesimpulan bahwa MPV adalah prediktor independen resiko stroke antara individu dengan riwayat stroke atau TIA (Transient Ischaemic Attack). Pengukuran MPV dapat menambah informasi prognostik yang berguna bagi dokter dalam menangani pasien dengan riwayat serebrovaskuler (Philip *et al.*, 2004).

Penelitian oleh Ghorbani *et al.*, (2013), bertujuan untuk menentukan apakah ada hubungan antara MPV dan tingkat keparahan stroke iskemik akut serta untuk mengetahui keefektifan MPV dalam membedakan stroke iskemik yang berat dan yang ringan. Pada penelitian tersebut didapatkan kesimpulan bahwa MPV berhubungan dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dan memiliki keefektifan yang tinggi untuk membedakan stroke iskemik yang berat dan ringan (Ghorbani *et al.*, 2013).

Begitu pula dengan penelitian oleh Arianogulu *et al.*, (2013), didapatkan fakta bahwa ada hubungan antara MPV dan CRP pada pasien stroke, MPV dan CRP lebih tinggi pada pasien stroke iskemik yang meninggal dibandingkan pada pasien yang selamat dimana MPV dan CRP ini mungkin merupakan indikasi tanda kematian pada pasien stroke (Arianogulu *et al.*, 2013).

#### 4. TINGKAT KEPARAHAN STROKE DAN INSTRUMEN

*National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) adalah pemeriksaan defisit neurologis yang dialami oleh pasien stroke. Selain itu NIHSS juga digunakan untuk menentukan penanganan stroke selanjutnya yang tepat dan memperkirakan kesembuhan pasien (NSA, 2009)

Keuntungan pemeriksaan NIHSS mudah dan dapat dilakukan dengan cepat menilai defisit neurologis. Pemeriksaan ini rata – rata memerlukan waktu sekitar 5 menit, sedangkan kelemahannya tidak dapat digunakan untuk menila gangguan pada sirkulasi posterior. (Wahjoepramono, 2005)

Pengukuran *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) untuk menilai *impairment* terdiri dari 14 item pertanyaan (tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, *gaze palsy*, pemeriksaan lapangan pandang, fasial palsy, motorik, ataksia, sensori, bahasa disartria, dan ekstensi/*inattention*). Skala ini telah banyak digunakan pada penelitian-penelitian dalam terapi stroke akut dan merupakan pemeriksaan standar dalam penelitian klinis. Nilai skor NIHSS saat pasien mengalami stroke akan dapat digunakan sebagai prediksi perawatan pada saat setelah masa akut, dimana setiap peningkatan 1 poin skor secara signifikan akan menambah lama rawatan di rumah sakit. Ada 3 rentang skor NIHSS yang secara signifikan berhubungan dengan keluaran klinis dan tingkat keparahan stroke saat masuk, yaitu skor < 5 (ringan) pasien dapat keluar dari rumah sakit,

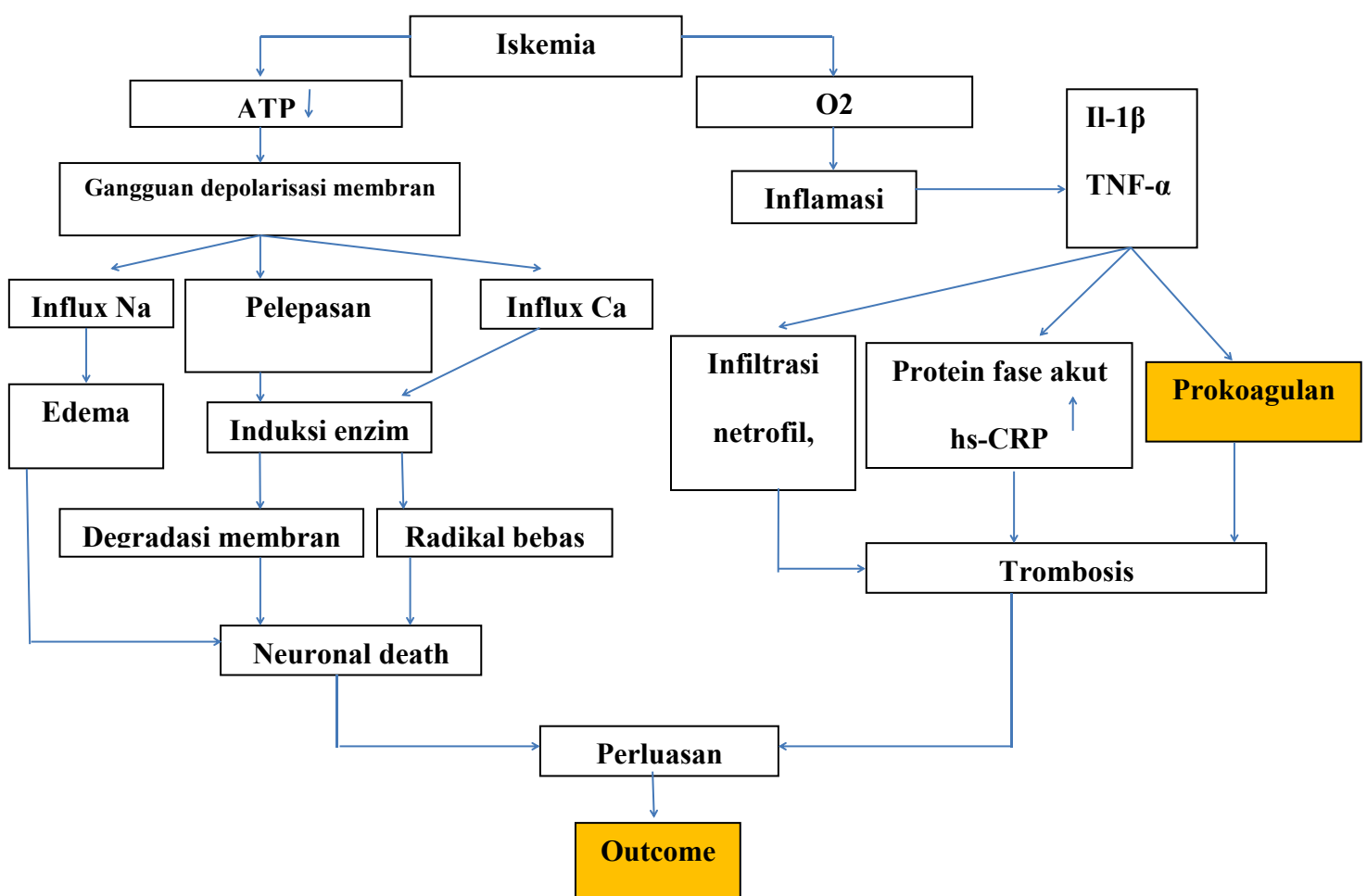
skor 6-14 (sedang) pasien memerlukan rehabilitasi dan > 14 (berat) akan memerlukan fasilitas perawatan yang lama (Rundeket *et al.*, 2000; Schlegel *et al.*, 2003)

## B. PENELITIAN YANG RELEVAN

No	Judul	Deskripsi Penelitian	Hasil
1	<i>Is elevated Mean Platelet Volume Associated With a Worse Outcome in Patient With Acute Ischemic Cerebrovascular Events</i> (S. Greisenegger <i>et al.</i> , 2004)	Meneliti tentang hubungan antara mean platelet volume pada pasien stroke iskemik fase akut dengan hasil outcome menggunakan modified rankin scale setelah 1 minggu	Terdapat hubungan positif antara kadar MPV yang meningkat dengan outcome fungsional yang buruk setelah stroke iskemik fase akut
2	<i>The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients</i> (A. Arıkanoglu <i>et al.</i> , 2013)	Meneliti tentang hubungan antara mean platelet volume dan C-reactive protein dengan angka mortalitas pada pasien stroke iskemik akut	Terdapat hubungan antara kadar MPV dan CRP yang meningkat pada pasien stroke iskemik akut yang meninggal dibandingkan yang hidup
3	<i>The relationship between mean platelet volume and severity of acute ischemic brain stroke</i> (Farahnaz	Meneliti tentang hubungan antara mean platelet volume dengan perburukan klinis pada pasien stroke iskemik	Terdapat hubungan antara kadar MPV yang meningkat dengan perburukan klinis pada pasien stroke iskemik

	Ghahremanfard <i>et al.</i> , 2013)		
4	<i>Hubungan mean platelet volume (MPV) dan C-reaktif protein (CRP) dengan mortalitas 14 hari pada pasien stroke iskemik akut</i> (Ansari I, 2014)	Meneliti hubungan antara MPV, hitung trombosit dan CRP pada mortalitas pasien stroke iskemik akut	Nilai MPV dan CRP pada pasien stroke iskemik akut mempunyai hubungan dengan tingkat mortalitas sehingga bisa digunakan untuk menentukan prognosis

### C. KERANGKA PIKIR



**Keterangan :**

 → Variabel yang diteliti

**Keterangan alur kerangka teori :**

Pada serangan stroke iskemik akut, leukosit teraktivasi menyebabkan inflamasi. Respon inflamasi yang timbul segera setelah stroke iskemik juga melibatkan berbagai sitokin utamanya sitokin pro-inflamatorik seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 dan juga IL-8 (Konstulas, 1998 *cit.* Suroto, 2012; Del Zoppo, 2000 *cit.* Suroto, 2012). Mikroglia merupakan makrofag serebral yang merupakan sumber sitokin yang utama di serebral. Dengan adanya stressor iskemia, mikroglia mengalami stress dan meningkatkan pengeluaran sitokin IL-1 $\alpha$  dan TNF- $\alpha$  dan mungkin juga IL-6. Selanjutnya sitokin anti-inflamasi akan menekan ekspresi IL-8, sedangkan sitokin pro-inflamasi akan memicu ekspresi IL-8 oleh mikroglia, yang mempunyai kerja sebagai kemoatraktan terhadap neutrofil (Suroto, 2000).

Inflamasi seluler dimulai dengan adanya iskemia pada endotel mikrovaskuler. Neutrofil merupakan partisipan awal dari respon mikrovaskuler serebral pada iskemia serebral fokal, yang dengan cepat memasuki jaringan otak di daerah iskemik, diikuti oleh invasi monosit. Hampir semua sel dalam dan neuron dapat menghasilkan IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  memicu pengeluaran ICAM-1 dan E-selectin yang nantinya akan menyebabkan disfungsi endotel. (Del Zoppo, 2002 *cit.* Suroto, 2012). Efek dari leukosit dalam patogenesis kerusakan iskemik serebral dengan: (a). penurunan aliran darah sengan plugging atau pelepasan

mediator vasokonstriktif seperti endothelin dan (b). eksaserbasi kerusakan *blood brain barrier* (BBB) atau parenkim melalui pelepasan enzim hidrolitik, produksi oksigen radikal serta lipid peroksidase (Yamasaki, 1997 *cit.* Suroto, 2012).

Mean Platelet Volume merupakan cerminan dari ukuran platelet dan berkorelasi dengan fungsi dan aktivasi trombosit. Nilai MPV yang tinggi menunjukkan peningkatan aktivitas trombosit dan didapatkan meningkat sebelum terjadinya infark miokard akut. Platelet besar lebih aktif dan mengandung bahan yang lebih bersifat trombognik, dan lebih mungkin untuk terjadi agregasi dibandingkan dengan platelet yang lebih kecil (Berger *et al.*, 2010). Peningkatan MPV memicu peningkatan sekresi agen protrombotik. Efisiensi sel-sel hemostatik yang beredar secara langsung tergantung pada beberapa faktor vasoaktif dan agen protrombotik termasuk tromboksan A<sub>2</sub>, serotonin dan  $\beta$  tromboglobulin yang dikeluarkan dari butiran platelet. Pada kenyataannya, volume platelet dikaitkan dengan waktu perdarahan yang lebih pendek, dan volume platelet rata-rata (MPV) telah dianggap sebagai penentu untuk tingkat aktivitas platelet (Ghahremanfard, 2013).

Pada proses iskemia, masuknya Ca ke dalam neuron dapat mengaktivasi enzim inti (*nuclear enzymes*) menyebabkan kematian sel (*neuronal death*), pelepasan asam arakhidonat yang nantinya akan menghasilkan pembentukan ROS, iNOS berlebihan yang mengakibatkan sitotoksik, serta degradasi adenosine dan kebocoran ETC pada mitokondria, dimana hal tersebut juga meningkatkan produksi ROS. Ion Ca yang *influx* diambil oleh mitokondria akan mengaktifkan lebih banyak *influx* Ca, dilain pihak merangsang produksi *mitochondrial mediated*

ROS menyebabkan toksisitas kalsium mengakibatkan terjadinya nekrosis sel. Selain itu, proses *downstream* yang diaktifkan ion Ca meliputi NO dan ROS mengakibatkan disfungsi serta kerusakan mitokondria, *abberant cell signaling*, aktivasi protease yang bersifat proteolitik, penekanan perbaikan sel serta inflamasi dan perubahan ekspresi gen. Aktivasi *protease cystein* dari famili kaspase mengakibatkan apoptosis (Suroto, 2012).

Dari pernyataan diatas, kami sebagai peneliti menilai hubungan kadar *Mean Platelet Volume* dengan outcome pada pasien stroke iskemik fase akut, dengan alat ukur NIHSS.

#### **D. HIPOTESIS**

Terdapat hubungan antara kadar *Mean Platelet Volume* dengan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik fase akut

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. DESAIN PENELITIAN**

Penelitian ini dengan pendekatan kuantitatif analitik observasional *cohort perspective*

#### **B. WAKTU DAN LOKASI PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan di rawat inap bagian saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta dari bulan April-Juni 2017.

#### **C. POPULASI PENELITIAN**

Populasi aktual pada penelitian ini adalah pasien stroke iskemik fase akut di rawat inap bagian saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta..

#### **D. SUBYEK PENELITIAN**

Subjek diambil dari pasien stroke iskemik fase akut yang dirawat di bangsal saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Teknik sampling yang dipakai adalah *purposive sampling*, dengan dilakukan pemilihan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

##### 1. Kriteria inklusi :

- a. Pasien stroke iskemik fase akut, onset < 72 jam
- b. Laki-laki dan wanita umur 19 - 75 tahun
- c. Bersedia mengikuti penelitian ini

##### 2. Kriteria eksklusi

- a. Stroke hemoragik



- b. Stroke berulang
- c. Pasien tidak sadar (GCS < 15)
- d. Stroke dengan perbaikan neurologis < 24 jam
- e. Pasien dengan febris (suhu > 37,5 °C) dalam 7 hari terakhir
- f. Pasien dengan keganasan
- g. Pasien dengan penyakit kulit (skleroderma, eritema nodosum)
- h. Pasien dengan autoimun (leukemia, *Systemic Lupus Eritematosus*)
- i. Pasien memiliki riwayat atau sedang menderita penyakit hepar
- j. Pasien dengan penyakit gagal ginjal, hemodialisa
- k. Pasien post tindakan operatif
- l. Pasien fraktur tulang, luka bakar
- m. Pasien dalam kondisi infeksi atau inflamasi, ditandai dengan kadar leukosit total > 11.10<sup>3</sup> uL

**E. BESAR SAMPEL** (Dahlan, 2013)

$$N = \left\{ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5\ln((1+r)/(1-r))} \right\}^2$$

$$N = \left\{ \frac{(1,64 + 1,28)}{0,5\ln((1+0,4)/(1-0,4))} \right\}^2$$

$$N = 50,51 \text{ (dibulatkan menjadi 51)}$$

Besar sampel masing-masing kelompok 51 sampel

Kesalahan tipe I yang ditetapkan sebesar 5%, sehingga  $Z\alpha = 1,64$

Kesalahan tipe II yang ditetapkan 20%, sehingga  $Z\beta = 1,28$

Korelasi minimal yang dianggap bermakna ( $r$ ) ditetapkan 0,4

## F. IDENTIFIKAS VARIABEL

1. Variabel bebas : *Kadar Mean Platelet Volume (MPV)*
2. Variabel tergantung : Pemeriksaan NIHSS

## G. DEFINISI OPERASIONAL

### 1. Stroke iskemik pada fase akut < 7 hari(Misbach, 1999)

Gangguan peredaran darah otak yang timbul secara mendadak atau secara cepat, timbul gejala dan tanda yang sesuai dengan daerah fokal di otak yang terganggu. Dibuktikan dengan adanya gambaran hipodens pada CT Scan kepala polos (Misbach dan Soertidewi, 2011). CT Scan kepala polos diambil saat rawat inap hari pertama.

Alat ukur : CT Scan

Satuan : Iskemik / pendarahan

Skala : Nominal

Ya, bila gambaran CT scan iskemik

Tidak, bila gambaran CT scan pendarahan

### 2. *Mean Platelet Volume (MPV)*

MPV merupakan penanda fungsi trombosit dan berhubungan dengan penunjuk aktivitas trombosit yang meliputi agregasi dan pelepasan tromboksan A<sub>2</sub>, platelet factor 4, dan  $\beta$  tromboglobulin. Ukuran trombosit ditentukan pada waktu pembentukan dan kerusakan trombosit yang meningkat. Trombosit yang besar mempunyai butiran padat lebih banyak dan lebih kuat daripada yang kecil dan lebih bersifat trombogenik (Sedky *et al.*, 2014)

Kadar MPV diambil dari serum darah vena

Teknik pengukuran : Mindray 5800 Haematology Analyzer

Satuan : fl (femtoliter).

Skala : Kategorik

Nilai  $< 8,7$  fl: rendah

$\geq 8,7$  fl: tinggi

### 3. Derajat keparahan stroke dengan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS)

Untuk menilai derajat keparahan stroke yang terdiri dari 12 item pertanyaan (tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, *gaze palsy*, pemeriksaan lapangan pandang, *facial palsy*, motorik, ataksia, sensori, bahasa disartria, dan ekstensi/*inattention*)(Rundeket *al.* 2000 ; Schlegel *et al.* 2003).

Pemeriksaan NIHSS dilakukan pada waktu pasien datang (stroke iskemik fase akut onset  $< 72$  jam) dan ketika pasien pulang (hari ke 7)

Instrumen : Kuesionier dan pemeriksaan neurologis

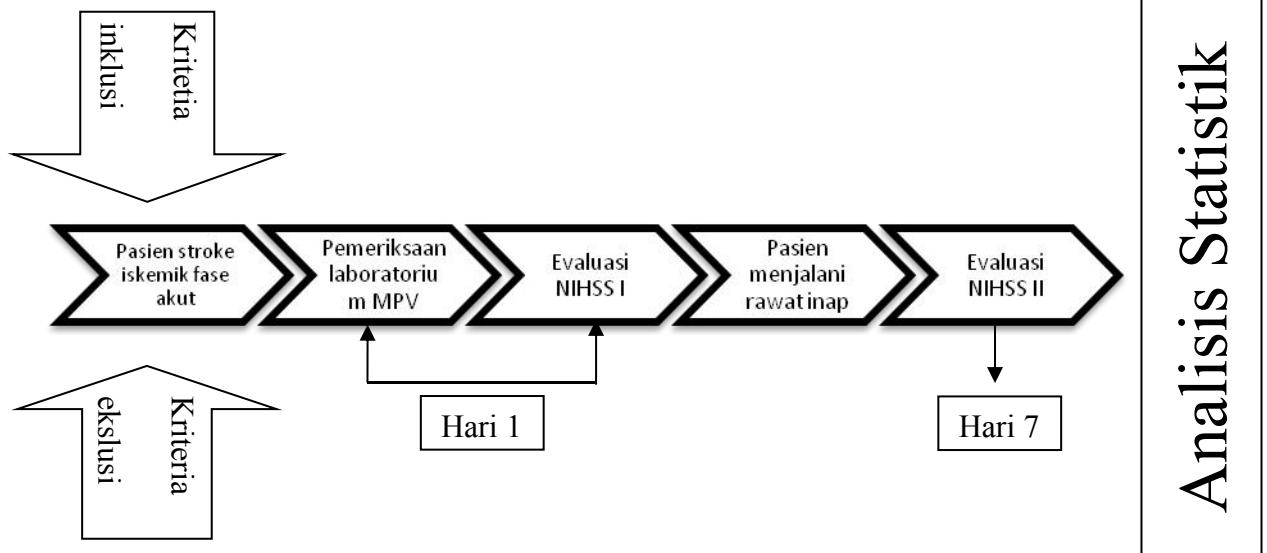
Skala : kategorik

Skor  $< 5$  = (ringan)

5-15 = (sedang)

$> 15$  = (berat)

## H. ALUR PENELITIAN



Keterangan : Alur penelitian hubungan kadar serum *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan derajat keparahan pada pasien stroke iskemik fase akut di RSUD Dr. Moewardi Surakarta

## I. PROSEDUR PENELITIAN

Pencarian subyek dilakukan di bangsal rawat inap bagian saraf RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi, diberikan penjelasan dan diminta persetujuan mengikuti penelitian dan mengisi informed *consent*. Dilakukan anamnesis dan menjawab kuesioner yang telah disediakan, pemeriksaan neurologis, serta pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan CT Scan kepala dilakukan di bagian radiologi dan hasil dibaca oleh radiolog. Pemeriksaan MPV dilakukan satu kali pada waktu onset stroke iskemik fase akut

kemudian diperiksa di laboratorium patologi klinik dan hasilnya dibaca oleh dokter spesialis patologi klinik RSDM Surakarta. Pemeriksaan NIHSS dilakukan pada semua pasien stroke iskemik pada saat awal datang ke RS dan akhir saat pulang dari RS.

#### **J. ANALISIS DATA**

Data yang diperoleh, ditabulasi dan dianalisa untuk mengetahui hubungan kadar *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan derajat keparahan stroke iskemik fase akut dengan *Chi Square* dan *Odds ratio* dengan tingkat kepercayaan 95%. Perbedaan yang signifikan bila  $p < 0.05$ . Untuk menilai kekuatan hubungan (*Odds ratio*) digunakan analisa regresi logistik. Semua analisa statistik menggunakan SPSS versi 22.

**K. JADWAL PENELITIAN**

Kegiatan	Waktu							
	Nov	Des	Jan	Feb	Mar	April	Mei	Juni
	2016	2016	2017	2017	2017	2017	2017	2017
Penelusuran kepustakaan								
Penyusunan naskah								
Pengajuan usulan penelitian								
Pelaksanaan penelitian								
Pengolahan data								
Penyusunan laporan penelitian								
Presentasi								

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian yang dilakukan di rawat inap bagian Saraf RSUD Dr Moewardi Surakarta pada bulan April-Juni 2017 didapatkan 58 subyek penelitian yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi

#### A. Hasil Penelitian

**Tabel 4.1** Karakteristik Demografik dan Laboratorium

Karakteristik	MPV		<i>P</i>
	Rendah	Tinggi	
	(< 8,7 fl)	(≥ 8,7 fl)	
Umur	57,13±10.32	61,57±9,96	0,869
Jenis Kelamin			
Laki-laki	39,5 %	60,5%	
Perempuan	40,0 %	60,0 %	0,969
GDS			0,245
GDP			0,543
GD2j pp			0,412
Hba1C			0,215
Asam Urat			0,837
Chol.tot			0,394
LDL			0,964
HDL			0,935
TG			0,665

**Tabel 4.1** Menunjukkan hasil gambaran karakteristik demografi yang diperoleh pada penelitian ini pada kelompok MPV rendah dan kelompok MPV tinggi berdasarkan umur dan jenis kelamin. Dari data demografi umur didapatkan pada nilai MPV rendah sebanyak 23 pasien dan tinggi 35 orang dengan mean

57,13±10,32. sedangkan pada hasil perhitungan secara statistik uji *Chi Square* dan uji t tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p = 0,869 > 0,05$ . Pada jenis kelamin didapatkan perempuan lebih banyak pada nilai MPV rendah sedangkan pada MPV tinggi prosentasinya hampir sama, sedangkan pada hasil perhitungan secara statistika uji Chi Square dan uji t tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p = 0,969 > 0,05$ . Hal ini menunjukkan bahwa secara demografi data umur dan jenis kelamin sampel adalah homogen atau mempunyai penyebaran data yang sama.

Pada data laboratorium untuk data GDS, GDP, GD 2jpp, HbA1C, Asam Urat, Chol.tot, LDL, HDL dan TG mempunyai  $P > 0,5$ , yang berarti data atau varian mempunyai penyebaran yang sama (homogen).

**Tabel 4.2** Uji Chi Square antara MPV dan NIHSS

Variabel	MPV		OR	CI 95%		p	
	Rendah ( $<8,7$ fl)	Tinggi ( $\geq 8,7$ fl)		Batas bawah	Batas atas		
NIHSS	Ringan ( $<4$ )	13(72,5% )	30(75,0% )	7,80	0,23	5,57	0,001
	Sedang /berat ( $\geq 4$ )	10(25,0% )	35(60,3% )				

**Tabel 4.2** Menjelaskan bahwa pasien dengan nilai MPV rendah dengan skor NIHSS baik mempunyai jumlah sebanyak 13 dengan prosentase 72,5% sedangkan nilai MPV rendah dan skor NIHSS sedang/berat sebanyak 10 dengan prosentase 25%. Pada grup dengan nilai MPV tinggi dan skor NIHSS sedang/berat sebanyak 30 dengan prosentase 75%, akan tetapi pada nilai MPV tinggi dan skor NIHSS



sedang/berat didapatkan sejumlah 35 dengan prosentasi 60,3%. Dari Odd's rasio didapatkan nilai 7,8 yang artinya bahwa pasien yang mempunyai nilai MPV tinggi mempunyai kemungkinan untuk mendapatkan skor NIHSS sedang/berat 7 kali lebih besar dibanding nilai MPV rendah dengan skor NIHSS ringan. Didapatkan nilai  $p = 0,001 < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna dengan rentang kepercayaan 95% antara 0,23-5,57.

## **B. Pembahasan**

Saat ini hubungan antara nilai MPV dengan kejadian thrombosis dan inflamasi menjadi hal yang sangat menarik beberapa dekade ini dan beberapa penelitian telah melaporkan nilai MPV tinggi yang signifikan pada pasien dengan stroke trombotik pada fase akut (Basim A. Abd, 2014). Peningkatan MPV menunjukkan indikator dari fungsi platelet dan prediktor yang independen dari penyakit arteri koroner, beratnya penyakit arteri koroner, besarnya volume infark pada pasien stroke dan beratnya stroke (Basim A. Abd, 2014).

MPV dapat digunakan untuk menunjukkan perubahan level stimulasi platelet dan fungsinya dan sangat penting untuk menilai dari berbagai kondisi klinis. Pada gangguan vaskular, berat dan lamanya penyakit berhubungan dengan stimulasi produksi platelet dan disini MPV mempunyai peran yang besar dalam mendeteksi dan memonitor gangguan ini (Ghahremanfard et al, 2013). Peningkatan nilai MPV menunjukkan hubungan dengan meningkatnya reaktivitas dari platelet dan agregasi dan dapat menjadi factor yang penting dalam hemostasis (Ghahremanfard et al, 2013). Beberapa penelitian yang mengukur volume platelet pada stroke iskemik akut menunjukkan hasil yang inkonsisten, dan juga

peningkatan agregasi platelet pada stroke fase akut masih diperdebatkan. Penelitian terbaru meneliti tentang fungsi MPV sebagai prediktor berat dan lamanya stroke iskemik fase akut dari yang ringan (Ghahremanfard et al, 2013).

Pada penelitian Butterworth dan Bath menunjukkan peningkatan ukuran platelet pada pasien stroke dengan *outcome* jelek setelah 3 bulan dimana pada 2 penelitian sebelumnya tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara MPV dan *outcome* stroke, hal ini mungkin dikarenakan perbedaan jumlah sampel pasien dan metode pengukuran untuk *outcome* pasien (Greisenegger et al, 2004). Penelitian lain mengatakan bahwa peningkatan MPV dan reaktivitas platelet merupakan marker yang sederhana untuk mengetahui beratnya stroke pada fase akut. Pada penelitian Greisenegger dkk di Vienna Stroke Registry, hanya pasien stroke yang datang ke pusat kesehatan maksimum 72 jam setelah onset gejala yang dijadikan sampel penelitian, dan hanya nilai MPV yang diukur saat masuk ke ruang emergensi yang dipakai, dan untuk umur rerata platelet sekitar 8 hari dimana hal ini menunjukkan bahwa ukuran platelet pada saat pengukuran dipengaruhi oleh kejadian vaskular akut (Greisenegger et al, 2004).

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna antara pasien dengan nilai MPV yang tinggi dengan skor NIHSS sedang/berat dengan kemungkinan 7 kali lebih besar dibanding pasien dengan kadar MPV rendah dengan skor NIHSS ringan artinya bahwa terdapat hubungan antara kenaikan nilai MPV dengan derajat keparahan stroke dan bahwa MPV dapat digunakan sebagai prediktor untuk memprediksi derajat keparahan pasien stroke iskemik fase akut. Hal ini sesuai dengan hasil dari penelitian Ghahremanfard et al dimana pada

penelitiannya mengukur kadar MPV dalam 24 jam pertama setelah onset serangan stroke terdapat hubungan yang kuat dengan tingkat keparahan penyakit dan efektif membedakannya dengan tingkat keparahan yang berat dari yang ringan. Peningkatan MPV berhubungan dengan jeleknya *outcome* pasien yang mengalami serangan stroke iskemik fase akut. Pada penelitian yang lain oleh Basim A. Abd yang mengukur nilai MPV dan pengaruhnya terhadap tingkat keparahan penyakit pada stroke iskemik akut, pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa MPV merupakan faktor resiko yang kuat dan independen terhadap kejadian stroke iskemik akut dan nilai MPV yang tinggi berhubungan dengan beratnya tingkat keparahan penyakit (Basim A. Abd, 2014). Pasien dengan nilai MPV yang tinggi mempunyai kemungkinan 7 kali lebih besar untuk mendapatkan nilai skor NIHSS yang tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ghahremanfard et al yang meneliti 100 pasien stroke iskemik fase akut dimana didapatkan hasil pada nilai MPV yang tinggi terdapat kemungkinan 4 kali lebih besar mendapatkan nilai skor MRs > 3 yang artinya keluaran buruk atau dependen setelah menderita stroke iskemik (Ghahremanfard et al, 2013). Terdapat beberapa penjelasan tentang fluktuasi nilai MPV selama fase akut stroke iskemik, dimana berdasarkan hasil dari penelitian West Birmingham Stroke Project patofisiologi stroke iskemik melibatkan platelet dan bentuknya. Pada pasien dengan stroke iskemik fase akut mempunyai platelet yang aktif yang diakibatkan oleh peningkatan kadar soluble dan platelet P selektin, juga ukuran atau volume platelet ditentukan oleh kadar sel progenitor yang dinamakan megakariosit dan beberapa penelitian mengatakan bahwa sitokin seperti interleukin 3 atau

interleukin 6 mempengaruhi inti sel megakariosit dan dapat menyebabkan hiperreaktivitas produksi dan peningkatan ukuran atau volume dari platelet (Ghahremanfard et al, 2013).

Berdasar data demografi distribusi usia didapatkan bahwa usia rerata pada pasien dengan nilai MPV tinggi lebih tinggi atau lebih tua dibandingkan pada grup dengan nilai MPV rendah. Hal ini sesuai dengan penelitian Ghahremanfard et al dan Basim A. Abd (Ghahremanfard et al, 2013; Basim A. Abd, 2014). Menurut WHO pasien dengan nilai skor MRs tinggi mempunyai usia yang lebih tua dari yang rendah. National Stroke Association mengatakan bahwa stroke bisa terjadi pada siapapun juga tetapi setelah usia 55 tahun maka resiko terjadinya stroke akan meningkat dua kali lipat setiap dekadenya (Basim A. Abd, 2014)

Untuk distribusi jenis kelamin atau gender dan data hasil laboratorium yang lain tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara pasien dengan nilai MPV rendah maupun tinggi, hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah sampel pasien yang sedikit atau adanya faktor genetik dan lingkungan. Hal ini tidak sesuai dengan hasil dari penelitian yang hamper sama yang dilakukan oleh Cho et al dimana pada nilai MPV tinggi pada pasien stroke fase akut lebih banyak pada pasien perempuan dibandingkan dengan laki laki dan juga dari penelitian Salihovic et al yang menunjukkan pasien stroke iskemik akut lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki laki. Penelitian dari Ghahremanfard et al melaporkan bahwa pasien dengan nilai skor MRs yang tinggi dan nilai MPV yang tinggi tidak hanya berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien stroke iskemik akut tetapi juga mempunyai prevalensi untuk

terjadinya kardiovaskuler yang lebih tinggi (Basim A. Abd, 2014).

Platelet memainkan peranan yang penting dalam pathogenesis terjadinya komplikasi aterosklerosis, memainkan peranan dalam terjadinya formasi thrombus atau perlengketan setelah pecahnya plak. MPV merupakan marker fungsi platelet misalkan besarnya ukuran platelet yang mengandung granula yang lebih banyak dan menghasilkan tromboksan A<sub>2</sub>. Peningkatan MPV berhubungan dengan peningkatan agregasi terhadap ADP dan kolagen (Greisenegger et al, 2004). Platelet mempunyai ukuran kecil (diameter 1-4 um) discoid, non nucleated structures, terbentuk dari fragmentasi megakariosit. Platelet disamping aktif pada saat fase akut juga dipengaruhi oleh kesehatan pasien dan status nutrisi. Sekitar 60% platelet berukuran kecil, berbentuk cekung dimana mengandung 10-35% platelet sferis. Bentuk dan ukuran platelet mempunyai kegunaan yang penting untuk menginterpretasi fungsi ekspresi dan pengukuran ukuran atau volume dari platelet. Ukuran platelet merupakan marker dari fungsi platelet yang berpengaruh terhadap fungsi fisiologis hemostasis yang penting. Platelet yang besar secara metabolic lebih reaktif dan memproduksi lebih banyak proprotrombin factor dan lebih mudah beragregasi, selain itu juga mengandung granula yang lebih banyak dan mengeluarkan lebih banyak serotonin dan beta tromboglobulin dibandingkan dengan platelet ukuran kecil (greisenegger et al, 2004). Peningkatan nilai MPV diketahui merupakan factor resiko independen terjadinya infark miokard akut pada pasien dengan penyakit jantung koroner dan kejadian kematian setelah serangan jantung, lebih lanjut peningkatan ukuran atau volume platelet dilaporkan meningkat pada pasien dengan resiko kardiovaskuler seperti diabetes,

hiperkolestolemia, meroko dan stenosis arteri renalis. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan peningkatan nilai MPV pada pasien dengan stroke iskemik akut dibandingkan control (Greinsenegger et al, 2014).

Keunggulan penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama di FK UNS/RSUD Dr. Moewardi yang mempelajari hubungan peningkatan kadar MPV dengan derajat keparahan stroke (dinilai dengan NIHSS) yang dinilai saat keluar atau pulang dari RS pada fase akut stroke iskemik.

Kelemahan penelitian ini antara lain faktor resiko kardiovaskuler lainnya tidak di analisa oleh penulis, riwayat penyakit kardiovaskuler sebelumnya juga tidak di analisa penulis, tidak menggunakan grup kontrol sebagai pembandingan dan jumlah sampel yang masih sedikit. Sebagai tambahan peneliti sudah menganalisa beberapa faktor resiko kardiovaskuler seperti profil lipid dan kadar gula darah. Namun kemungkinan masih terdapat banyak faktor lain yang kurang dibahas pada penelitian ini, dimana hal tersebut memberi pengaruh pada derajat keparahan stroke iskemik fase akut.

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Penelitian ini mencakup 58 subyek penelitian. Hasil analisis bivariat menunjukkan hubungan signifikan antara kadar MPV yang tinggi dengan nilai skor NIHSS sedang/berat untuk menilai derajat keparahan stroke iskemik fase akut dengan nilai  $p = 0,001$ . Dari pengukuran Odds rasio didapatkan pada nilai MPV yang tinggi mempunyai resiko 7 kali lipat untuk mendapatkan skor NIHSS sedang/berat yang berarti semakin buruknya *outcome* atau hasil keluaran klinis pasien stroke yang mempunyai nilai MPV tinggi saat serangan akut stroke iskemik. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar nilai MPV dengan derajat keparahan stroke yang secara statistik bermakna dimana MPV dapat menjadi prediktor yang baik untuk memprediksi derajat keparahan pada pasien stroke iskemik fase akut.

#### B. Saran

Penelitian lanjutan mendatang dengan metode kasus Kontrol atau kohort perpektif yang lebih lama dengan populasi yang lebih banyak dan dilakukan juga pemeriksaan parameter yang lain untuk menilai derajat keparahan stroke untuk menilai kadar MPV sebagai prediktor derajat keparahan stroke maupun sebagai prediktor kejadian serebrovaskuler dimasa mendatang.

## DAFTAR PUSTAKA

- A Arikanoglu, Y Yucel, A Acar, MU Cevik, E Akil, S Varol, F Unan, N Tasdemir. 2013. The relationship of the mean platelet volume and C-reactive protein levels with mortality in ischemic stroke patients, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 17:1774-1777.
- Adams H.P, del Zoppo G, Albert M.J et al. *Guideline for early management of adult with ischemic stroke*. A guideline from the american heart association/american stroke association stroke council, cardiovascular radiology and intervention council and atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups. *Circulation*. 2007.
- American Heart Association, World Stroke Organization. 2011.1<sup>st</sup>Global Conference on Healthy Lifestyles and Noncommunicable Diseases Control: *The International Agenda for Stroke*.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2008. *Riset Kesehatan Dasar 2007*. Depkes Republik Indonesia.
- Barone, FC, Tuma, RF, Legos, JL, Erhardt, JA. And Parsons, AA. 2002. *Brain Inflammation, Cytokines, and p38 MAP Kinase Signaling in Stroke*. In Lin, RCS. *New Concepts in Cerebral Ischemic*. CRC Press, p 201-244.
- Basim A. Abd, 2014. Mean Platelet Volume And It's Influence on The Severity of Acute Ischemic Stroke. *Medical Journal of Babylon-Vol. 11-No. 3-2014*
- Berger JS, Eraso L, Xie D, sha D, Mohler E. 2010. *Mean pletelet volume and prevalence of peripheral artery, the national health and nutrition examination survey*. *Atherosclerosis*.Elsevier. 213(2): pp 586 – 91.
- Bill, O., Zufferey, P., Faouz, M., dan Michel, P. 2012. Severe stroke: patient profile and predictors of favorable Outcome International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11: 92-99.
- Boone, M., Chillon, J.M., Garcia, P.Y., Canaple, S., Lamy, C., Godefroy, O., Bugnicourt, J.M. 2012. NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes. *Therapeutics and Clinical risk management*, 8:87-93.
- Caplan L.R. 2009. *Stroke a clinical approach*. 4th edition. Saunders Elsevier. USA
- Cherian P, Hankey GJ, Eikeilboom JW, Thom J, Baker RI, McQuillan A, Staton J,



- Yi Q. 2003. Endothelial and Platelet Activation in Acute Ischemic Stroke and Its Etiological Subtype. *Stroke*, 34(9):2132-7.
- Connor, JA and Shuttleworth, CWR. 2002. Intracellular Ca<sup>2+</sup> signal Underlying Rapid and Delayed Excitotoxicity in Mature CNS in Risk. CSL. *New concepts in Cerebral Ischemic*. CRC Press. Boca Raton, London, New York, Washington.
- Dahlan, MS. 2013. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel*. Salemba Medika Press
- Departemen Kesehatan. *Profil Kesehatan Jawa Tengah*. [http://www.depkes.go.id/downloads/PROFIL\\_KES\\_PROVINSI\\_2012/13\\_Profil\\_Kes.Prov.JawaTengah\\_2012.pdf](http://www.depkes.go.id/downloads/PROFIL_KES_PROVINSI_2012/13_Profil_Kes.Prov.JawaTengah_2012.pdf).
- Departemen Kesehatan. RISKESDAS, 2007
- Departemen Kesehatan. 2012 *Profil Kesehatan Jawa Tengah*. [http://www.depkes.go.id/downloads/PROFIL\\_KES\\_PROVINSI\\_2012/13\\_Profil\\_Kes.Prov.JawaTengah\\_2012.pdf](http://www.depkes.go.id/downloads/PROFIL_KES_PROVINSI_2012/13_Profil_Kes.Prov.JawaTengah_2012.pdf).
- Depkes RI. *Laporan nasional riset bidang kesehatan*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, 2013.
- Diener HC. 2006. Update on clopidogrel and dual anti-platelet therapy : neurology. *European Heart Journal Supplements G*; G15-G19.
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz M.A. Pathobiology of Ischemic Stroke : an Integrated View. *TINS*. Vol.22, No.9. 1999.
- Ghahremanfard, F., Asghari, N., Ghorbani, R., Samaei, A., Ghomi H., Tamadon, M. 2013. The relationship between mean platelet volume and severity of acute ischemic brain stroke. *Neurosciences*, Vol. 18(2).
- Ghorbani R. 2013. The relationship between mean platelet volume and severity of acute ischemic brain stroke. *Neuroscience (Riyadh)* 2013; vol 18 (2): 147 – 51.
- Gofir, A. 2011. *Definisi Stroke, Anatomi, Vaskularisasi Otak, dan Patofisiologi Stroke*. Dalam : *Manajemen Stroke*. Ed 2. pp. 17 - 40. Yogyakarta : Pustaka Cendekia Press
- Goldstein, D.E., Little, R.R., Lorenz, R.A., Malone, J.I., Nathan, D., and Peterson, C.M. 2004. Test of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 27: 1761-1774.
- Greiseneger S, Endler G, Hsieh K. 2004. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events?. *Stroke*; 35: 1688 – 91.
- Hache, W, Kaste, M, Bogousslavsky, J, Brainin, M, Chamorro, A, Lees, K, Leys,

- D and Toni, D. 2003. *Ischemic Stroke Prophylaxis and Treatment – European Stroke Initiative Recommendations 2003*.
- Handin. RI, 2001. *Disorders of Coagulation and Thrombosis*. In Harrison : Principles of Internal Medicine. 15 ed. McGraw Hill. Co. Inc. 6:117.
- Hankey, GJ, Less, KR. 2001. *Stroke Manajement in Practice*. Morsby International Limited. London.
- Ismail S. 2012. *Oedem Otak pada Pasien Stroke Iskemik*. FK UGM Yogyakarta.
- Kalafut, MA and Saver, JL. 2000. The Acute Stroke Patient: The First Six Hours in Cohen. SN. *Management of Ischemic Stroke*. Mc Graw Hill, Health Profesional Devision.
- Kemp, JA. And McKernan, RM. 2003. *Supl. ; 5: 1039-42*.
- Lipska.2007. Risk Factors for Acute Ischaemic Stroke in Young Adults in South India. *J Neurol Neurosurg Psychiatry; 78(9)*. Mackay, J., Mensah, G. 2004. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva: WHO.
- Lo, EH, Moskowitz, MA, Jacobs, TP. 2005. Existing radical, suicidal: how brain cell die after stroke. *Stroke; 36, 189-192*
- Martinet, W, Knaapen, MWM, De Meyer, GRY. Herman, AG, Kockx, MM. 2001. Oxidative DNA Damage and Repair in Experimental Atherosclerosis are Reserves by Dietary Lipid Lowering. *Circ. Res. 88(7): 733-1012*.
- Mattson, MP, Duan, W, Pedersen, WA. And Culmsee, C. 2001. *Neuro-degerative Disorders and Ischemic Brain Disease*. Apoptosis; 6: 69-81.
- Miscbach, J, Soertidewi, L. 2011. *Anatomi Pembuluh Darah Otak Dan Patofisiologi Stroke*. Dalam: *Stroke Aspek Diagnostik, Patofisiologi, Manajemen*. Pp: 13-34. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Indonesia. Jakarta.
- National Stroke Association.2009.*Recovery After Stroke: Reccurent Stroke*. <http://www.stroke.org/we-can-help/healthcare-professionals/improve-your-skills/tools-training-and-resources/training/nih> (5 Febuari 2015)
- Philip B, MD, FRCP, Charles Algert, MPH, Neil Chapman, MRCP, Bruce Neal, MRCP(UK), PhD. 2004. Association of mean paltelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke; 35: 622 – 6*.
- Price AS, Wilson M L. 2006. *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. Alih bahasa: dr. Brahm U. Penerbit. Jakarta: EGC. Hlm: 292 – 9.
- Rahajuningsih D S. 2009. *Patofisiologi trombosis*. Edisi ke-4. Fakultas Kedokteran Universitas Indoneia. Jakarta. Htm 34 – 45.

- Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., Furie, K., Go, A., and Greenlund, K. 2007. Heart Disease and Stroke Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*.115:69 – 171.
- Rosmiati B, Wibaa SY, Darmawaty ER. 2012. Mean platelet volume in stroke. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 19(1) : 37 – 9.
- Rost, NS, Wolf, PA, Kase, CS, Kelly-Hayes, M, Silbershatz, H, Massaro, JM. 2001. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*; 32(11):2575-9.
- Rundek, T, Mast, H. 2000. Predictors of resource use after acute hospitalization: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 55: 1180-1187. Find it on PubMed
- Saenger, AK, Christenson, RH. 2010. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. *Clinical Chemistry* 56(1):21-33
- Sandy, C., Loewen, dan Anderson, B.A. 2000. Predictors of Stroke Outcome Using Objective Measurement Scales. *The Departments of Physiotherapy (S.C.L) and Neurology*, 1 : 78-81.
- Schlegel, D, Kolb, SJ, et al. (2003). Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke* 34: 134-137.
- Schulman, SP, Fessler, HE. 2001. Management of Acute Coronary Syndrom. *Am. J Respirasi Critical Care Med*, Vol 164, P 917-922.
- Sedky, Heba Allah., El-Sakhawy, Yasmin., Tork, Hany. 2014. Value of thrombopoetin level and platelet size in patients with ischemic stroke. *Egyptian J Haematol* 40:24-29.
- Sims, NR. And Anderson, MF. 2002. Mitochondria Contribution to Tissue Damage in Stroke. *Nurochemistry International*; 40:511-26.
- Singh, V. 2004. Critical Care Assessment and Managemen of Acute Ischemic Stroke. *J Vascular Intervension Radiology* 15: S21-S27.
- Soertidewi L, Misbach, J. 2011. *Epidemologi Stroke*. Dalam :Stroke, Aspek Diagnostik, Patofisiologi dan Manajemen. pp. 1 - 11. Badan Penerbit FKUI: Jakarta
- Suroto SR, Pijoto, Sukresno Adi, Aboe Amar J, Konthen, PG. 2002. Proinflammatory cytokines versus anti-inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *4<sup>th</sup> World Stroke Congress, Melbourne*; Nov 27-30.
- Suroto. 2012. *Atherosklerosis, Trombosis, dan Stroke Iskemik*. UNS Press Publishing and Printing.

- Taylor, JM. And Crack, PJ. 2004. Impact of Oxidative Stress on Neural Survival. *Clinical and Experiment Pharmacology and Physio*; 31: 397-406.
- Thanvi, B., Treadwell, S., dan Robinson, T. 2008. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management. *Postgrad Med J*, 84: 412-417.
- Wahjoepramono, EJ. 2005. *Stroke Tata Laksana Fase Akut*. Jakarta: Dian Rakyat. Pp: 260-294
- Warlow, CP, Dennis, MS, Gijn, VJ, Hankey GJ, Sandercock, PA, Bamford, JM. 2007. *Stroke. In: a practical guide to management*. 1<sup>st</sup> edition. Blacwell Science. London.
- WHO. *World health statistic*; 2006 (disitasi 2014 September 19). Tersedia dari : <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/4/10-082370/en/>

**Lampiran 1. *Informed Consent*****JUDUL PENELITIAN :**

**“HUBUNGAN KADAR *MEAN PLATELET VOLUME* (MPV) DENGAN  
*OUTCOME* PADA PASIEN STROKE ISKEMIK FASE AKUT”**

**Persetujuan Setelah Penjelasan**  
**(INFORMED CONSENT)**

---

Bapak/Ibu/Sdr. Yth.,

Anda terpilih sebagai responden penelitian yang menghubungkan kadar *mean platelet volume* (MPV) dengan outcome pada pasien stroke iskemik fase akut. Apabila Bapak/Ibu/Saudara setuju sebagai peserta penelitian ini, maka tindakan yang akan Bapak/Ibu/Saudara alami :

- Dilakukan anamnesis, pemeriksaan dan wawancara

Penelitian ini akan membutuhkan waktu tidak kurang dari 10 menit. Keuntungan Bapak/Ibu/saudara ikut dalam penelitian ini adalah dapat mengetahui kadar *mean platelet volume* (MPV) sehubungan dengan stroke iskemik fase akut yang sedang anda alami saat ini.

Setiap data (anamnesis, pemeriksaan fisik, hasil laboratorium) dijamin kerahasiaannya. Sebagai responden keikutsertaan ini bersifat sukarela, setiap waktu Bapak/Ibu/saudara dapat mengundurkan diri dari penelitian ini.

Bapak/Ibu/saudara dapat menghubungi kami sebagai peneliti :

Nama : dr. Didit Wahyu Kuncoro

Alamat : Jl. Kediri Utara 6 no 2 Bonorejo Rt 2/15 Nusukan Surakarta

Unit : Bagian Neurologi RSUD dr. Moewardi Surakarta

HP : 08121531295

Terima kasih atas kerjasama Bapak/Ibu/saudara.

---

Setelah mendengar dan memahami penjelasan penelitian, dengan ini saya menyatakan:


Nama : .....

Alamat : .....

**SETUJU / TIDAK SETUJU** untuk ikut sebagai responden penelitian.

Surakarta, .....2017  
Peserta penelitian

**Lampiran 2. Informed consent Rumah Sakit Dr. Moewardi**

 <b>PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH</b> <b>RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI</b> Jl. Kol. Soetarto 132 Surakarta 57126. Telp. 634634, Fax. 637412	
PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN/INFORMED CONCENT	
<b>LABEL PASIEN</b> Nama Pasien : _____ Tgl. Lahir/Jenis Kel. : _____ No. RM : _____ Alamat : _____ (Harap diisi atau menempelkan stiker bila ada)	Ruang : _____ Tanggal : _____ Jam : _____
<p>Yang bertanda tangan dibawah ini, saya (Diisi data pasien) :</p> Nama : ..... Tanggal lahir/ Jenis kelamin : ..... / <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P No rekam medis : ..... Alamat : ..... Bila pasien berusia di bawah 21 tahun/ tidak dapat menerima informasi dan tidak dapat memberikan persetujuan karena alasan lain ..... sehingga tidak dapat menandatangani surat ini, pihak rumah sakit dapat mengambil kebijaksanaan dengan memperoleh tanda tangan dari orang tua, pasangan, anggota keluarga terdekat atau wali dari pasien.	
<p>Saya yang bertanda tangan di bawah ini:</p> Nama : ..... Tanggal lahir/ Jenis Kelamin : ..... / <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P Alamat : ..... Hubungan dengan pasien : <input type="checkbox"/> Istri <input type="checkbox"/> Suami <input type="checkbox"/> Anak <input type="checkbox"/> Ayah <input type="checkbox"/> Ibu <input type="checkbox"/> Lain-lain .....	
<p>Setelah memperoleh informasi baik secara lisan dan tulisan mengenai penelitian/penapisan dan informasi tersebut telah saya pahami dengan baik tentang manfaat tindakan yang akan dilakukan, keuntungan dan kemungkinan ketidaknyamanan dari penelitian yang dilakukan oleh :</p> Nama : ..... Institusi : ..... Judul : ..... Dalam rangka : <input type="checkbox"/> KTI <input type="checkbox"/> Skripsi <input type="checkbox"/> Tesis <input type="checkbox"/> Disertas <input type="checkbox"/> lainnya .....	
<p>Dengan ini saya menyatakan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian/penapisan. Dan apabila di kemudian hari saya merasa terganggu akibat dari proses penelitian, saya diperkenankan untuk mengundurkan diri dari keikutsertaan dalam penelitian, dan saya mendapatkan jaminan dari peneliti maupun pihak lain yang terkait dengan penelitian bahwa pengunduran dari saya tidak akan mempengaruhi kualitas pelayanan kesehatan terhadap saya, Demikian surat pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar tanpa paksaan dari pihak manapun serta untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.</p>	
Peneliti  (.....) Tanda Tangan dan Nama Terang	Surakarta, .....jam..... Yang menyatakan  (.....) Tanda Tangan dan Nama Terang
Kode RM : 2014 09 1 78 01 <input type="checkbox"/> Beri tanda (V) pada kotak yang tersedia ..... (Diisi dengan lengkap dan jelas)	



**PEMERINTAH PROVINSI JAWA TENGAH  
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI**

Jalan Kolonel Sutarto 132 Surakarta Kodepos 57126 Telp (0271) 634 634,  
Faksimile (0271) 637412 Email : [rsmoewardi@jatengprov.go.id](mailto:rsmoewardi@jatengprov.go.id)  
Website : [rsmoewardi.jatengprov.go.id](http://rsmoewardi.jatengprov.go.id)

**PEMBERIAN INFORMASI TENTANG PENELITIAN KLINIS,  
Pemeriksaan Klinis Atau Uji Klinis**

Calon subyek penelitian			
Peneliti			
Pemberi informasi			
Penerima Informasi			
No	JENIS INFORMASI	ISI INFORMASI	TANDA (V)
1	Tujuan Penelitian		
2	Prosedur Penelitian		
3	Manfaat yang akan diperoleh		
4	Kemungkinan terjadinya ketidaknyamanan dan risiko.		
5	Prosedur alternatif		
6	Menjaga Kerahasiaan		
7	Kompensasi bila terjadi kecelakaan dalam penelitian.		
8	Partisipasi berdasarkan kesukarelaan		
9	Proses persetujuan keikutsertaan sebagai subyek penelitian		
10	Proses penolakan sebagai subyek penelitian dan pengunduran diri sebagai subyek penelitian sebelum penelitian selesai.		
11	Insentif bagi subyek penelitian bila ada		
12	Kemungkinan timbul biaya bagi penjamin akibat keikutsertaan sebagai subyek penelitian.		
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerangkan hal-hal di atas secara benar, jelas dan memberikan kesempatan untuk bertanya dan/atau berdiskusi		Pemberi informasi  (.....) Tanda tangan dan nama terang	
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerima informasi sebagaimana di atas yang saya beri tanda/paraf di kolom kanannya, telah diberi kesempatan untuk bertanya/berdiskusi dan telah memahaminya.		Penerima informasi  (.....) Tanda tangan dan nama terang	
*Bila pasien tidak kompeten atau tidak dapat menerima informasi maka penerima informasi adalah wali atau keluarga terdekat			

Kode RM : 2014 09 1 74

Beri tanda (V) pada kotak yang tersedia  
..... (Diisi dengan lengkap dan jelas)

### Lampiran 3. Kuesioner Penelitian

\*Pengisian dipandu oleh dokter

#### I. IDENTITAS PRIBADI

- No. Urut : \_\_\_\_\_
- No. RM : \_\_\_\_\_
- Tanggal MRS : \_\_\_\_\_
- Nama Lengkap : \_\_\_\_\_
- Umur : \_\_\_\_\_ tahun
- Jenis Kelamin :  Pria  Wanita
- Status :  Kawin  Tidak Kawin
- Suku Bangsa : \_\_\_\_\_
- Toba  Karo  Simalungun  Mandailing  Jawa
- Nias
- Alamat : \_\_\_\_\_

#### II. HASIL PENELITIAN

##### 1. Saat Masuk Rumah Sakit

##### 1.1. Vital Sign

- Kesadaran :  CM  Apatis  Somnolen  
 Sopor
- Coma
- EKG : \_\_\_\_\_
- Tekanan Darah : \_\_\_\_\_
- ® Sistolik : \_\_\_\_\_ mmHg
- ® Distolik : \_\_\_\_\_ mmHg
- ® Pulse Pressure: \_\_\_\_\_ mmHg



- Nadi : x/menit
- Pernapasan : x/menit
- Suhu : °C

**1.2. Riwayat Penyakit Gula :**  **ada**  **tidak ada**

**Ada:**

- Sudah berapa lama :  tahun
- Obat gula yang digunakan :  insulin  
tablet
- Suntik / minum obat gula :  teratur  
tidak teratur
- Kontrol periksa gula darah :  teratur  
tidak teratur   
tidak pernah
- Sakit gula dalam keluarga :  orang tua  
anak   
sdr kandung   tidak ada

**1.3. Riwayat Darah Tinggi :**  **ada**  **tidak ada**

- Sudah berapa lama :  tahun
- Obat yang dimakan :
- Minum obat :  teratur   
tidak teratur
- Kontrol periksa tekanan darah: teratur  tidak teratur   
tidak pernah
- Hipertensi dalam keluarga :  orang tua   
anak   
sdr kandung tidak ada

**1.4. Riwayat Dislipidemia :**  **ada**  **tidak ada**

**Ada :**

- Sudah berapa lama :  tahun

- Nama obat : .....
- Minum obat :  teratur  tidak teratur
- Kontrol pemeriksaan kolesterol :  teratur  tidak teratur  
 tidak pernah
- Kolesterol dalam keluarga :  orang tua  anak  
 sdr kandung  tidak ada

**1.5. Riwayat Penyakit Stroke dalam Keluarga :        ada  
tidak ada**

**Ada :** Hubungan keluarga dengan pasien :        org tua

anak

sdr kandung

**1.6. Riwayat Merokok :            ada      
tidak ada**

**Ada :**

- Sudah berapa lama :        tahun
- Berapa bungkus / batang per hari :        bungkus /  
batang / hari
- Jenis rokok :  filter  non  
filter

**1.7. Riwayat Alkohol :            ada        tidak  
ada**

**Ada :**

- Sudah berapa lama :        tahun

**1.8. Riwayat Penyakit Hepar :     ada        tidak ada  
Ada:**

- Sudah berapa lama :        tahun
- Kontrol pemeriksaan fungsi hepar :  teratur  
tidak teratur   
tidak pernah

- Sakit hepar dalam keluarga :  orang tua
- anak
- sdr kandung   tidak ada

**1.9. Riwayat Penyakit Epilepsi :  ada  tidak ada**  
**Ada:**

- Sudah berapa lama : tahun
- Kontrol rutin Epilepsi : teratur  tidak teratur
- tidak pernah
- Sakit epilepsi dalam keluarga :  orang tua
- anak
- sdr kandung   tidak ada
- Jenis obat epilepsi :

**1.10. Riwayat Penyakit Ginjal :  ada  tidak ada**  
**Ada:**

- Sudah berapa lama : tahun
- Kontrol rutin fungsi ginjal : teratur  tidak teratur
- tidak pernah
- Sakit ginjal dalam keluarga :  orang tua
- anak
- sdr kandung   tidak ada
- Terapi : Hemodialisa

**1.11. Waktu antara saat serangan stroke sampai di RS : ..... jam ..... hari**

**1.12. Nilai NIHSS saat masuk RS :**

- 2. Tujuh (7) hari setelah masuk Rumah Sakit (pasien pulang) :**  
**Nilai NIHSS tujuh hari setelah masuk RS :**

**III. HASIL PEMERIKSAAN PENUNJANG**

**1. Hasil Pemeriksaan CT Scan Kepala :**

.....  
.....

.....

.....

**Kesan :**

.....

.....

## 2. Hasil Pemeriksaan Laboratorium :

- Hb	:	gr%	- Leuko	:	
- Ht	:	%			
- Trombo	:				
- Eritrosit	:		- GDS	:	mg%
- Puasa	:	mg%			
- 2 jam PP	:	mg%	- Kolesterol total	:	mg%
- Triglicerida	:	mg%			
- LDL Kolesterol	:	mg%	- HDL Kolesterol	:	mg%
- Ureum	:	mg%	- Kreatinin	:	mg%
- Asam Urat	:	mg%	- Albumin	:	mg%
- SGOT	:	mg%	- SGPT	:	mg%

## 3. Hasil Pemeriksaan EKG

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**Lampiran 4. *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)***

**Nama Pasien :**

*National Institute of Health Stroke Scale*

**(NIHSS)**

**Skor hari ke**

1 7

**1.a. Derajat Kesadaran**

... ..

0 = Sadar penuh

1 = Somnolen (tidak sadar, tetapi bangun dengan stimulasi minimal)

2 = Stupor (memerlukan stimulasi berulang untuk bangun)

3 = Koma

**1.b. Menjawab Pertanyaan**

... ..

**(Pasien menyebut bulan sekarang dan umurnya)**

0 = Kedua jawaban benar

1 = Satu jawaban benar / tidak bias bicara karena ETT atau disartria

2 = Kedua jawaban salah / afasia / stupor

**1.c. Perintah: Minta pasien membuka dan menutup mata dan**

... ..

**mengepal / membuka kepalan tangannya pada sisi sehat**

0 = Kedua perintah benar

1 = Satu perintah benar

2 = Kedua perintah salah

## **2. Gerakan Mata Konjugat Horizontal**

... ..

0 = Normal

1 = Gerakan abnormal hanya pada satu mata

2 = Deviasi konjugat yang kuat atau paresis konjugat total pada kedua mata

## **3. Lapangan Pandang pada Tes Konfrontasi**

... ..

0 = Tidak ada gangguan (lapangan pandang baik)

1 = Kwadranopia

2 = Hemianopia total

3 = Hemianopia bilateral (buta kortikal)

## **4. Paresis Wajah: Minta pasien menunjukkan gigi atau**

... ..

### **mengangkat alis dan menutup mata**

0 = Normal (gerakan simetris)

1 = Paresis ringan (sudut nasolabial rata, asimetri saat senyum)

2 = Paresis parsial (total paralisis dari wajah bagian bawah)

3 = Paresis total (komplet paralisis dari satu atau kedua sisi)

/ tidak ada gerakanwajah pada bagian atas dan bawah

### **5. Fungsi Motorik Lengan Kanan**

... ..

0 = Tidak ada simpangan (Os disuruh angkat 2 lengannya selama 10 detik)

1 = Lengan menyimpang ke bawah sebelum 10 detik

2 = Lengan terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh

3 = Tidak dapat melawan gravitasi

4 = Tidak ada gerakan

X = Tidak dapat diperiksa (amputasi / sendi menyatu)

### **6. Fungsi Motorik Lengan Kiri (idem nomor 5)**

... ..

### **7. Fungsi Motorik Tungkai Kanan**

... ..

0 = Tidak ada simpangan (Os disuruh angkat 2 kakinya selama 10 detik)

1 = Kaki menyimpang ke bawah sebelum 10 detik

2 = Kaki terjatuh ke kasur atau badan atau tidak dapat diluruskan secara penuh

3 = Tidak dapat melawan gravitasi

4 = Tidak ada gerakan

X = Tidak dapat diperiksa (amputasi / sendi menyatu)

**8. Fungsi Motorik Tungkai Kiri (idem nomor 7)**

... ..

**9. Ataxia Anggota Badan**

... ..

0 = Tidak ada ataxia

1 = Ataxia pada satu ekstremitas

2 = Ataxia pada dua atau lebih ekstremitas

X = Tidak dapat diperiksa

**10. Sensorik (Gunakan jarum untuk memeriksa lengan, tungkai, badan, dan wajah, bandingkan sisi demi sisi**

... ..

0 = Normal

1 = Defisit parsial yaitu merasa tapi berkurang

2 = Defisit berat yaitu tidak merasa atau terdapat gangguan bilateral

**11. Bahasa Terbaik (Minta pasien menjelaskan gambar atau nama)**

... ..

0 = Tidak ada afasia

1 = Afasia ringan-sedang

2 = Afasia berat

3 = Tidak dapat bicara / global afasia / koma



**12. Disartria (Minta pasien mengucapkan beberapa kata)**

... ..

0 = Artikulasi normal

1 = Disartria ringan-sedang

2 = Disartria berat (tidak dimengerti atau tidak mampu bicara)

X = Tidak dapat diperiksa (Intubasi atau hambatan fisik lain)

**13. Neglect / Tidak Ada Atensi**

... ..

0 = Tidak ada

1 = Parsial

2 = Total

**T O T A L = ... ..****SKOR TOTAL : Saat Masuk Rumah Sakit**

= .....

**7 Hari Setelah Masuk Rumah Sakit**

= .....

Nilai NIHSS berkisar antara 0 – 42.

Penilaiannya adalah sebagai berikut :

1. Nilai < 4 = Stroke Ringan
2. Nilai antara 4 – 15 = Stroke Sedang
3. Nilai > 15 = Stroke Berat

***Dikutip dari Guideline Stroke 2004***