

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

2.1.1 Definisi

Stroke adalah sindroma klinis yang berkembang cepat akibat gangguan otak fokal maupun global dengan gejala – gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian tanpa ada penyebab lain yang jelas selain kelainan vascular (WHO, 2006). Stroke juga didefinisikan sebagai suatu bentuk penyakit kardiovaskular yang mempengaruhi aliran darah ke otak baik dengan membentuk sebuah sumbatan atau dengan proses ruptur pembuluh darah sehingga terjadi perdarahan (Adams *et al.*, 2005).

Agar dapat berfungsi dengan baik, sel saraf pada otak harus terus menerima aliran darah yang mengangkut oksigen dan glukosa. Ketika aliran darah tersebut terganggu, maka daerah otak yang mengalami hipoperfusi akan mengalami penurunan fungsi sementara. Jika terus berlanjut maka akan mengakibatkan kerusakan sel-sel otak yang permanen. Sel-sel yang bertugas untuk menjalankan fungsi fisiologis tubuh akan mengalami gangguan. Manifestasi klinis yang dirasakan oleh pasien akan ditentukan oleh daerah otak yang mengalami kerusakan (Adams *et al.*, 2005).

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan data dari WHO, sekitar 15 juta penduduk dunia menderita stroke setiap tahun, 5 juta diantaranya meninggal dan sisanya mengalami

kecacatan permanen. Di Amerika Serikat, stroke menduduki peringkat ketiga sebagai penyakit yang menyebabkan kematian. Lebih dari 795.000 penduduk menderita stroke dan 610.000 diantaranya adalah kasus baru. Sekitar 4 juta pasien stroke dari seluruh kasus dalam 5 tahun terakhir mengalami paralisis dan disabilitas (WHO, 2006).

Mengetahui tanda dan gejala stroke lebih dini dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas stroke. Suatu survey pada tahun 2005 menunjukkan bahwa 93% koresponden yang merupakan pasien stroke mengenali gejala stroke hanya dari kondisi mati rasa yang mereka alami, dan hanya 38% yang dapat mengenali semua gejala utama pada stroke. Pasien yang segera mendapatkan penanganan stroke dalam 3 jam pertama setelah mengalami serangan akut akan mengalami penundaan onset disabilitas beberapa bulan dibandingkan dengan yang terlambat mendapatkan penanganan (CDC, 2014).

Sebuah penelitian dilakukan di 28 Rumah Sakit seluruh Indonesia menyatakan bahwa laki-laki lebih banyak menderita stroke daripada perempuan. Persentase penderita menurut usia didapatkan 45-64 tahun berjumlah 54,2%, dibawah 45 tahun cukup banyak yaitu 11,8%, dan diatas usia 65 tahun sekitar 33,5% (Misbach, 2007).

2.1.3 Faktor resiko

Sebagai penyakit yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas tinggi, stroke memiliki banyak faktor resiko, beberapa diantaranya dapat dimodifikasi sehingga masyarakat dapat sejak dini mencegah serangan stroke. Faktor resiko utama penyebab stroke adalah hipertensi, penyakit jantung, dan diabetes mellitus. Pada awal perjalanan penyakit-penyakit tersebut tidak menimbulkan gejala sama

sekali sehingga diperlukan deteksi dini guna mencegah komplikasi serangan stroke (Adams *et al.*, 2005).

2.1.3.1 Faktor yang dapat dimodifikasi

- Tekanan darah tinggi. Peningkatan tekanan darah dalam jangka waktu lama menyebabkan dinding pembuluh darah lebih rentan untuk menebal, menyempit karena proses aterosklerosis, atau ruptur karena mikroaneurisma. Tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg sudah termasuk kategori abnormal sehingga harus segera ditangani oleh dokter untuk mendapatkan terapi (Adams *et al.*, 2005).
- Penyakit jantung. Terdapat 2 jalur utama penyakit jantung dapat menyebabkan stroke. Pertama, karena kerusakan pada organ jantung, contohnya adalah infark jantung. *Clots* yang terbentuk dapat membentuk emboli dan mengikuti aliran darah menuju otak, menyebabkan stroke kardioemboli. Jalur kedua yaitu melalui proses aterosklerosis pada arteri coronaria. Jika pada arteri tersebut terdapat penyumbatan, maka aliran darah yang akan menuju seluruh tubuh terkhusus pada otak juga dapat terganggu (Adams *et al.*, 2005).
- Merokok. Sebuah studi di Massachusetts mengatakan bahwa laki-laki yang mengkonsumsi lebih dari 40 batang rokok perhari 2 kali lebih beresiko terkena stroke daripada yang mengkonsumsi hanya 10 batang perhari. Merokok menyebabkan stroke dengan cara berkontribusi dalam pembentukan plak aterosklerosis. Zat yang terdapat pada rokok dapat menginduksi pembentukan clot sehingga berakhir pada penyumbatan pembuluh darah (trombus) (Adams *et al.*, 2005).

- Diabetes. Penderita diabetes yang sudah cukup lama beresiko mengalami komplikasi berupa aterosklerosis sehingga dapat menyebabkan stroke iskemik pada otak (Adams *et al.*, 2005).
- Kolesterol. Studi menunjukkan terdapat hubungan antara kadar lipoprotein yang tinggi dengan proses aterosklerosis pada pembuluh darah otak (Adams *et al.*, 2005).
- Obesitas. Indeks Massa Tubuh (IMT) >25 dan aktifitas yang kurang dapat menjadi faktor resiko stroke karena dapat meningkatkan angka kejadian penyakit hipertensi, penyakit jantung dan diabetes (Adams *et al.*, 2005).
- Riwayat *Transient Ischemic Attacks* (TIAs). Penelitian menunjukkan bahwa “mini stroke” ini sebagai faktor yang paling *reliable* sebagai peringatan akan terjadinya stroke. Diantara 10-50% stroke diawali dengan serangan TIAs. Selain itu TIAs juga dianggap sebagai indikator terjadinya penyakit jantung koroner (Adams *et al.*, 2005).
- Alkohol. Mengonsumsi alkohol dalam jumlah yang banyak secara terus-menerus dapat meningkatkan resiko terjadinya stroke. Sebuah penelitian mengatakan bahwa individu yang mengonsumsi alkohol >12 g per hari memiliki resiko lebih rendah jika dibandingkan dengan individu yang mengonsumsi 12-24 g per hari (Hankey *et al.*, 2006).

2.1.3.2 Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

- Usia. Resiko terjadinya stroke meningkat secara signifikan pada usia diatas 55 tahun. Setiap tahun, 1% serangan stroke terjadi pada usia 65-74 tahun

dan 5-8% pada usia tersebut mengalami *TIA*s (*Transiet Ischemic Attacks*) (Adams, 2005).

- Garis keturunan. Terjadinya stroke lebih tinggi pada orang yang mempunyai riwayat keluarga dengan serangan stroke. Hal ini juga dipengaruhi oleh faktor herediter dan gaya hidup seperti pola makan dan kebiasaan berolahraga (Adams *et al.*, 2005).
- Jenis kelamin. Penelitian menunjukkan bahwa pria lebih banyak terkena stroke daripada wanita, yaitu mencapai kisaran 1,25 kali lebih tinggi. Akan tetapi, angka mortalitas lebih tinggi pada wanita. Hal ini disebabkan pria umumnya terkena serangan stroke pada usia muda. Sedangkan, para wanita justru sebaliknya, yaitu saat usianya sudah tinggi (tua) (Wiwit, 2010).
- Kelainan pembuluh darah. Kelainan ini menyebabkan sekitar 20% dari total seluruh kejadian stroke, disebabkan oleh kondisi ketika salah satu bilik jantung bagian atas berdetak tidak sinkron dengan jantung sehingga terjadi penggumpalan darah yang menyebabkan sumbatan pembuluh darah. Gumpalan darah tersebut akan terbawa sampai ke pembuluh darah otak dan menyebabkan stroke. Kelainan pembuluh darah ini dapat dikontrol dengan obat atau operasi (Wiwit, 2010).

2.1.4 Klasifikasi

Stroke secara luas diklasifikasikan menjadi stroke iskemik dan hemoragik. Stroke iskemik disebabkan karena gangguan aliran oksigen dan nutrisi ke sel-sel otak oleh karena adanya trombus (stroke trombotik) atau emboli. Sedangkan stroke hemoragik intraserebral dan subarakhnoid disebabkan oleh pecahnya

pembuluh darah kranial (Smith *et al.*, 2005). Sebagian besar stroke $\pm 80\%$ merupakan stroke iskemik dan $\pm 20\%$ sisanya adalah stroke hemoragik (Irfan, 2010).

2.1.4.1 Stroke Hemoragik

Penyebab tersering stroke hemoragik adalah pecahnya mikroaneurisma akibat hipertensi kronik yang tidak terkontrol. Kondisi tersebut dapat menjadi penyebab terjadinya perdarahan intraserebral atau perdarahan subarachnoid. Selain itu, perubahan hemostasis (penggunaan trombolisis, anti agregasi platelet, antikoagulan, *bleeding diathesis*), infeksi, tumor dan trombosis vena serebri juga dapat mencetuskan serangan stroke hemoragik. Stroke hemoragik lebih sering menyebabkan kematian atau disabilitas mayor dibandingkan dengan stroke iskemik walaupun insidensinya lebih rendah dibandingkan stroke iskemik. Hal ini mungkin diakibatkan oleh efek massa dan edema otak yang menyertai dapat menekan jaringan otak disekitarnya sehingga terjadi disfungsi otak yang berat dan peningkatan tekanan intrakranial sehingga menimbulkan herniasi otak yang berakibat fatal (Adams, 2005).

2.1.4.2 Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebabkan oleh aterotrombosis atau emboli, yang mengakibatkan aliran darah otak atau *Cerebral Blood Flow* (CBF) terganggu. Nilai normal CBF adalah 50–60 ml/100 mg/menit. Iskemik terjadi jika CBF < 30 ml/100mg/menit. Jika CBF turun sampai < 10 ml/mg/menit, homeostasis gagal dipertahankan sehingga terjadi influks kalsium secara cepat. Konsentrasi kalsium yang tinggi didalam sel berakibat pada aktivasi enzim proteolitik, dan proses berantai eksitotoksik hingga pada akhirnya kematian neuron. Reperfusi yang

terjadi kemudian dapat menyebabkan pelepasan radikal bebas yang akan menambah kematian sel. Reperfusi juga menyebabkan transformasi perdarahan dari jaringan infark yang mati. Jika gangguan CBF masih antara 15–30 ml/100mg/menit, keadaan iskemik dapat dipulihkan jika terapi dilakukan sejak awal (Wibowo *et al.*, 2001).

2.1.5 Klasifikasi Stroke Iskemik Berdasarkan Penyebabnya

2.1.5.1 Stroke Trombotik

Stroke trombotik disebabkan karena pembentukan trombus (*clot*) yang dapat menutup aliran darah pada arteri. Stroke ini berkaitan dengan lesi aterosklerotik sehingga berdampak pada penyempitan lumen pembuluh darah. Lokasi trombus tersering pada a.karotis interna, a. serebri media, a. vertebralis dan a.basilaris. Stroke trombotik pembuluh darah besar dengan aliran lambat biasanya terjadi saat tidur, saat pasien relatif mengalami dehidrasi dan dinamika sirkulasi menurun. Pelannya aliran darah parsial adalah defisit perfusi yang dapat terjadi pada reduksi mendadak curah jantung atau tekanan darah sistemik. Agar dapat melewati lesi stenotik intra-arteri, aliran darah yang mungkin bergantung pada tekanan intravaskular yang tinggi. Penurunan mendadak tekanan darah tersebut dapat menyebabkan penurunan generalisata CBF, iskemia otak, dan stroke (Hartwig, 2006)

2.1.5.2 Stroke embolik

Stroke embolik dapat berasal dari embolisasi arteri pada sirkulasi darah otak. Sumber emboli tersering yaitu dari bahan trombotik yang terbentuk di dinding rongga jantung, katup mitralis dan arteri besar yang mengalami ulserasi karena aterosklerosis. Bahan trombotik yang diketahui dapat menimbulkan embolisasi

adalah plak aterosklerosis yang terlepas, lemak, gelembung udara, tumor atau benda asing. Cabang superfisial dari arteri serebri dan arteri cerebellar menjadi lokasi paling umum target emboli karena diameter pembuluh darah yang kecil. Emboli yang berasal dari jantung biasanya mencapai otak melalui arteri koronaria atau vertebralis. Dengan demikian, gejala klinis yang ditimbulkan tergantung pada sirkulasi yang tersumbat sesuai dengan percabangan arteri tersebut. Stroke embolik biasanya terjadi secara mendadak dengan efek maksimum sejak awitan penyakit (Hartwig, 2006)

2.1.6 Patofisiologi Stroke Trombotik

2.1.6.1 Pembentukan plak aterotrombotik

Aterosklerosis, secara umum dideskripsikan sebagai pengerasan dan penebalan arteri, yang dicirikan oleh adanya proses kalsifikasi pada tunica media. Inisial lesi aterosklerosis dimulai dari adanya *fatty streaks*, yaitu kumpulan lemak intraseluler (kolesterol) yang terdapat di makrofag maupun sel otot polos, yang dapat terjadi sejak masa remaja (Sharp FR, 2016).

Proses diawali dari berubahnya kolesterol LDL (k-LDL) menjadi lebih aterogenik setelah proses oksidasi dan berubah menjadi LDL yang teroksidasi (Ox-LDL). Netrofil dipercaya sebagai sel yang dapat menginduksi pembentukan ox LDL tersebut dengan mengeluarkan berbagai macam sitokin salah satunya yaitu ROS (*Reactive Oxygen Species*). Ox-LDL yang aterogenik tersebut kemudian akan terus berkembang dan berubah menjadi bersifat sitotoksik proinflamasi, kemotaktik dan proaterogenik. Stimuli inflamasi tersebut dianggap sebagai suatu sinyal kerusakan endotel oleh platelet sehingga akan mengeluarkan sitokin CCL5 yang akan berikatan pada reseptor CCR5 pada netrofil sehingga

menginduksi netrofil untuk mensekresi CRAMP (*Cathelicidin Antimicrobial Peptide*) yang berperan dalam perekrutan monosit. Monosit selanjutnya berubah menjadi makrofag oleh *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF) yang kemudian akan menangkap Ox LDL dan berubah menjadi sel busa (*foam cell*). *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) yang dihasilkan sel pembuluh darah, makrofag dan trombosit dan leukosit akan mempengaruhi migrasi dan proliferasi sel otot polos dari tunika media ke intima. sel otot polos dengan matriks ekstraseluler akan membentuk kapsul fibrosa yang akan melokalisasi plak lipid dengan aliran darah. kemudian plak tersebut akan mengalami nekrosis dan terjadi kalsifikasi. Plak akan menginvasi dan menyebar kedalam tunika media dinding pembuluh darah sehingga terjadi penebalan dinding dan penyempitan lumen (Sharp, 2016).

Perubahan struktur tersebut dideteksi sebagai suatu kerusakan endotel pembuluh darah menyebabkan aktivasi leukosit proinflamasi dan platelet. Netrofil diketahui sebagai komponen leukosit yang menginisiasi degradasi plak melalui enzim proteolitik MMPs (*Matrix Metalloproteinase*). Enzim tersebut akan mendegradasi kapsul fibrosa yang rapuh dan menyebabkan ruptur dan terbentuk plak aterotrombotik. Selain leukosit, platelet akan mengalami adhesi, aktivasi, dan agregasi membentuk coagulation cascade sehingga terbentuk trombus. pembentukan trombus oleh platelet akan menyebabkan penutupan aliran darah dan hipoksia jaringan. Berkurangnya asupan oksigen mengakibatkan apoptosis sel pada otak. Jika keadaan tersebut dibiarkan lebih lanjut maka akan berakhir pada nekrosis jaringan dan secara klinis menyebabkan defisit neurologis fokal. (Sharp, 2016).

2.1.7 Manifestasi Klinis

Gambaran klinis yang dapat timbul karena stroke trombotik bergantung pada tingkat keparahan stroke dan lokasi pembuluh darah yang mengalami gangguan perfusi.

- **Arteri Cerebri Anterior**
Gejala primer adalah kebingungan. Klinis yang lain yaitu hemiparesis kontralateral dengan kelumpuhan tungkai lebih menonjol, gangguan mental, gangguan sensoris pada tungkai yang lumpuh, kesulitan dalam berkemih dan defekasi, kejang, dan refleks patologis mencekram positif (disfungsi lobus frontalis) (Black & Hawks, 2005).
- **Arteri Cerebri Media**
Hemisensoris dan kehilangan kemampuan berbahasa (afasia). Jika lokasi iskemik berada di pangkal arteri maka kelumpuhan yang terjadi semakin ringan (Black & Hawks, 2005).
- **Arteri Karotis Interna**
Gejala pada umumnya unilateral. Kehilangan visus secara mendadak (amaurosis fugaks), ketidakmampuan untuk berbicara atau mengerti bahasa lisan (disfasia), dan kelumpuhan pada sisi tubuh yang berlawanan (hemiparesis kontralateral) serta dapat disertai sindrom Horner sesuai dengan sisi sumbatan (Black & Hawks, 2005).
- **Arteri Serebri Posterior**
Gejala lobus otak tengah atau talamus. Koma, hemiparesis kontralateral, ketidakmampuan membaca (aleksia), dan kelumpuhan saraf kranialis ketiga (Black & Hawks, 2005).

- **Sistem Vertebrobasiler**

Sirkulasi posterior, manifestasi biasanya bilateral. Kelumpuhan ekstremitas, meningkatnya refleks tendon, gangguan kordinasi gerakan tubuh, tremor, vertigo, disfagia, gangguan motoris lidah (diastria), penurunan kesadaran, diplopia, nistagmus, hemianopia homonim, dan gangguan pendengaran (Aminoff *et al.*, 2015).

2.1.8 Pemeriksaan Penunjang Diagnostik

Pasien dengan gejala klinis yang diduga stroke harus menjalani pemeriksaan CT-Scan atau MRI tanpa kontras. Diagnosis stroke trombotik ditegakkan bila temuan klinis tidak menunjukkan migrain, hipoglikemia, ensefalitis atau perdarahan subarakhnoid dan CT-Scan tidak menunjukkan perdarahan, tumor, serta infeksi lokal. Pemeriksaan penunjang berfungsi untuk membedakan antara stroke iskemik dan stroke hemoragik, juga untuk identifikasi dugaan adanya efek tumor atau massa. Pada stroke trombotik didapatkan gambaran hipodens pada hasil CT-Scan, digunakan untuk membedakan dengan stroke hemoragik fase akut yang menunjukkan hasil hiperdens (Lumbantobing, 2001).

2.2 Leukosit

2.2.1 Definisi

Leukosit adalah komponen sel darah yang mempunyai inti. Secara umum terdiri atas 2 golongan utama yaitu granular dan agranular. Leukosit granular mengandung granula spesifik dalam sitoplasmanya dan dalam bentuk yang bervariasi. leukosit jenis ini terbagi atas 3 macam yaitu netrofil basofil dan eosinofil. sebaliknya, leukosit agranular mempunyai sitoplasma yang tampak homogen, dan intinya berbentuk bulat atau bentuk seperti ginjal. Terdapat 2 jenis leukosit

agranular yaitu limfosit yang terdiri dari sel-sel kecil dengan sitoplasma sedikit, dan monosit terdiri atas sel-sel yang besar dan mengandung sitoplasma lebih banyak (Effendi, 2003).

Leukosit mempunyai peran dalam sistem pertahanan seluler dan humoral untuk melawan benda asing yang masuk ke dalam tubuh manusia termasuk bakteri penyebab infeksi. Leukosit dapat melakukan gerakan amoeboid dan melalui diapedesis leukosit dapat meninggalkan kapiler dengan menerobos diantara sel-sel endotel kemudian migrasi ke jaringan yang terkena kerusakan. Selain itu, leukosit juga berfungsi mencegah kerusakan pembuluh darah dari pembentukan trombus yang dapat menyebabkan iskemik. Sel yang memegang peranan fungsi tersebut adalah basofil yang mampu menghasilkan heparin sebagai zat anti koagulasi (Effendi, 2003)

Rata-rata jumlah leukosit dalam sirkulasi darah manusia normal adalah 4.000-11.000/mm³. Jika jumlah leukosit lebih dari 11.000/mm³ disebut leukositosis dan bila kurang dari 4.000/mm³ disebut leukopenia. Penurunan jumlah leukosit dipengaruhi oleh kondisi seperti kemoterapi, radioterapi, infeksi virus, dan penyakit leukimia atau *myelodisplastic syndrome*. Sedangkan pada peningkatan leukosit dapat ditemukan pada kondisi inflamasi, infeksi, dan gangguan stress (Medscape, 2015).

2.2.2 Peran Leukosit Pada Proses Iskemia Jaringan Otak

Infiltrasi leukosit menginisiasi proses iskemia jaringan otak terjadi melalui beberapa proses yang berbeda. Pertama, adesi leukosit pada endotel dapat menurunkan aliran eritrosit pada pembuluh darah kecil menyebabkan *no-reflow phenomenon* dan kerusakan pada otak. Aktivasi leukosit pada permukaan endotel juga mengeluarkan enzim protease, gelatinase, kolagenase dan *reactive oxygen*

species (ROS) yang dapat menghambat proses perbaikan pada pembuluh darah dan jaringan otak yang mengalami kerusakan. Aktivasi fosfolipase oleh leukosit akan mencetuskan produksi beberapa zat aktif seperti leukotrin, eukosanoid, prostaglandin dan *platelet-activating factor* (PAF) berdampak pada vasokonstriksi pembuluh darah dan agregasi platelet. selain itu, leukosit yang mengadakan infiltrasi juga melepas sitokin proinflamasi dan modulator sistem imun pada jaringan yang mengalami iskemik sehingga dapat menyebabkan kerusakan saraf lebih lanjut (Jickling *et al.*, 2015).

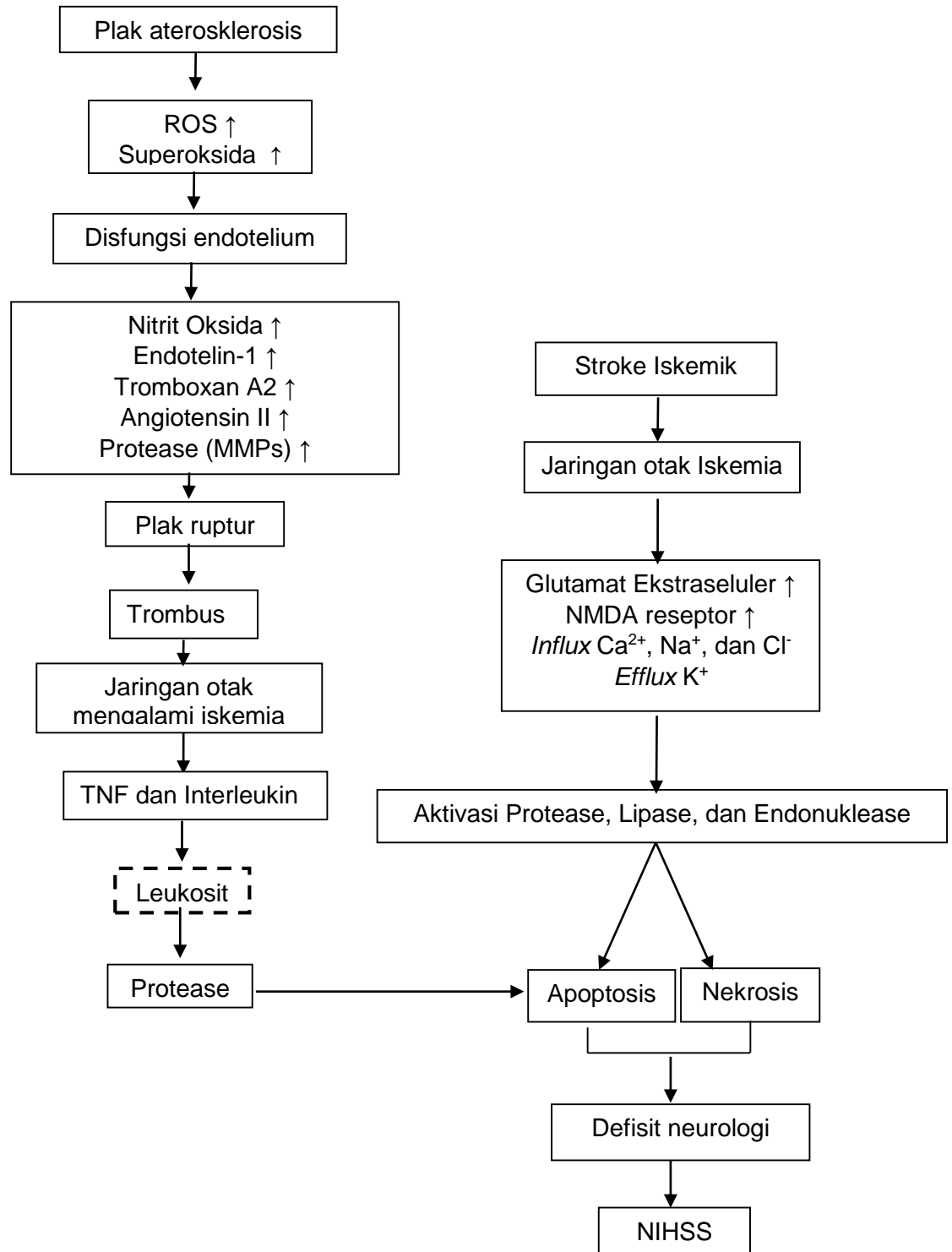
Netrofil adalah komponen leukosit yang pertama kali menginfiltrasi jaringan otak yang mengalami iskemia. Netrofil mengadakan adhesi pada endotel oleh karena berikatan dengan molekul adhesi seperti selectin, *intracellular Cell adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan integrin. Dalam 2 jam pertama, netrofil mengadakan rolling dan adhesi pada pembuluh darah otak. Setelah inisial adhesi terjadi, netrofil akan mengalami kemotaksis ke jaringan yang mengalami kerusakan. kemotaksis tersebut disebabkan oleh pelepasan kemokin dan sitokin pada lokasi iskemik. Netrofil mencapai jumlah maksimal pada 2-4 hari pasca iskemik jaringan dan menurun setelahnya. Selama periode ini, netrofil akan terus berkontribusi dalam perusakan *blood brain barrier*, perluasan lokasi iskemik, perdarahan hingga menyebabkan defisit neurologis yang permanen (Kim *et al.*, 2016).

2.3 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) digunakan untuk menilai impairment, yang terdiri dari 12 pertanyaan—tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, *gaze palsy*, pemeriksaan lapangan

pandang, *facial palsy*, motorik, ataksia, sensori, bahasa, disartria dan inatensi. Skala ini telah banyak digunakan pada berbagai penelitian tentang terapi stroke akut dan merupakan pemeriksaan standar dalam penelitian klinis. Skor ini tidak hanya membantu untuk mengukur derajat defisit neurologis, namun juga untuk memfasilitasi komunikasi antara penyedia layanan kesehatan, mengidentifikasi kemungkinan lokasi oklusi pembuluh darah, menyediakan prognosis awal, dan membantu mengidentifikasi eligibilitas pasien untuk berbagai intervensi dan potensial komplikasi (Adams, 2007). Penilaian retrospektif untuk menilai keparahan stroke dengan NIHSS menunjukkan bahwa skor ini reliable dan tidak bias bahkan jika elemen pemeriksaan fisik ada yang hilang dari rekam medis pasien (Williams *et al.*, 2000).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.2 Kerangka Teori Penelitian