

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Strok

Strok merupakan sindroma klinis akibat gangguan pembuluh darah otak, timbul mendadak dan biasanya mengenai penderita usia 45-80 tahun.⁽¹⁸⁾ Secara definisi WHO (*World Health Organization*) menetapkan bahwa strok adalah suatu tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan otak fokal (atau global, seperti perdarahan di subaraknoid) dengan gejala-gejala yang berlangsung selama 24 jam atau lebih (selain diakibatkan oleh pembedahan atau kematian), tanpa adanya penyebab lain yang jelas selain vaskular.⁽⁴⁾

2.2 Klasifikasi Strok

Banyak aspek yang dipertimbangkan dalam menetapkan pembagian strok.⁽¹⁸⁾

1. Dari penyebabnya
 - a. Jenis perdarahan (strok hemoragik), disebabkan pecahnya pembuluh darah otak, baik intracranial maupun subarachnoid. Pada perdarahan intracranial, pecahnya pembuluh darah otak dapat karena *berry aneurysm* akibat hipertensi tak terkontrol yang mengubah morfologi arteriol otak atau pecahnya pembuluh darah otak tersebut. Perdarahan subarachnoid disebabkan pecahnya aneurysma kongenital pembuluh arteri otak diruang subaraknoidal.
 - b. Jenis oklusif (strok iskemik), dapat terjadi karena emboli yang lepas dari sumbernya, biasanya berasal dari jantung atau pembuluh arteri otak baik intracranial maupun ekstrakranial atau trombotik/arteriosklerotik fokal pada pembuluh arteri otak yang berangsur-angsur menyempit dan akhirnya tersumbat.

2. Dari aspek waktu, proses stroke dapat bermanifestasi sebagai:
 - a. Serangan otak seintas (*transient ischemic attack*), berlangsung kurang dari 24 jam, dan sembuh sendiri.
 - b. Serangan otak yang reversible (*reversible ischemic neurological deficit*)
 - c. Serangan stroke iskemik *irreversible*
3. Dari segi patologik dikenal infark otak, infark hemoragik, dan perdarahan otak.

2.3 Strok Iskemik

2.3.1 Definisi Strok Iskemik

Stroke iskemik adalah tanda klinis disfungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan kurangnya aliran darah ke otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak.⁽¹⁹⁾ Lesi iskemik parenkim otak disebabkan oleh gangguan suplai darah otak yang persisten, biasanya baik oleh hambatan pembuluh darah yang memberikan suplai atau yang lebih jarang oleh hambatan aliran vena yang menyebabkan stasis darah di otak, dengan gangguan sekunder penghantaran oksigen dan nutrisi.⁽²⁰⁾

2.3.2 Epidemiologi

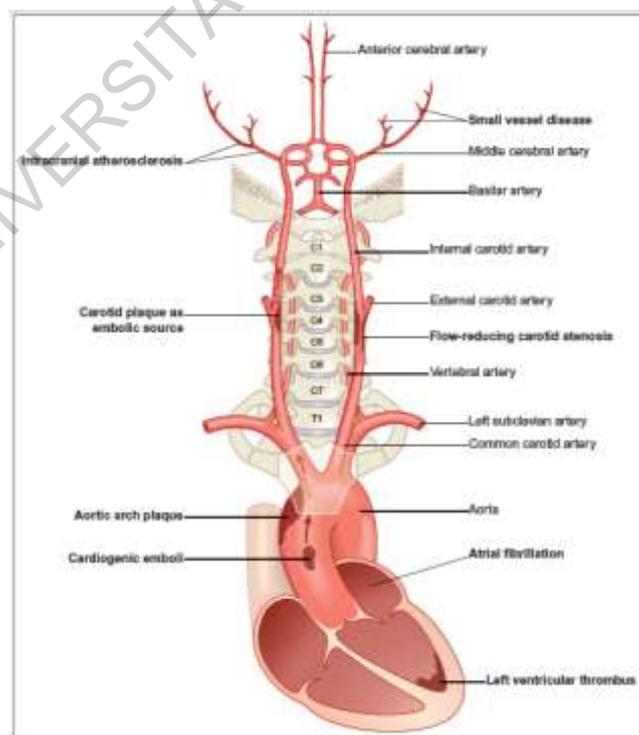
Berdasarkan data dari *National Center for Health Statistic* (NCHS), stroke merupakan penyebab kematian ke-4 di dunia setelah penyakit jantung, kanker, dan penyakit pernapasan bawah kronis (*chronic lower respiratory disease*). Rata-rata satu orang meninggal akibat stroke setiap 4 menit, dan terhitung sebagai penyebab dari setiap 19 kematian di United States. Pada tahun 2007 – 2010, diperkirakan 6,8 juta orang Amerika dengan usia lebih dari 20 tahun mengalami stroke, dan diperkirakan 795.000 orang mengalami stroke pertama kali (610.000 orang) atau stroke berulang (185.000 orang). Rata-rata ada satu orang di United States yang terkena stroke setiap 40 detik.⁽⁴⁾

Penelitian epidemiologi strok regional Asia Timur (Cina, Hongkong, Taiwan, Jepang, Korea Selatan dan Korea Utara dan Negara-negara ASEAN) selama tahun 1984-2004, menemukan angka kejadian kasus baru 4995 di Cina, Taiwan dan Jepang. Insidensi di Cina sebesar 483/100.000 dan di Jepang 201/100.000. Di Asia Tenggara, 2005, dilaporkan prevalensi 4,05 permil di Singapura, dan di Thailand, prevalensi strok 690 per 100.000 penduduk.⁽²¹⁾

Di Asia seperti Singapura, dengan meningkatnya mutu pelayanan dan teknologi kesehatan, angka kematian menurun dari 99 menjadi 55 per 100.000 penduduk, sedangkan di Thailand dilaporkan kematian akibat strok 11 per 100.000 penduduk. Hal ini mengakibatkan jumlah penderita pasca strok yang selamat dengan kecacatan (*disability*) meningkat di masyarakat.⁽²¹⁾

2.3.3 Etiologi

Meskipun manajemen awal strok iskemik akut sering dilakukan tidak tergantung pada etiologi, namun penting adanya pembuktian penyebab dalam mengurangi risiko strok berulang.⁽²²⁾



Gambar 2.1 Lokasi Etiologi Tersering Strok Iskemik Akut⁽²⁰⁾

Delapan puluh persen kasus strok berasal dari proses iskemik dan disebabkan oleh sumbatan trombotik atau tromboembolik pada arteri. Lokasi tersering asal bekuan yaitu arteri serebral ekstrakranial, jantung (fibrilasi arterial, penyakit katup mitral, thrombus ventricular kiri), arteri kecil yang mempenetrasi pada otak (strok lakunar), dan plak arkus aorta.⁽¹²⁾ Bekuan darah, atau serpihan debris yang lepas dari plak ateromatosa di dinding pembuluh darah besar ekstrakranial, terbawa oleh aliran darah ke otak, dan menjadi sumbatan di dalam lumen *end artery* fungsional. Oklusi embolik proksimal pada trunkus utama arteri serebri menyebabkan infark luas pada seluruh teritori pembuluh darah tersebut.

2.3.4 Faktor Risiko

Beberapa faktor diketahui meningkatkan penyakit strok, dan telah dilakukan banyak studi berskala luas. Faktor risiko untuk terjadinya strok dapat diklasifikasikan berdasarkan kemungkinannya untuk dimodifikasi atau tidak (*nonmodifiable*, *modifiable*, atau *potentially modifiable*) dan bukti yang kuat (*well documented* atau *less well documented*).⁽⁸⁾

1. *Non modifiable risk factors*:

1. Usia
2. Jenis kelamin
3. Berat badan lahir rendah
4. Ras/etnis
5. Genetik

2. *Modifiable risk factors*

1. *Well –documented and modifiable risk factors*

- a. Hipertensi
- b. Paparan asap rokok
- c. Diabetes
- d. Atrial fibrilasi dan beberapa kondisi jantung tertentu

- e. Dislipidemia; perubahan profil lipid yang berhubungan dengan peningkatan resiko arterosklerosis dengan peningkatan kolesterol total, LDL, trigliserida dan penurunan HDL
- f. Stenosis arteri karotis
- g. Sickle cell disease
- h. Terapi hormonal pasca menopause
- i. Diet yang buruk
- j. Inaktivitas fisik
- k. Obesitas

2. *Less well-documented and modifiable risk factors*

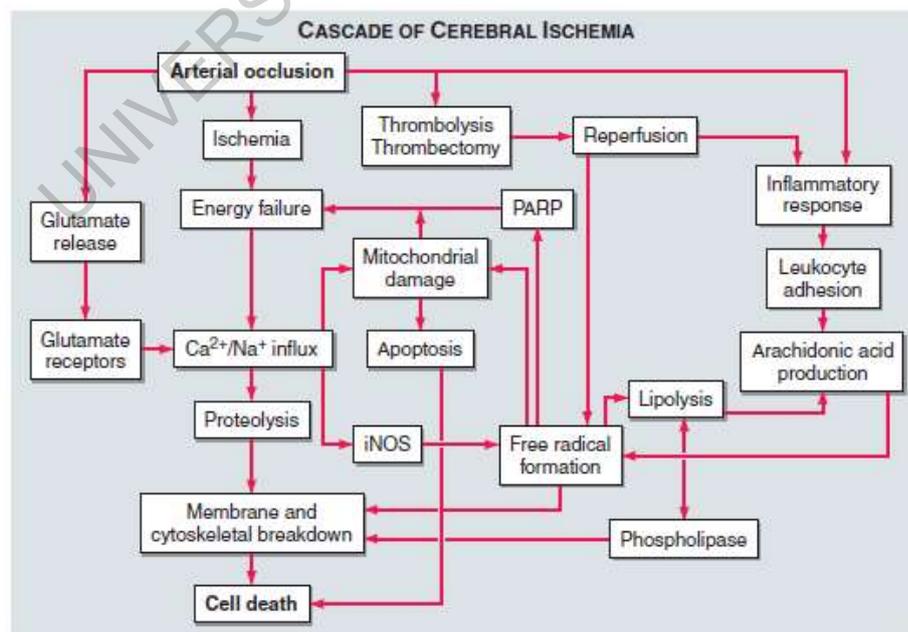
- a. Sindroma metabolik
- b. Penyalahgunaan alkohol
- c. Penggunaan kontrasepsi oral
- d. *Sleep-disorder breathing*
- e. Nyeri kepala migren
- f. Hiperhomosisteinemia
- g. Peningkatan lipoprotein (a)
- h. Peningkatan *Lipoprotein-associated phospholipase*
- i. Hiperkoagulasi
- j. Inflamasi
- k. Infeksi

2.3.5 Patofisiologi Strok Iskemik

Sistem saraf pusat memiliki kebutuhan energi yang sangat tinggi yang hanya dapat dipenuhi oleh suplai substrat metabolik yang terus menerus dan tidak terputus. Pada keadaan normal, energi tersebut semata-mata berasal dari metabolisme aerob glukosa. Otak tidak memiliki persediaan energi untuk digunakan saat terjadi potensi gangguan penghantaran substrat. Jika tidak mendapatkan glukosa dan oksigen dalam jumlah cukup, fungsi neuron akan menurun dalam beberapa detik.⁽²⁰⁾

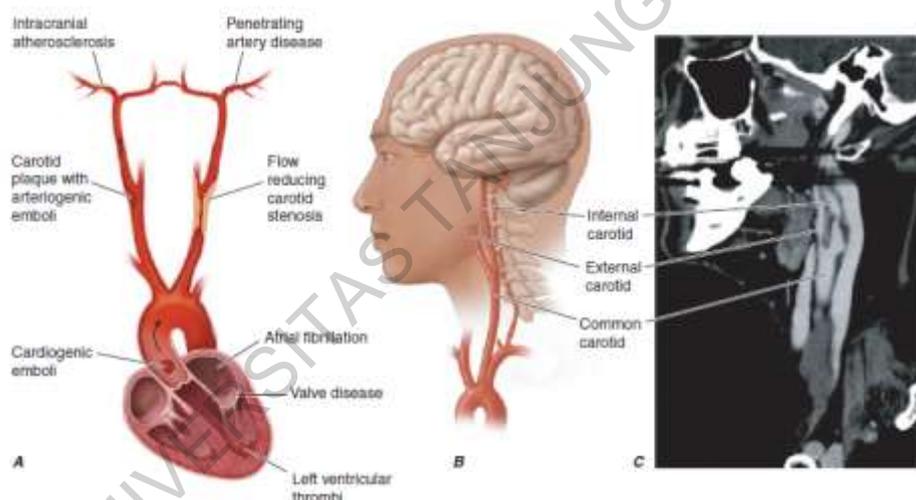
Sejumlah energi yang berbeda dibutuhkan agar jaringan otak tetap hidup (intak secara struktural) dan untuk membuatnya tetap berfungsi. Kebutuhan aliran darah minimal untuk memelihara strukturnya adalah sekitar 5-8 ml per 100 g per menit (pada jam pertama iskemia). Sebaliknya, kebutuhan aliran darah minimal untuk berlanjutnya fungsi adalah 20 ml per 100 gr per menit. Karena itu, dapat terlihat adanya defisit fungsional tanpa terjadinya kematian jaringan (infark). Jika aliran darah yang terancam kembali pulih dengan cepat, seperti oleh trombolisis spontan atau secara terapeutik, jaringan otak tidak rusak dan berfungsi kembali seperti sebelumnya, defisit neurologis pulih sempurna. Hal ini merupakan rangkaian kejadian pada *transient ischemic attack* (TIA), yang secara klinis didefinisikan sebagai defisit neurologis sementara dengan durasi tidak lebih dari 24 jam. Delapan puluh persen dari seluruh TIA berlangsung sekitar 30 menit. Manifestasi klinisnya tergantung pada teritori vaskular otak tertentu yang terkena.⁽²⁰⁾

Infark serebral fokal terjadi melalui dua jalur yang berbeda. Pertama jalur nekrosis dimana terjadi penghancuran seluler sitoskeleton dengan cepat. Kedua adalah jalur apoptosis dimana sel-sel diprogram untuk mati.⁽²²⁾



Gambar 2.2 Mekanisme Kematian Sel Otak pada Strok Iskemik⁽²²⁾

Iskemia menyebabkan terjadinya nekrosis jaringan disebabkan oleh neuron kekurangan glukosa, yang pada akhirnya terjadi kegagalan mitokondria menghasilkan ATP. Tanpa ATP, pompa ion membrane berhenti berfungsi dan neuron mengalami depolarisasi, kalsium intraseluler meningkat. Depolarisasi seluler juga menyebabkan pelepasan glutamate dari terminal sinaps; kelebihan glutamate ekstraseluler menyebabkan neurotoksisitas oleh pengaktifan glutamate postsinaps reseptor saraf yang meningkatkan masuknya kalsium. Radikal bebas menyebabkan yang diproduksi oleh degradasi lipid membrane dan disfungsi mitokondria. Radikal bebas menyebabkan kerusakan membrane katalitik dan kemungkinan kerusakan fungsi penting lainnya dari sel.⁽¹⁹⁾



Gambar 2.3 Mekanisme Strok Iskemik⁽²²⁾

Pada gambar 2.3 terdapat tiga mekanisme utama yang mendasari stroke iskemik. Pertama oklusi pembuluh intrakranial oleh embolus yang muncul dilokasi yang jauh (misalnya, sumber kardiogenik seperti fibrilasi atrium atau emboli arteri ke arteri dari plak aterosklerosis carotis), sering mempengaruhi pembuluh intrakranial besar (gambar A). Kedua thrombosis in situ, biasanya mempengaruhi arteri kecil yang muncul dari arteri kranial utama. Ketiga hipoperfusi disebabkan oleh terbatasnya aliran stenosis dari ekstrakranial besar (misalnya, karotis internal) atau pembuluh intrakranial, sering menghasilkan “watershed” iskemik (gambar B dan C). Pada pasien ini gambaran CT angiogram

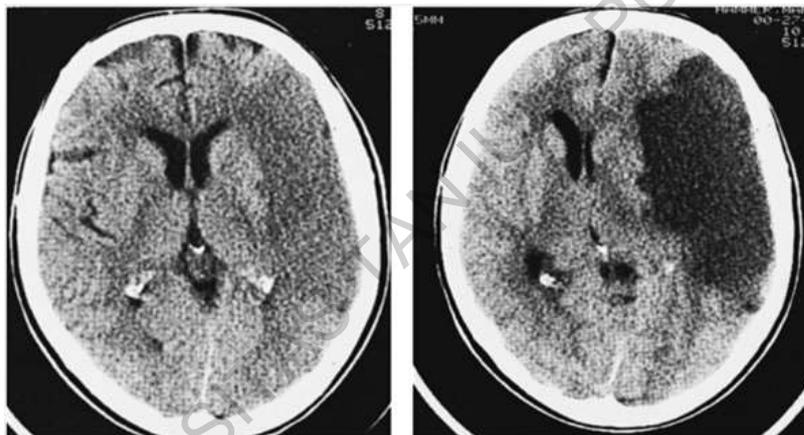
dari arteri komunis, arteri karotis internal dan arteri karotis eksternal. *High-grade stenosis* pada arteri karotis internal, yang dapat berhubungan dengan emboli otak atau terbatasnya aliran yang menyebabkan iskemia.⁽²²⁾

2.3.6 Diagnosis

Strok iskemik muncul berupa onset defisit neurologis fokal mendadak sesuai dengan dugaan daerah vaskularisasi. Diagnosis memerlukan eksklusi perdarahan otak dan keadaan yang menyerupai kondisi nonvaskular: kejang disertai defisit neurologis pasca-kejang, hematoma subdural, tumor otak, abses otak, ensefalitis, migren terkomplikasi, dan abnormalitas glukosa. Tujuan utama evaluasi dini adalah mengidentifikasi jenis strok (iskemik atau hemoragik) dan menentukan apakah pasien memenuhi kriteria untuk terapi trombolitik atau terapi lainnya. Hanya diagnosis tepat yang dapat memberikan terapi yang sesuai, yang pada kasus-kasus tertentu, dapat menghambat perkembangan infark dan mencegah kemungkinan rekurensi. Riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik dini juga digunakan dalam mengkaji luasnya disfungsi neurologis dan mengidentifikasi faktor risiko aterotrombosis serta kondisi medis yang menyertai. Pemeriksaan laboratorium seperti kadar glukosa, profil lipid, dan elektrolit dilakukan untuk mengidentifikasi kemungkinan penyebab strok, untuk mengidentifikasi komplikasi yang terkait strok, untuk menetapkan dasar parameter koagulasi, dan untuk mengidentifikasi faktor risiko aterosklerosis generalisata.⁽¹²⁾

Diagnosis baku emas (*gold standard*) strok adalah dengan menggunakan CT Scan atau MRI yang jumlahnya masih sangat terbatas di Indonesia. Semua pasien yang diduga strok harus menjalani pemeriksaan MRI atau CT Scan tanpa kontras untuk membedakan antara strok iskemik dan hemoragik serta mengidentifikasi adanya efek tumor atau massa. *Computerized tomography* (CT) menunjukkan area iskemik tidak lebih cepat dari dua jam setelah onset hipoperfusi. Namun pemeriksaan ini menunjukkan perdarahan secara cepat dan sah. Setiap pasien dengan onset defisit neurologis akut atau subakut sebaiknya dilakukan pemeriksaan CT *scan* sesegera mungkin sehingga perdarahan dapat terdiagnosis atau disingkirkan. Keuntungan CT lainnya, dibandingkan dengan

MRI, adalah ketersediaanya yang cepat. Selain itu CT *scan* lebih unggul dalam membedakan perdarahan dan iskemia pada lesi akut dibandingkan dengan penggunaan MRI. Ketidakmampuan CT untuk menunjukkan fase awal iskemia akut merupakan kelemahan utamanya: CT *scan* umumnya normal pada saat terapi kausal iskemia serebri masih mungkin dilakukan. Selain itu, untuk alasan teknis, infark di fosa posterior dan iskemia kortikal murni sering tidak terlihat pada CT hingga perjalanan fase lanjut, atau bahkan tidak terlihat sama sekali. Jika CT *scan* awal tidak menunjukkan lesi, masih dapat dilakukan pemeriksaan ulang 24 jam kemudian, sebab infark yang pada awalnya tidak terlihat dapat terlihat pada pemeriksaan kedua.^(3,12,20)



Gambar 2.4 Gambaran CT scan infark iskemik⁽²³⁾

Infark iskemik besar belahan otak kiri terutama dalam distribusi pembagian superior dari arteri serebral tengah. CT *scan* diambil 24 jam (kiri) dan 72 jam (kanan) setelah timbulnya gejala neurologis. Scan kedua menunjukkan pembengkakan ditandai dari jaringan infark dan perpindahan struktur pusat.⁽²³⁾

2.3.7 Tatalaksana

Penanganan awal stroke iskemik tergantung pada jenis stroke dan kelayakan untuk terapi trombolitik. Tindakan untuk mencegah stroke berulang berdasarkan pada lokasi/keparahan stenosis atau pada dugaan sumber emboli.⁽¹²⁾ Pada fase akut stroke iskemik, usaha dokter terutama terarah untuk membatasi kehilangan neuronal ireversibel di area iskemik, seluas mungkin. Terapi bertujuan untuk menyelamatkan jaringan otak yang menjadi disfungsi akibat iskemia.⁽¹⁷⁾

Adapun tujuan penanganan umum pasien strok adalah:

1. Memberikan *life support* (bantuan hidup) secara umum.
Penanganan ini mutlak dilakukan semua tenaga kesehatan yang bertujuan untuk penanganan *life support*. Tindakan umum yang dikerjakan adalah
 - a. Pembebasan jalan nafas
 - b. Oksigenasi jika diperlukan
 - c. Pengendalian sirkulasi darah agar tidak terjadi penurunan perfusi ke jaringan otak
 - d. Manajemen cairan dan elektrolit
 - e. Mengatur posisi kepala lebih tinggi 15-30°
 - f. Mengatasi kejang
 - g. Mengatasi rasa nyeri
 - h. Menjaga suhu tubuh normal
 - i. Menghilangkan rasa cemas
2. Meminimalkan lesi strok
3. Mencegah komplikasi akibat strok
4. Melakukan rehabilitasi
5. Mencegah timbulnya serangan ulang strok

Pasien dengan strok iskemik disertai peninggian kadar kolesterol harus ditanggulangi sesuai dengan guideline NCEP III, termasuk didalamnya modifikasi gaya hidup, tuntunan diit dan obat-obat yang direkomendasikan.⁽¹⁷⁾

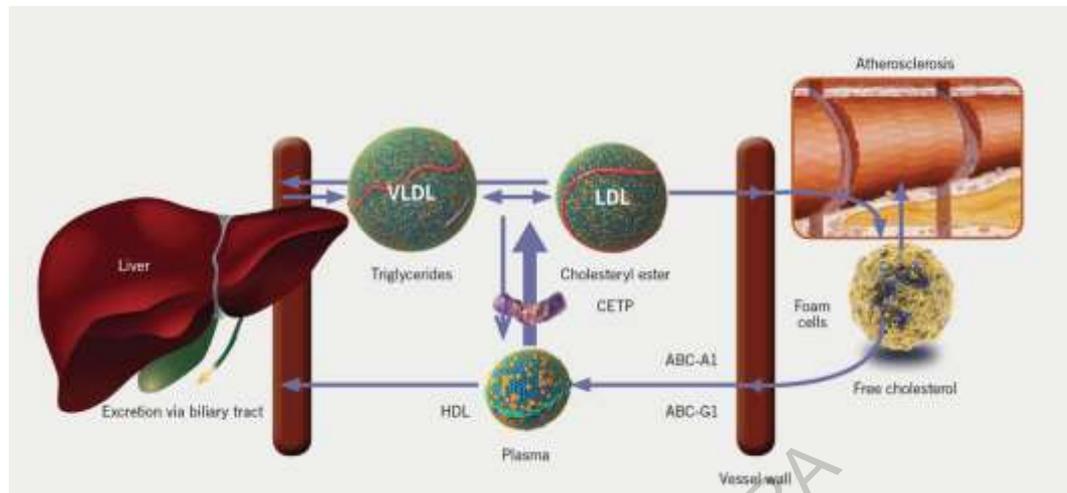
Pada pasien dengan hipertrigliseridemia pengobatan kadar trigliserida berfokus pada perubahan gaya hidup. Misalnya, penurunan 5% sampai 10% berat badan menurunkan kadar trgliserida sebesar 20%. Pengurangan gula tambahan dan fruktosa dan meningkatkan asupan lemak tak jenuh dapat berkontribusi menambahkan pengurangan kadar trigliserida sebesar 10 sampai 20%.⁽²⁴⁾ Penggunaan turunan asam fibrat seperti gemfibrozil, fenofibrat, dan bezafibrat dapat menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL.⁽⁸⁾ *Third report of the National Cholesterol Educational Program and the Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III)* menyarankan penggunaan obat golongan statin, asam nikotinat, dan asam fibrat.⁽²⁵⁾

Kadar gula darah >150 mg/dl harus dikoreksi sampai batas gula darah sewaktu 150 mg/dl dengan insulin *drip* intravena kontinu selama 2-3 hari pertama. Hipoglikemia (kadar gula darah <60 mg/dl atau <80 mg/dl dengan gejala) diatasi segera dengan dekstrosa 40% iv sampai kembali normal dan harus dicari penyebabnya.⁽¹⁷⁾

2.4 Peranan Lipid pada Atherosklerosis

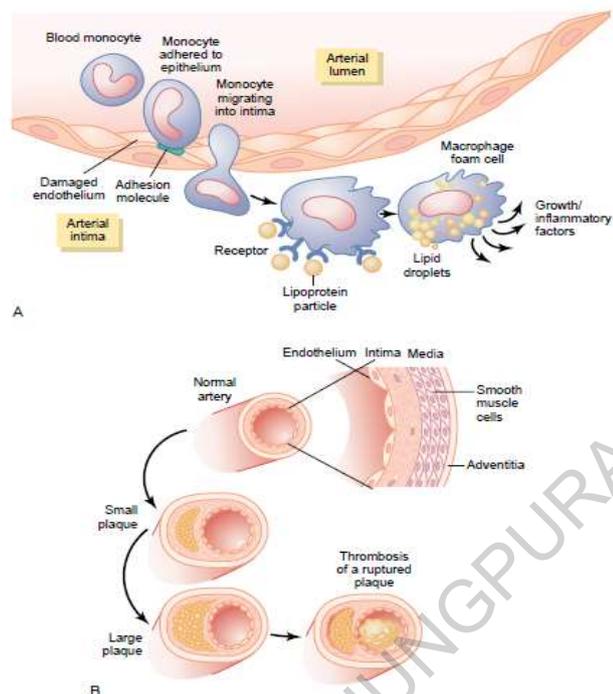
Aterosklerosis adalah suatu penyakit arteri berukuran besar dan sedang akibat terbentuknya lesi lemak yang disebut plak ateromatosa pada permukaan dalam dinding arteri. Aterosklerosis dan pembentukan plak yang terjadi selanjutnya menghasilkan penyempitan atau oklusi arteri dan merupakan penyebab stenosis arteri yang paling sering. Arteri yang mengalami aterosklerosis kehilangan sebagian besar distensibilitasnya sehingga dapat menyebabkan daerah di dinding pembuluh darah menjadi mudah robek.^(3,26)

Sebagian besar lemak yang terdapat di dalam tubuh akan masuk ke dalam kategori asam lemak dan triasilgliserol; gliserofosfolipid dan sfingolipid; eikosanoid; kolesterol, garam empedu, dan hormon steroid; serta vitamin larut lemak. Lemak-lemak ini memiliki fungsi dan struktur kimia yang sangat beragam. Namun, mereka memiliki satu sifat yang sama: relatif tidak larut dalam air. Agar lipid plasma dapat diangkut dalam sirkulasi darah, maka susunan molekul lipid tersebut perlu dimodifikasi, yaitu dalam bentuk kompleks lipid protein atau lipoprotein yang bersifat larut dalam air. Lipoprotein ini merupakan partikel kecil-lebih kecil dari kilomikron tetapi komposisinya secara kualitatif sama mengandung trigliserida, kolesterol, fosfolipid, dan protein. Terdapat empat lipoprotein utama yang diberi nama berdasarkan densitas proteinnya dibandingkan dengan lemaknya: (1) lipoprotein berdensitas tinggi (*high density lipoprotein*, HDL); (2) lipoprotein berdensitas sedang (*intermediate density lipoprotein*, HDL); (3) lipoprotein berdensitas rendah (*low density lipoprotein*, LDL); (4) lipoprotein berdensitas sangat rendah (*very low density lipoprotein*, VLDL).⁽²⁶⁻²⁸⁾



Gambar 2.5 Peran *Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP)* pada metabolisme lipoprotein⁽²⁹⁾

Lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) dibentuk dihati, terutama dari karbohidrat makanan. Triasilgliserol pada kilomikron dan VLDL dicerna oleh lipoprotein lipase (LPL), suatu enzim yang melekat pada sel endotel kapiler. LPL mengubah kilomikron menjadi sisa-sisa kilomikron dan mengubah VLDL menjadi lipoprotein berdensitas sedang (IDL). Produk yang memiliki triasilgliserol relatif rendah ini diserap oleh hati melalui proses endositosis dan diuraikan lisosom. IDL juga dapat diubah menjadi lipoprotein berdensitas rendah (LDL) melalui pencernaan triasilgliserol lebih lanjut. LDL dapat menjalani proses endositosis dengan dibantu oleh reseptor sel hati atau sel perifer. LDL juga dapat dioksidasi dan diserap oleh reseptor penyapu (*scavenger*) pada makrofag. Jalur penyapuan ini berperan dalam pembentukan aterosklerosis. HDL membantu menahan proses aterosklerosis. Setelah disekresikan ke dalam darah, HDL mengalami perubahan akibat interaksi dengan kilomikron dan VLDL. Dengan kedua lipid ini, HDL saling bertukar protein dan lemak. HDL juga menyerap kolesterol dari permukaan sel dan dari lipoprotein lain dan mengubahnya menjadi ester kolesterol. Ester kolesterol ini akhirnya dikembalikan ke hati. Partikel HDL berukuran besar ini, memindahkan ester kolesterol ke VLDL untuk ditukar dengan triasilgliserol. Pertukaran ini diperantarai oleh protein pemindah ester kolesterol (*cholesterol ester transfer protein, CETP*).^(28,29)



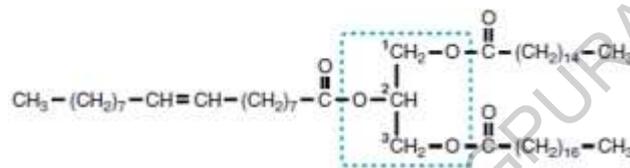
Gambar 2.6 Proses Perkembangan Atherosklerotik⁽²⁶⁾

Faktor penting yang menyebabkan atherosklerosis adalah konsentrasi kolesterol yang tinggi dalam plasma darah dalam bentuk lipoprotein berdensitas rendah. Seiring dengan menumpuknya LDL di dalam dinding pembuluh, produk kolesterol ini teroksidasi, terutama oleh zat-zat oksidatif yang dihasilkan pembuluh darah. Sebagai respon terhadap keberadaan LDL teroksidasi ini, sel-sel endotel menghasilkan bahan-bahan kimia yang menarik monosit ke tempat peradangan. Sel-sel imun ini memicu respon peradangan lokal. Monosit kemudian bermigrasi melalui endotel masuk ke dalam lapisan intima dinding arteri dan berubah menjadi makrofag. Makrofag kemudian mencerna dan mengoksidasi molekul lipoprotein, sehingga menjadi sel busa makrofag. Sel busa tersebut melepaskan zat-zat yang menimbulkan inflamasi dan pertumbuhan lapisan intima. Akumulasi makrofag dan pertumbuhan lapisan intimatambahan menyebabkan ukuran plak semakin besar dan bertumpuknya lipid. Pada akhirnya, plak dapat menyumbat pembuluh atau mengalami ruptur, sehingga darah arteri berkoagulasi dan membentuk suatu trombus.^(26,27)

2.5 Triglicerida

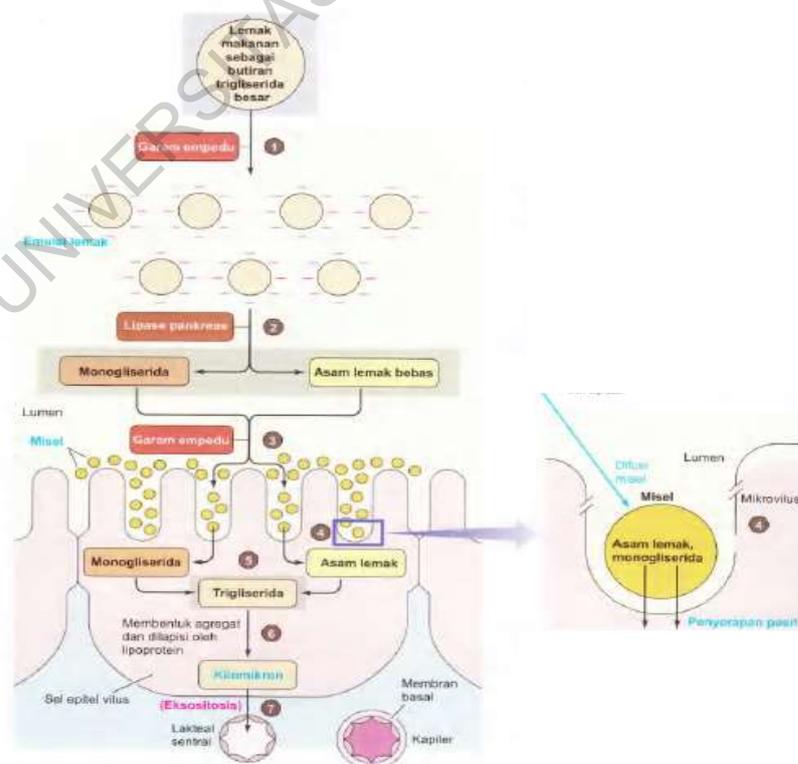
2.5.1. Metabolisme Triglicerida dalam Tubuh

Triglicerida (triasilgliserol) adalah lemak utama dalam makanan manusia karena merupakan lemak simpanan utama dalam tumbuhan dan hewan yang menjadi makanan kita. Triasilgliserol memiliki sebuah rangka gliserol tempat 3 asam lemak diesterkan. Asam lemak yang disimpan sebagai triasilgliserol, berfungsi sebagai bahan bakar dan merupakan sumber energi utama bagi tubuh.⁽²⁸⁾



Gambar 2.7 Struktur triasilgliserol. Gugus gliserol diberi tanda dan karbon-karbonnya diberi nomor.⁽²⁸⁾

Pencernaan dan penyerapan lemak memerlukan serangkaian proses seperti yang dijelaskan gambar 2.8 berikut ini.

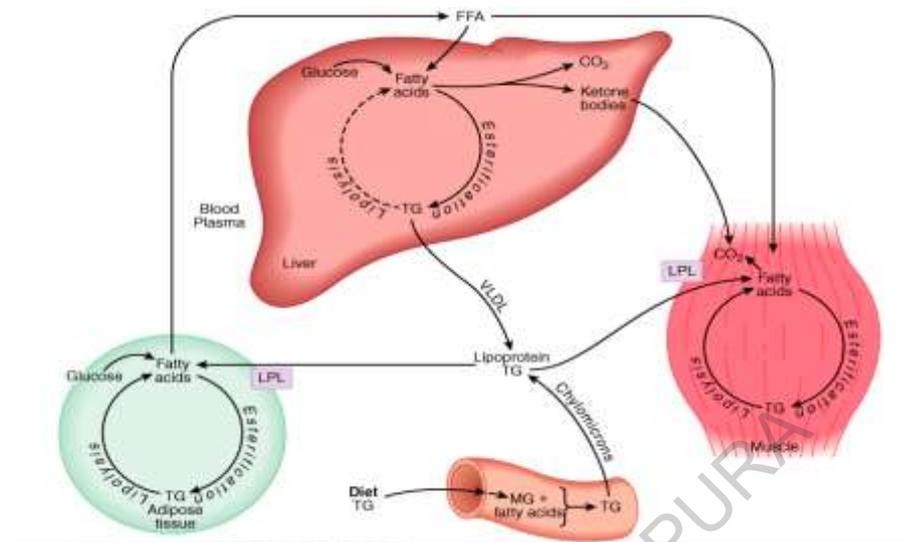


Gambar 2.8 Pencernaan dan Penyerapan Lemak⁽²⁷⁾

Selama pencernaan, sebagian besar trigliserida dipecah menjadi monogliserida dan asam lemak. Kemudian sewaktu melalui sel epitel usus, monogliserida dan asam lemak disintesis kembali menjadi molekul trigliserida baru yang masuk ke dalam limfe droplet kecil yang tersebar yang disebut *kilomikron*.⁽²⁶⁾

Karena tidak larut air maka lemak harus menjalani serangkaian transformasi agar dapat dicerna dan diserap⁽²⁷⁾

1. Lemak makanan dalam bentuk globulus lemak besar yang terdiri dari trigliserida diemulsifikasi oleh efek deterjen garam empedu menjadi suspensi butiran-butiran halus lemak. Emulsi lemak ini mencegah menggumpalnya butiran-butiran lemak sehingga meningkatkan luas permukaan yang tersedia untuk dipecah oleh lipase pankreas.
2. Lipase menghidrolisis trigliserida menjadi monogliserida dan asam lemak bebas.
3. Produk-produk tidak larut air ini dibawa ke bagian interior misel yang larut air, yang dibentuk oleh garam empedu dan konstituen empedu lainnya, ke permukaan luminal sel epitel usus halus.
4. Ketika misel mendekati permukaan epitel absorptif, monogliserida dan asam lemak meninggalkan misel dan secara pasif berdifusi menembus lapis ganda lemak membrane luminal.
5. Monogliserida dan asam lemak bebas disintesis menjadi trigliserida di dalam sel epitel.
6. Trigliserida-trigliserida ini menyatu dan dibungkus oleh suatu lapisan lipoprotein untuk membentuk kilomikron yang larut air yang kemudian dikeluarkan dengan eksositosis melalui membrane basal sel.
7. Kilomikron tidak dapat menembus membrane basal kapiler darah, sehingga masuk ke pembuluh limfe, lakteal sentra.



Gambar 2.9 Transpor dan metabolit lipid. (FFA, Asam lemak bebas; LPL, lipoprotein lipase; MG, monoasilgliserol; TG, triasilgliserol; VLDL, lipoprotein berdensitas sangat rendah)⁽³⁰⁾

Lipid dalam makanan terutama berupa triasilgliserol, dan mengalami hidrolisis menjadi monoasilgliserol dan asam lemak di usus, yang kemudian mengalami re-esterifikasi di mukosa usus. Lipid ini dikemas bersama protein dan disekresikan ke dalam sistem limfe lalu ke aliran darah sebagai kilomikron, yaitu lipoprotein plasma terbesar. Kilomikron juga mengandung nutrisi larut lipid lainnya. Tidak seperti glukosa dan asam amino, triasilgliserol kilomikron tidak diserap langsung oleh hati. Senyawa ini mula-mula dimetabolisme oleh jaringan yang mengandung lipoprotein lipase yang menghidrolisis triasilgliserol, dan membebaskan asam lemak yang kemudian masuk ke dalam lipid jaringan atau dioksidasi sebagai bahan bakar. Sisa kilomikron dibersihkan oleh hati. Sumber utama lain asam lemak rantai panjang adalah sintesis (lipogenesis) dari karbohidrat, di jaringan adiposa dan hati.⁽³⁰⁾

Triasilgliserol jaringan adiposa adalah cadangan bahan bakar utama tubuh. Senyawa ini dihidrolisis (lipolisis) untuk melepaskan gliserol dan asam lemak bebas ke dalam sirkulasi. Gliserol adalah suatu substrat untuk glukoneogenesis. Asam lemak diangkut dalam keadaan terikat pada albumin serum; asam-asam ini diserap oleh sebagian besar jaringan (kecuali otak dan eritrosit) dan diesterifikasi

menjadi asilgliserol atau dioksidasi sebagai bahan bakar. Di hati, triasilgliserol yang berasal dari lipogenesis, asam lemak bebas, dan sisa kilomikron disekresikan ke sirkulasi dalam bentuk lipoprotein berdensitas sangat rendah (*very low density lipoprotein*, VLDL). Triasilgliserol ini mengalami nasib serupa dengan nasib yang dialami kilomikron. Oksidasi parsial asam lemak di hati menyebabkan terbentuknya badan keton (ketonegenesis). Badan keton diangkut ke jaringan ekstrahepatik, tempat badan-badan keton ini bekerja sebagai bahan bakar dalam keadaan puasa lama dan kelaparan.⁽³⁰⁾

2.6.2. Hubungan Trigliserida dengan Strok Iskemik

Hipertrigiseridemia dapat menyebabkan strok iskemik melalui kontribusinya pada aterosklerosis dan/atau trombogenik. Definisi hipertrigliseridemia berdasarkan klasifikasi *Third report of the National Cholesterol Educational Program and the Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III*; tabel 2.2). Studi menunjukkan bahwa hipertrigliseridemia mendorong pengembangan atherosklerosis melalui beberapa mekanisme (table 2.3). Hipertrigliseridemia dapat menyebabkan penyakit serebrovaskular melalui efeknya pada thrombosis dari sistem koagulasi serta peningkatan viskositas plasma.⁽²⁵⁾

Tabel 2.1 Klasifikasi Kadar Trigliserida Serum berdasarkan NCEP-ATP III

Normal	<150 mg/dl (1.7 mmol/l)
Batas tinggi	150–199 mg/dl (1.7–2.2 mmol/l)
Tinggi	200–499 mg/dl (2.2–5.6 mmol/l)
Sangat tinggi	≥500 mg/dl (≥5.6 mmol/l)

Hiperviskositas dapat menyebabkan iskemia jaringan karena gangguan aliran mikrosirkulasi. Hiperviskositas yang disebabkan hipertrigliseridemia dapat menyebabkan disfungsi endotel, iskemia jaringan, dan kilomikronemia.⁽²⁵⁾ Trigliserida yang meningkat merupakan faktor risiko independen terhadap penyakit koroner dan dihubungkan dengan sisa VLDL aterogenik dan partikel

LDL densitas rendah, yang berkorelasi dengan perluasan dan progresi aterosklerosis.⁽¹²⁾

Tabel 2.2 Mekanisme Kontribusi Hipetrigliseridemia pada Strok Iskemik⁽²⁵⁾

<p><i>Promotion of atherosclerosis</i></p> <p>Disfungsi endotel</p> <p>Stres oksidatif akibat radikal bebas yang diturunkan dari lipid</p> <p>Kerusakan endotel-vasodilatasi dependen</p> <p>Asosiasi dengan peningkatan marker aterosklerosis (<i>C-reactive protein</i>, kadar fibrinogen dan sirkulasi molekul adhesi)</p>
<p><i>Promotion of thrombogenicity</i></p> <p>Peningkatan viskositas plasma</p> <p>Peningkatan kadar fibrinogen plasma</p> <p>Penurunan aktivitas fibrinolitik</p> <p>Peningkatan kadar faktor pembekuan Xc dibandingkan dengan kontrol yang normolipid</p>

2.6 Keluaran Fungsional

Skala strok yang digunakan dalam penelitian klinis untuk menyimpulkan temuan defisit pada kelompok pasien. Pada individual, skala strok berguna untuk mendokumentasikan dan memfasilitasi komunikasi dasar defisit serta perubahan dari waktu ke waktu dengan tenaga kesehatan lainnya dan menyediakan informasi prognostik.⁽³¹⁾ Kehilangan fungsi yang terjadi setelah strok sering digambarkan sebagai *impairment*, disabilitas dan *handicaps*. WHO membuat batasan sebagai berikut:⁽³²⁾

1. *Impairment* adalah suatu kehilangan atau abnormalitas psikologis, fisiologis atau fungsi atau struktur anatomis.
2. Disabilitas adalah setiap keterbatasan atau ketidakmampuan untuk melakukan suatu aktivitas dengan cara atau dalam rentang yang dianggap normal untuk orang sehat.

3. *Handicap* adalah gangguan yang dialami oleh individu akibat impairment atau disabilitas tersebut, yang membatasi perannya sebagai manusia normal.

Penelitian klinis tentang strok secara rutin menggunakan mortalitas sebagai *outcome*, namun terdapat *outcome* lainnya yang penting untuk investigasi klinis dan relevan dengan pasien, mencakup perubahan fungsi tubuh dan disabilitas. Sejumlah instrumen untuk menilai fungsi dan disabilitas telah dikembangkan.⁽³²⁾ Salah satu jenis dari skala keluaran mengukur perbedaan pemulihan dan kecacatan setelah strok akut yaitu *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). Beberapa dikembangkan khusus untuk pasien strok meskipun lainnya melihat kecacatan dan pemulihan akibat cedera otak akut, misalnya; *Barthel Index* (BI), *Modified Rankin Scale* (mRS), *Glasgow Outcome Scale* (GOS), *PHQ-9*, dan *Stroke-specific Quality of Life Scale*.⁽⁵⁾ Pada berbagai penelitian klinis, skala *Barthel Index* dan *Modified Rankin Scale* umumnya digunakan untuk menilai *outcome* karena mudah digunakan dan merupakan pengukuran yang sensitif terhadap derajat keparahan strok.⁽³³⁾

3.3.1. *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS)

NIHSS adalah suatu skala penilaian yang dilakukan pada pasien strok untuk melihat kemajuan hasil perawatan fase akut. NIHSS dikembangkan oleh para peneliti (Brot et al, 1989 dan Goldstein et al, 1989) dari University of Cincinnati Strok Center dan telah dipakai secara luas pada berbagai variasi terapi strok. Tahun 1994 dilakukan revisi oleh Lyden et al. Validasi telah dilakukan oleh beberapa peneliti (Goldstein 1989; Brot 1989, 1992; Halley 1993, 1994) dan dikatakan mempunyai reliabilitas tinggi dari beberapa kalangan antar lain dari para neurology, dokter emergensi dan perawat mahir strok.⁽¹⁸⁾

NIHSS ini sendiri telah diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia dan dimasukkan dalam Panduan Penanganan Strok yang dibuat dan direkomendasikan untuk dijadikan pedoman tatalaksana oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Nilai NIHSS adalah antara 0-42. Terdiri dari 11 komponen, bila motorik lengan serta kaki kanan dan kiri dituliskan dalam satu nomor dan dipisahkannya dengan nomor a dan b, tetapi akan menjadi 13

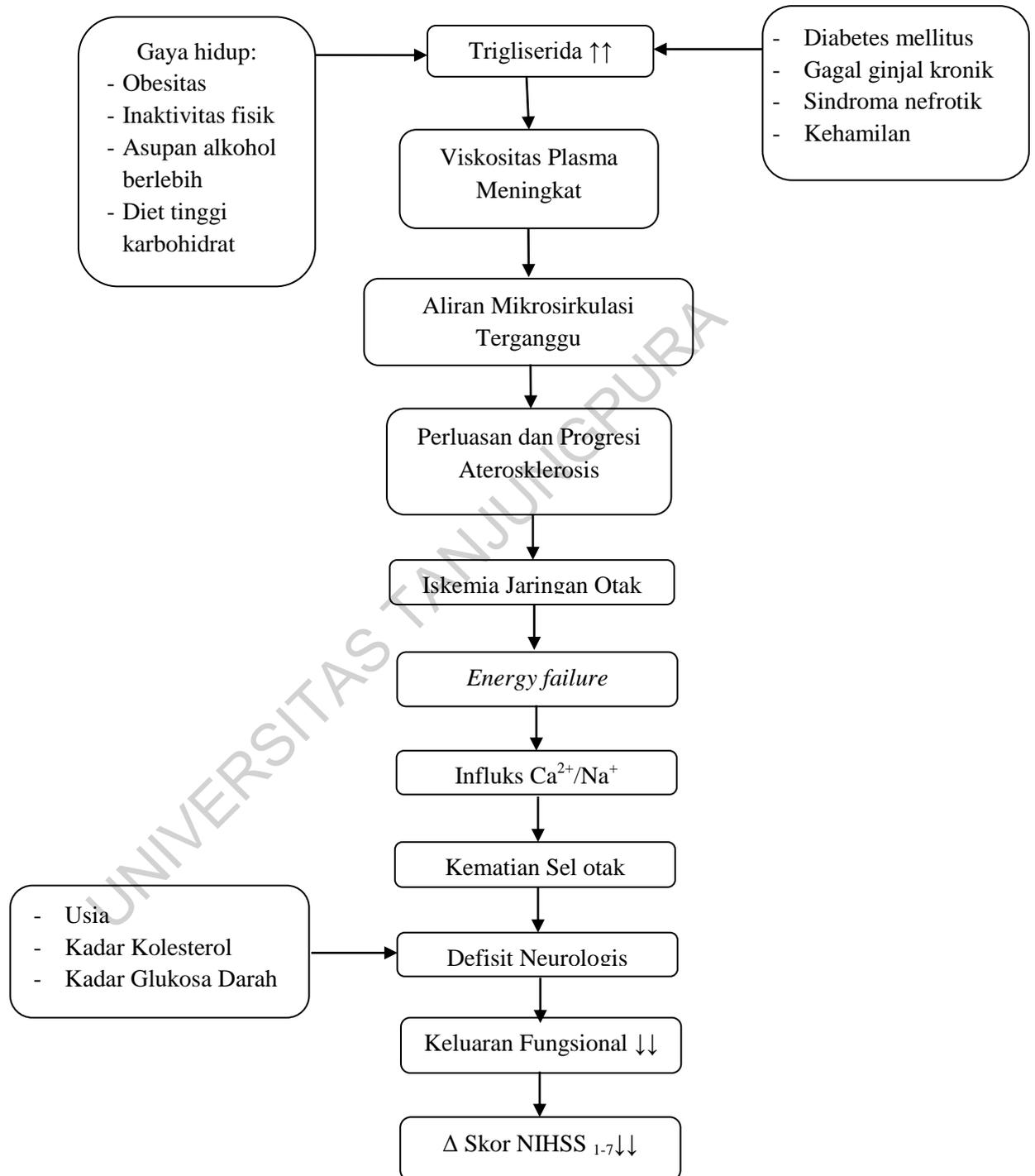
komponen apabila masing-masing motorik diberi nomor terpisah. Secara keseluruhan, item yang digunakan untuk menilai tingkat kesadaran, respon terhadap pertanyaan, respon terhadap perintah, *gaze palsy*, pemeriksaan lapang pandang, *face palsy*, motorik, ataksia, sensori, bahasa, disartria dan inatensi.⁽¹⁸⁾

Ada 3 rentang skor NIHSS yang secara signifikan berhubungan dengan perawatan pasien stroke, yaitu skor ≤ 5 (ringan) pasien dapat keluar dari rumah sakit, skor 6-13 (sedang) pasien memerlukan rehabilitasi dan > 13 (berat) akan memerlukan fasilitas perawatan yang lama.⁽³⁴⁾

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk memprediksi keluaran pasien stroke dengan menggunakan instrumen NIHSS. Penelitian yang dilakukan Schlegel et al menyatakan bahwa penggunaan NIHSS sebagai indikator awal untuk memprediksi gangguan klinis yang dapat terjadi. Evaluasi lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah pasien dapat disetujui untuk tingkat perawatan yang lebih berdasarkan skor NIHSS. Penelitian yang dilakukan oleh Boone et al menyatakan bahwa peningkatan skor NIHSS awal dikaitkan dengan peningkatan resiko defisit neurologis. *Guideline Stroke* yang diterbitkan oleh *National Stroke Foundation* juga menyatakan bahwa skala penilaian fase akut yang umum digunakan adalah NIHSS yang dapat mengukur tingkat keparahan stroke.⁽³⁴⁻³⁶⁾

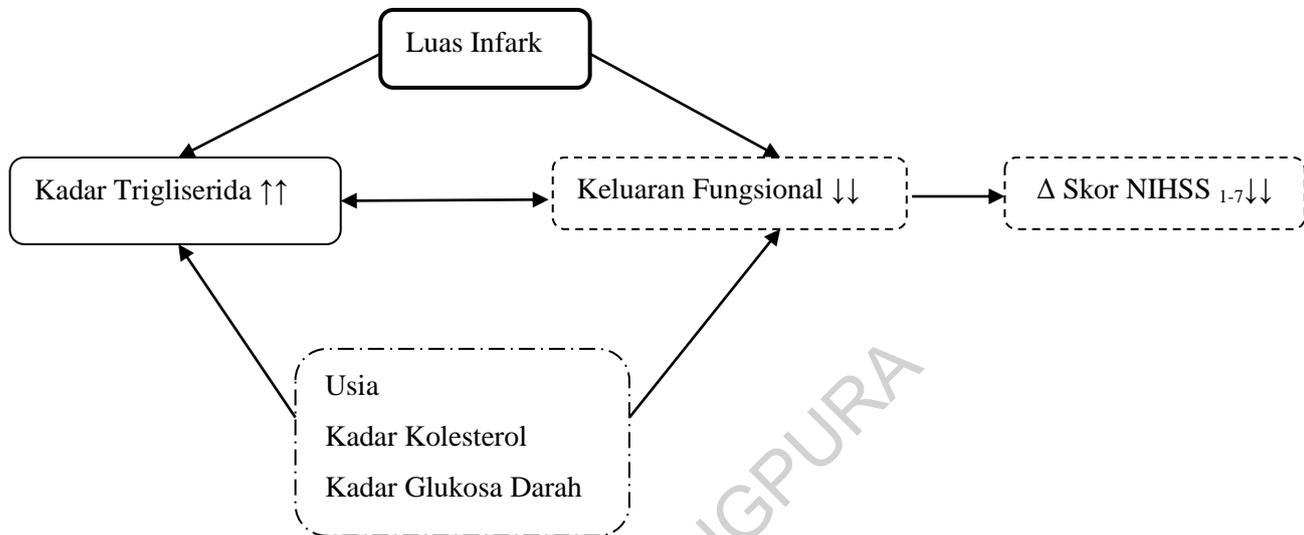
Perhitungan NIHSS dilakukan sebanyak dua kali. Perbedaan nilai skor NIHSS yang dianggap bermakna apabila didapatkan perbedaan 4 poin atau lebih, dan bila nilai skor pada pengukuran kedua didapatkan lebih tinggi maka dikatakan pasien mengalami perburukan. Pengukuran pertama dilakukan pada saat awal masuk rumah sakit, dan pengukuran kedua memiliki beberapa batasan. Batasan dengan rentang paling singkat adalah batasan hari ke-7, dimana pada hari ke-7 interpretasi NIHSS memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi untuk mengukur keluaran fungsional pasien dengan stroke iskemik dalam uji klinis.⁽³⁶⁾

2.7 Kerangka Teori



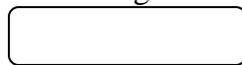
Gambar 2.10 Kerangka Teori

2.8 Kerangka Konsep



Gambar 2.11 Kerangka Konsep

Keterangan:



Variabel bebas



Variabel terikat



Variabel perancu yang dikontrol dengan cara analisis



Variabel perancu yang tidak diteliti

2.9 Hipotesis

Peningkatan kadar trigliserida serum menyebabkan penurunan keluaran fungsional pasien strok iskemik akut di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Abdul Aziz Singkawang.