

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Stroke Trombosis

##### 2.1.1 Pengertian, Etiologi, dan Faktor Risiko

Stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis mendadak yang berhubungan dengan pembuluh darah secara fokal (English *et al.*,2010). Ada dua kategori besar kerusakan otak pada stroke: (1) iskemi, yaitu kekurangan aliran darah yang mengurangi pasokan nutrisi dan oksigen jaringan otak; dan (2) perdarahan, yang merupakan bocornya darah dalam otak dan ruang ekstrasvaskular kepala (Caplan, 2009).

Faktor-faktor risiko yang paling penting pada penyakit stroke meliputi hipertensi, fibrilasi atrial, diabetes mellitus, merokok, dan hiperlipidemia (Ropper & Samuels, 2009). Studi menunjukkan bahwa kadar LDL-c tinggi dan HDL-c rendah meningkatkan risiko terkena stroke. Pada sebuah studi di Amerika Serikat, kadar kolesterol total, LDL-c, kolesterol total dibagi LDL-c, dan non-HDL-c berkaitan dengan risiko stroke yang meningkat (Caplan, 2009).

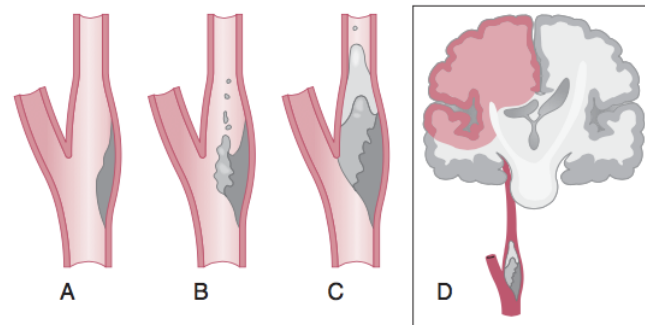
Menurut American Heart Association, pada tahun 2010, stroke yang disebabkan karena iskemi merupakan 87% dari seluruh penyakit stroke yang ada, sedangkan stroke karena perdarahan hanya 13% sisanya. Iskemi otak disebabkan kurangnya aliran darah yang berkepanjangan. Gejala neurologis dapat muncul cepat karena kekurangan glikogen, menyebabkan gagalnya pembentukan energy. Apabila kekurangan ini berlangsung lebih dari beberapa menit, infark bisa terjadi. Salah satu penyebab tersering dari stroke iskemik adalah stroke karena kejadian trombosis pada pembuluh darah otak, atau biasa

disebut dengan stroke trombosis (English *et al.*, 2010).

Trombosis didefinisikan sebagai obstruksi aliran darah karena proses sumbatan lokal dalam satu atau lebih pembuluh darah. Lumen pembuluh darah tersebut dapat dipersempit maupun disumbat oleh perubahan-perubahan dalam dinding pembuluh darah atau pembentukan gumpalan yang sudah ada sebelumnya (Caplan, 2009).

### 2.1.2 Patofisiologi Stroke

Trombosis pada pembuluh darah terjadi karena adanya perubahan pada pembuluh darah atau adanya pembentukan sumbatan pada dinding pembuluh darah. Trombosis bisa disebabkan oleh banyak hal seperti (1) displasia fibromuskuler, yaitu pertumbuhan cepat unsur intima dan media yang mengurangi ukuran lumen dan kontraktilitas vaskuler; (2) arteritis; (3) Diseksi dinding pembuluh darah, sering dengan sumbatan sementara dalam lumen atau ekstralumen; serta (4) perdarahan dalam plak. Namun, tipe perubahan tersering adalah aterosklerosis, yaitu ketika jaringan ikat dan otot polos tumbuh terlalu cepat pada subintima, dan unsur lemak membentuk plak yang dapat mengganggu lumen. Lalu, platelet melekat pada celah plak dan membentuk gumpalan untuk tempat deposisi fibrin, trombin, dan sumbatan. Gambar 2.1 menunjukkan jenis-jenis lesi yang dapat terjadi pada arteri karena proses aterosklerosis, yaitu: (A) plak; (B) plak dengan emboli platelet-fibrin; (C) plak dengan trombus oklusif; (D) infark serebral iskemik karena embolisasi trombus arteri karotis interna (Caplan, 2009).



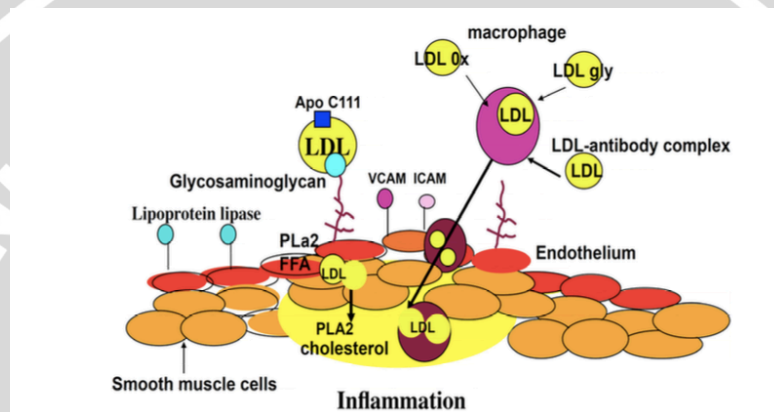
Gambar 2.1 Lesi pada arteri karotis interna (Caplan, 2009)

Aterosklerosis dimulai pada permukaan dinding arteri dalam. Ketika terdapat kerusakan pada integritas endotel, endotel mengubah kerusakan tersebut menjadi sinyal biokimia. Sinyal-sinyal ini menyebabkan perubahan sitoskeletal sel endotel, meningkatnya permeabilitas, memicu proliferasi otot polos pembuluh darah dan perpindahan otot polos ke ruang subintima, serta membentuk neointima. Ketika kerusakan menjadi kronis, sel intima menjadi lebih mudah ditembus oleh sel yang melewatinya (English *et al.*, 2010).

Sudah banyak bukti yang menunjukkan bahwa tingginya kadar LDL merupakan faktor risiko mayor aterosklerosis. Mayoritas lipid dalam plak aterosklerotik berasal dari droplet dan droplet *small lipid* LDL yang meningkat pada kejadian aterosklerosis (Owens & Tomkin, 2012).

Ketika ada partikel LDL yang menempel pada permukaan endotel, perubahan-perubahan banyak terjadi sebelum LDL menjadi bagian dari plak aterosklerosis. Agregasi LDL menjadi penting dalam proses ini. Lipoprotein Lipase (LPL) yang ada dalam LDL dapat terikat oleh *Heparin Sulphate Proteoglycan* (HSPG) yang terdapat di permukaan sel endotel (Tomkin & Owens, 2012). Melalui ikatan tersebut, LDL dapat dengan mudah masuk ke ruang subendotel untuk kemudian termodifikasi di ruang subendotel oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS). Makrofag yang pindah ke tunika media mulai mencerna

lipid di sekitarnya dan menjadi *lipid-laden macrophages*. Makrofag ini terperangkap di dalam intima karena ukurannya bertambah, sehingga makrofag lama-lama membentuk *foam cell* dan berkontribusi pada inti plak aterosklerosis yang kaya lipid. Mekanisme-mekanisme tersebut dapat dilihat pada gambar 2.2 (Tomkin & Owens, 2012).



Gambar 2.2 Struktur plak aterosklerosis (Tomkin & Owens, 2012)

Otot polos merespon kerusakan endotel dengan proliferasi, dan saat membentuk lesi ini, otot polos berubah fungsi menjadi fenotipe sintetik. Propagasi respon imun dalam dinding arteri dan fungsi otot polos yang berubah mengarah pada pembentukan *fibrous cap*. Saat *fibrous cap* sudah terbentuk, lesi ini bernama atheroma, dan bisa meluas ke dalam lumen dan mengurangi diameter luminal. Atheroma merupakan lesi aktif yang selalu memproduksi sitokin dan melakukan *remodeling* (English *et al.*, 2010).

Plak aterosklerosis pada arteri karotis sangat berbahaya bukan hanya karena efek stenosis yang ditimbulkan, tetapi juga plak tersebut bisa ruptur dan mengalami ulserasi (Silva *et al.*, 2010). Ruptur yang terjadi memang belum diketahui penuh penyebabnya, namun diasumsikan karena (A) hilangnya kolagen pada *fibrous cap* yang mengakibatkan *fibrous cap* makin rentan ruptur

pada saat sistol; atau (B) infiltrasi *foam cell* ke dalam *fibrous cap* yang kemungkinan dapat melemahkan jaringan ikatnya dengan melonggarkan matriksnya atau secara aktif menghancurkan matriks dengan mekanisme lisis (Deb *et al.*, 2010). Ruptur dan ulserasi plak ini dapat menjadi sumber pembentukan trombus, sehingga sifat antikoagulan permukaan endotel dapat terganggu (Silva *et al.*, 2010). Kemudian, trombus yang terbentuk ini cenderung membesar seiring aliran darah yang melewatinya, sehingga memperbesar ukuran trombus tersebut ("*propagating thrombus*") dan semakin memperparah oklusi yang ada (Deb *et al.*, 2010).

Selain dengan membentuk trombus pada arteri karotis yang menghambat aliran darah ke otak, plak aterosklerosis yang ruptur dapat mengeluarkan materi plaknya ke aliran darah, sehingga dapat menyebabkan embolisasi pada arteri dengan lumen yang lebih kecil pada otak. Embolisasi ini disebut *artery-to-artery embolism*, yang juga dapat menyebabkan oklusi total pada pembuluh darah otak (Silva *et al.*, 2010).

Oklusi pada pembuluh darah intrakranial menyebabkan aliran darah ke otak berkurang. Berhentinya aliran darah ke otak dapat menyebabkan kematian jaringan otak dalam 4-10 menit; aliran < 16-18 mL/100 g jaringan per menit menyebabkan infark dalam satu jam; dan aliran < 20 mL/100 g jaringan per menit menyebabkan iskemi tanpa infark apabila tidak sampai beberapa jam atau hari (English *et al.*, 2010).

### 2.1.3 Diagnosis

#### 2.1.3.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Neurologis

Pada pemeriksaan untuk stroke, ada dua pertanyaan yang harus bisa dijawab oleh dokter: (1) Apa mekanisme penyakitnya; patologi dan

patofisiologinya? dan (2) Di mana lesinya; anatomi kelainannya? (Caplan, 2009)

Riwayat dan pengetahuan tentang penyakit secara umum memberitahu dokter apa yang sakit, sedangkan pemeriksaan neurologis memberi info lebih pada pertanyaan di mana proses penyakit terjadi.

Beberapa data hasil anamnesis pasien bisa berguna untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan tersebut, yaitu:

1. Ekologi (riwayat penyakit keluarga/sendiri yang lalu dan sekarang)
2. Adanya kejadian stroke atau *transient ischemic attacks* (TIAs) di masa lalu
3. Aktivitas saat terjadi stroke
4. Manifestasi akut dan perkembangan gejala (Apakah stroke disertai deficit maksimal saat dimulai? Apakah deficit berkembang, memburuk, atau sama saat stroke? Apabila memburuk, apakah bertahap, semakin berkurang, atau progresif? Apa ada fluktuasi antara normal dan abnormal?)
5. Gejala yang menyertai (seperti pusing, muntah, kesadaran menurun)

Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan kardiovaskuler pasien untuk memastikan adanya murmur jantung, gagal jantung kongestif, aritmia kardiak, bruit carotid, dan tanda-tanda penyakit vaskuler perifer. Pemeriksaan neurologis terfokus pada defisit mayor dan pencarian tanda penting yang mengarah pada lokalisasi penyakit (Rolak, 2010).

Pemeriksaan neurologis meliputi:

1. Fungsi kognitif pasien
2. Tingkat kesadaran
3. Fungsi visual dan okulomotor (abnormalitas pada mata, tes lapang pandang)
4. Cara berjalan
5. Fungsi motorik

## 6. Fungsi somatosensorik

### 2.1.3.2 Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada orang dengan diagnosis stroke adalah pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan pencitraan. Tes laboratorium harus bisa mengesampingkan kemungkinan perubahan metabolik seperti keracunan obat atau hiperglikemia (Pedley & Rowland, 2010). Kemajuan teknologi sekarang membuat kita bisa melihat lesi otak dan pembuluh darah yang dipengaruhinya. CT bisa menggambarkan dan memberi lokasi lesi dengan tepat, bahkan untuk perdarahan kecil, infark perdarahan, darah subarachnoid, gumpalan sekitar dan dalam aneurisma, malformasi arterivena dan regio infark. MRI lebih bisa menggambarkan lesi lakunar di dalam hemisfer otak dan kelainan pada batang otak (Ropper & Samuels, 2009).

Arteriografi dapat secara akurat menggambarkan stenosis dan oklusi pembuluh darah intra dan ekstrakranial, juga aneurisma, malformasi pembuluh darah, dan penyakit vaskuler lain seperti arteritis dan vasospasme (Ropper & Samuels, 2009).

Pencitraan vaskuler dengan MRI memiliki keuntungan yaitu area dengan difusi terbatas dapat terdeteksi saat sesi pengambilan gambar, sedangkan CT lebih mampu dalam kondisi penggambaran karingan lunak dan tulang yang dekat dengan pembuluh darah, memberi dokter bedah info anatomis yang penting (Ropper & Samuels, 2009).

## 2.2 Ultrasonografi Karotis

Ultrasonografi (USG) serebrovaskuler telah diaplikasikan dalam mendeteksi faktor risiko dan mekanisme stroke, skrining untuk terapi, operasi,

intervensi kateter, dan monitor lesi arteri yang berhubungan dengan gejala stroke. USG pada penanganan stroke memengaruhi langsung keputusan klinis pada situasi berikut: (Zwiebel & Pellerito, 2005)

1. Deteksi, kuantifikasi, karakterisasi awal penyakit oklusif dan aterosklerosis ekstrakranial
2. Waktu dan reversibilitas vasospasme otak setelah perdarahan *subarachnoid haemorrhage*

Pemeriksaan leher dengan USG B-mode resolusi tinggi memberi gambaran pada beberapa dataran arteri. Pemeriksaan B-mode cukup akurat pada bifurkasi karotis dan percabangan arteri vertebralis di arteri subclavia. Lesi lebih proksimal dari leher lebih susah dilihat dengan B-mode. B-mode cukup akurat untuk memeriksa derajat penyempitan lumen, identifikasi ulkus dan perdarahan dalam plak, dan menggambarkan secara kasar permukaan dinding arteri karotis (Caplan, 2009).

Namun, B-mode juga memiliki kekurangan. Besarnya probe USG dan angulasi tajam arteri kadang mengurangi penggambaran pembuluh darah. Kalsifikasi dan sumbatan tidak tergambar. Plak yang halus, irregular dan berulkus serta plak yang padat, fibrosa, atau terkalsifikasi bisa terlihat jelas. Plak ekolusen biasanya kaya kolesterol dan rentan berubah bentuk. Plak yang ekodens cenderung tidak mudah berubah dengan waktu (Caplan, 2009).

Peran B-mode dalam skrining plak karotis adalah untuk melihat lokasi, panjang, komposisi, dan permukaan plak. B-mode memberi info terkait perluasan plak pada pasien simptomatik yang berguna untuk pertimbangan operasi (Zwiebel & Pellerito, 2005).

USG B-mode bisa efektif dalam mengukur diameter bermacam komponen

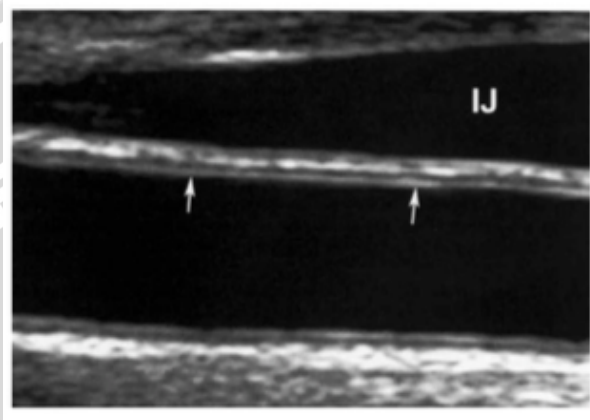


dinding arteri (Caplan, 2009). Ketebalan intima-media (*intima-media thickness*) dapat diukur secara akurat dan diamati pada pemeriksaan *ultrasound* berulang. Penebalan IMT bisa terjadi karena hipertrofi tunika media dan pelebaran ruang subintima (Johnsen & Mathiesen, 2009). Penebalan dinding arteri karotis juga terbukti menjadi penanda adanya aterosklerosis sistemik. Menemukan peningkatan diameter IMT bisa menstimulasi pengukuran untuk lebih mengontrol risiko aterosklerosis seperti hiperkolesterolemia (Caplan, 2009).

Karena karotis ekstrakranial terletak dekat dengan kulit, *transducer linear-array* banyak digunakan pada frekuensi 7,0 hingga 12,0 MHz (Mohr *et al.*, 2011). USG karotis dapat dilihat menggunakan alat USG standar dengan *transducer* frekuensi tinggi (biasanya 5-12 MHz dan *linear array*) dan *software* yang cocok. Posisi pasien harus supinasi dengan sedikit hiperekstensi dan rotasi leher berlawanan dengan *probe*. Arteri karotis komunis (CCA) dapat dilihat pada dataran melintang atau longitudinal dan dipindai dari asalnya ke bifurkasinya. Arteri karotis interna dan arteri karotis eksterna diamati menggunakan fitur Doppler dan secara anatomis (Roman *et al.*, 2006).

CIMT didefinisikan sebagai pola *double-line* yang digambarkan dengan *ultrasound* vaskuler B-mode, dibentuk oleh dua garis ekogenik yang paralel, merepresentasikan pertemuan lumen pembuluh darah dengan antarmuka intima dan media-adventitia, seperti pada gambar 2.3. Intima-media karotis terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan hiperechoik yang dekat dengan lumen dan lapisan hipoechoik. Pada kedua sisi, IMT maksimal diukur di area CCA, bulbus (Bul atau Bif) dan ICA, mengesampingkan ECA. Pengukuran rerata IMT dilakukan di kedua sisi CCA, mengesampingkan bulbus (Bul atau Bif). Rerata IMT adalah rerata dari pembacaan IMT di dua tempat atau lebih. Metode yang biasa

digunakan termasuk pengukuran langsung oleh *software*, kalkulasi menggunakan rerata 3 tempat ukur (termasuk IMT maksimal) setelah mengukur di tempat IMT maksimum dan dua tempat sekelilingnya di dua sisi, dan sebagainya. (The Japan Society of Ultrasonics in Medicine , 2009)

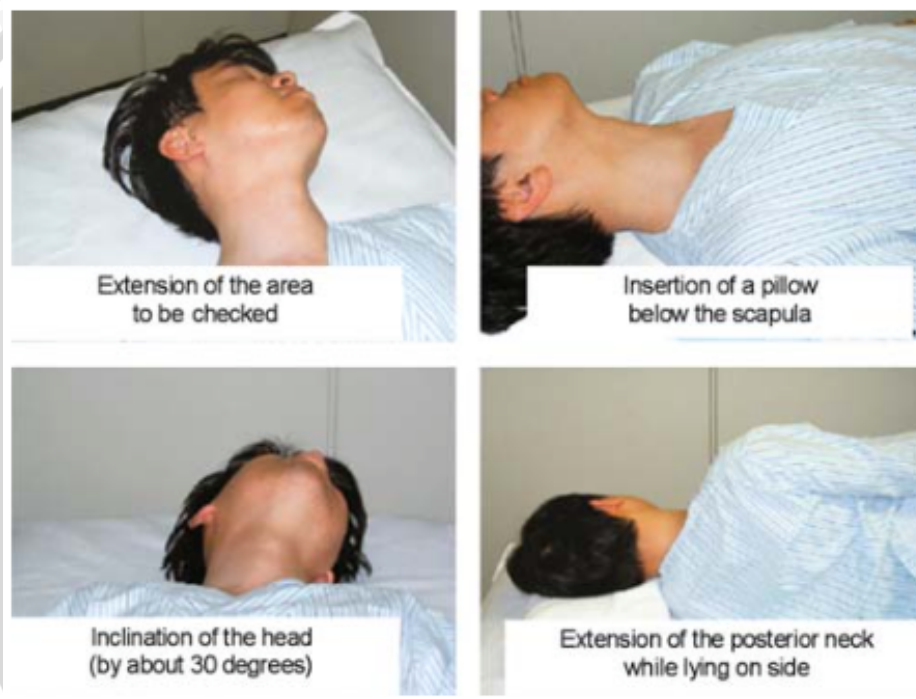


**Gambar 2.3** Anatomi normal arteri (Zwiebel & Pellerito, 2005)

Pada populasi normal dewasa, CIMT pada CCA terukur 0,6-0,7 mm. Pada bulbus karotis, CIMT lebih tinggi secara umum, sedangkan nilai ICA seperti CCA pada dewasa normal. Ketebalan ini bervariasi terkait umur, jenis kelamin, dan etnisitas. CIMT menebal dengan bertambahnya umur dan biasanya lebih tebal pada pria daripada wanita (Onut *et al.*, 2012). Penemuan dari *Carotid Atherosclerosis Progression Study* dengan 2436 subyek berusia kurang dari 50 tahun menunjukkan bahwa nilai duga CIMT terhadap insiden vaskuler yang akan terjadi minimal sama tinggi pada subyek lebih muda dengan subyek lebih tua, dan *relative risk* berhubungan dengan peningkatan CIMT sangat tinggi pada individu lebih muda dari 50 tahun (Kasliwal *et al.*, 2014).

Nilai normal CIMT sulit diketahui karena nilai absolutnya tergantung dari lokasi pengukuran (dinding jauh, dekat, atau segmen), alat ultrasound yang digunakan, dan sistem pembacaan yang digunakan (otomatis/manual), dan juga

penebalan karena umur yang bertambah. Pada umumnya, nilai CIMT lebih dari 0,9 mm dianggap abnormal (Onut *et al.*, 2012). Posisi pasien saat pemeriksaan CIMT adalah ekstensi pada area yang akan diperiksa, inklinasi kepala sekitar tiga puluh derajat, diberikan bantal di bawah tulang skapula pasien, dan ekstensi leher posterior ketika terlentang di samping. Posisi ini dapat dilihat pada gambar 2.4.



**Gambar 2.4** Posisi pasien untuk pemeriksaan ultrasound arteri kanan (The Japan Society of Ultrasonics in Medicine , 2009)

CIMT memiliki beberapa keuntungan dibandingkan angiografi untuk observasi perubahan vaskuler aterosklerosis dan perkembangan aterosklerosis:

- CIMT dapat digunakan berulang kali tanpa efek samping pada pasien
- CIMT secara langsung menggambarkan vaskulatur tidak seperti biomarker tidak langsung
- CIMT dapat dengan mudah dihitung dengan *software* deteksi batas otomatis,

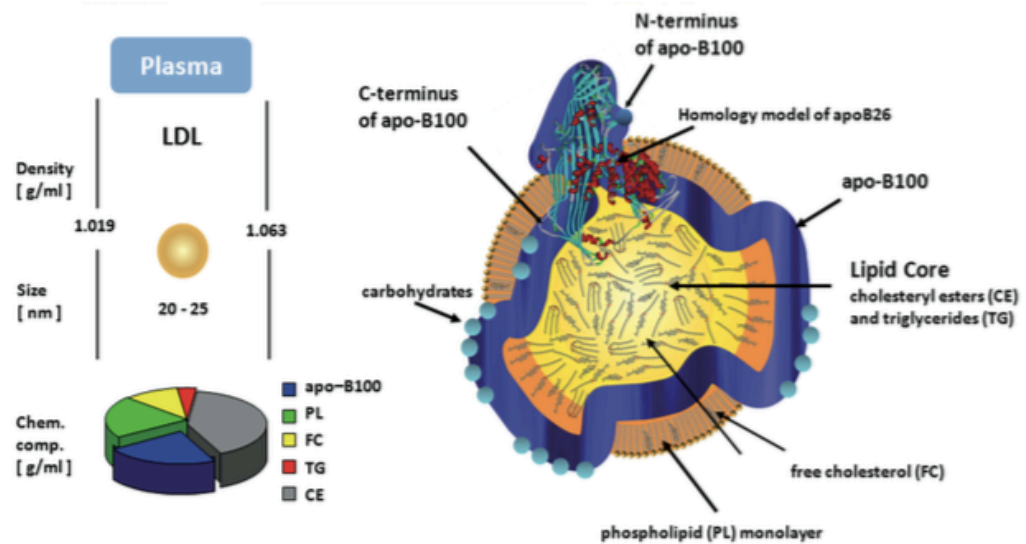
dan interfasi plak tidak berradiasi, sehingga lebih aman daripada tes pencitraan lain seperti CT-CAG

- CIMT tidak tergantung pada kalsifikasi plak seperti pemeriksaan lain yaitu *coronary artery calcification score*

Walaupun begitu, CIMT juga memiliki beberapa kekurangan. Salah satunya adalah tidak adanya protokol standar untuk mengukur CIMT, yang dapat mengakibatkan kesalahan pengukuran pada progresi dan regresi CIMT (Kasliwal *et al.*, 2014). Kelemahan CIMT lain adalah pengukurannya manualnya membutuhkan kontrol dan jaminan kualitas yang tinggi. Metode pembacaan manual dan semimanual membutuhkan lebih banyak waktu daripada sistem otomatis. Pemeriksaan manual lebih tergantung pada pemeriksanya daripada sistem semiotomatis (Touboul *et al.*, 2012).

### 2.3 Low-density Lipoprotein

LDL terdiri dari lipid dan protein, yang berkumpul membentuk kompleks supramolekul dengan massa melebihi 2,5-3,0 juta Da, melibatkan 2000-3000 molekul lipid. Struktur LDL dapat kita lihat di gambar 2.5. LDL menjamin persediaan kolesterol untuk jaringan, di mana kolesterol dibutuhkan untuk sintesis membran, modulasi aliran membran dan regulasi jalur sinyal sel (Laggner & Prassl, 2012). Kolesterol dari LDL juga berguna untuk sintesis steroid (Crook, 2012). Fungsi LDL dalam metabolisme diperantarai oleh pengambilan seluler melalui endositosis diikuti dengan degradasi lisosomal, dan sangat bergantung pada distribusi lipid, struktur partikel LDL, dan apolipoprotein B100 (apo-B100). Apo-B100 adalah komponen protein LDL utama yang terletak di permukaan LDL (Laggner & Prassl, 2012).



Gambar 2.5 Struktur Low-density Lipoprotein (LDL) dan komposisinya. (Laggner & Prassl, 2012)

LDL mewakili 70 persen total kolesterol plasma. LDL dapat diambil oleh berbagai sel dalam tubuh, meskipun lebih utama oleh liver melalui reseptor LDL atau B/E yang mengenal dan mengikat apo-B100 (Crook, 2012).

Komposisi lipoprotein plasma bisa didapat dari assay lipid standar laboratorium klinis. Ekuasi Friedewald memungkinkan perhitungan konsentrasi plasma LDL kolesterol dan sering digunakan di laboratorium:

$$LDL\ Cholesterol = Total\ Cholesterol - HDL\ Cholesterol - \frac{triglyceride}{2.2}$$

Ekuasi ini dapat membuat asumsi tertentu apabila pasien berpuasa dan trigliserida plasmanya tidak melebihi 4,5 mmol/L (jika tidak kilomikron membuat ekuasinya tidak akurat) (Crook, 2012).

Menurut *National Cholesterol Education Program*, apabila seseorang tidak memiliki faktor risiko untuk penyakit jantung, kadar LDL dapat dianalisis sebagai berikut: (American Association for Clinical Chemistry, 2015)

- Kurang dari 100 mg/dL (2,59 mmol/L) — Optimal

- 100-129 mg/dL (2,59-3,34 mmol/L) — Dekat optimal, di atas optimal
- 130-159 mg/dL (3,37-4,12 mmol/L) — Batas atas
- 160-189 mg/dL (4,15-4,90 mmol/L) — Tinggi
- Lebih dari 189 mg/dL (4,90 mmol/L) — Sangat tinggi

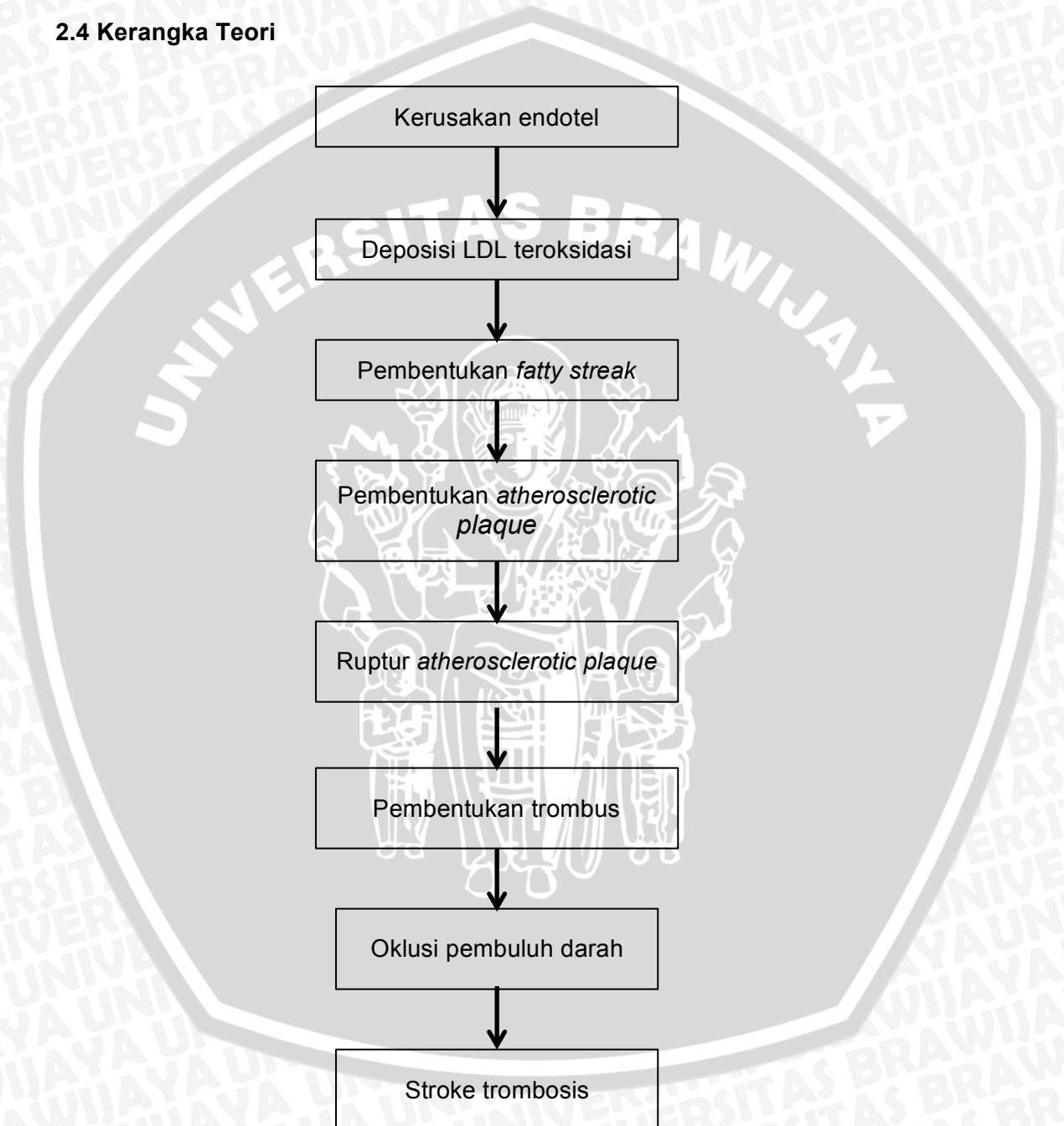
Nilai target kadar LDL berdasarkan faktor risiko yang dimiliki: (American Association for Clinical Chemistry, 2015)

- LDL-C kurang dari 100 mg/dL (2,59 mmol/L) dengan penyakit jantung atau diabetes
- LDL-C kurang dari 130 mg/dL (3,37 mmol/L) dengan 2 atau lebih faktor risiko (risiko sedang untuk penyakit jantung)
- LDL-C kurang dari 160 mg/dL (4,14 mmol/L) dengan 0 atau 1 faktor risiko (risiko rendah untuk penyakit jantung)

Meskipun sebagian besar LDL plasma diambil oleh reseptor LDL, jika konsentrasi kolesterol plasma terlalu banyak, partikel LDL yang kecil dapat menginfiltrasi jaringan dengan difusi pasif dan bahkan bisa merusak, seperti atheroma dalam dinding arteri (Crook, 2012). Paparan dinding vaskuler terhadap tingginya kadar LDL menunjukkan penurunan bioavailabilitas NO pada dinding pembuluh darah, mengarah kepada disfungsi endotel dan prekursor untuk masuknya LDL ke dalam intima. LDL yang sudah masuk ke dalam intima akan terperangkap, dan termodifikasi oleh enzim-enzim yang ada di matriks ekstraseluler dinding pembuluh darah menjadi LDL teragregasi maupun LDL teroksidasi yang paling banyak ditemukan dalam lesi aterosklerosis. Apabila kadar LDL yang tinggi dalam darah tidak segera diatasi, aterosklerosis yang terjadi akan semakin berkembang dan dapat menimbulkan ruptur plak dan trombosis pada pembuluh darah (Badimon & Vilahur, 2012). Rute penghilangan

LDL adalah melalui sistem retikuloendotelial atau *scavenger cell pathway*, yang hanya mengenal LDL termodifikasi seperti LDL teroksidasi (Crook, 2012).

#### 2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.6 Kerangka Teori