

BAB IV

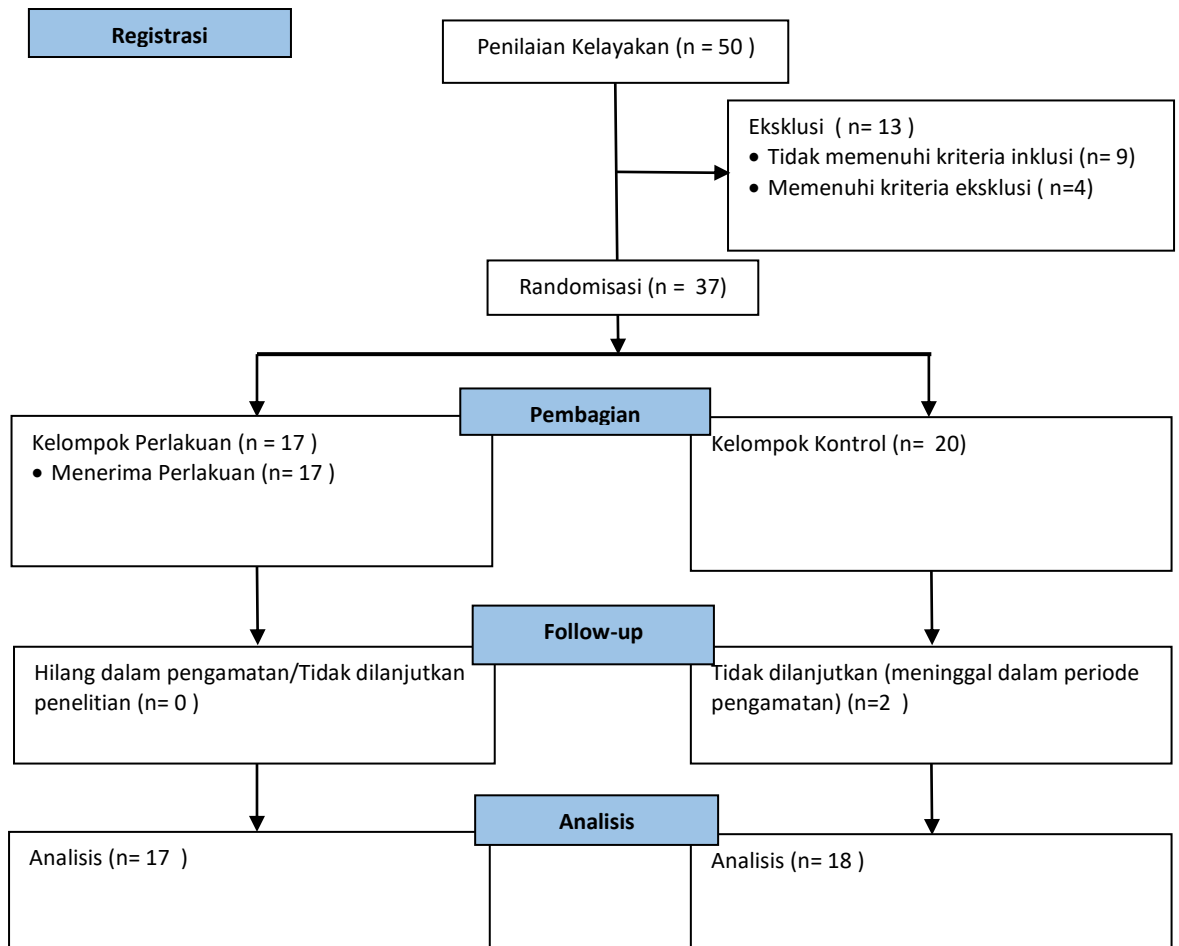
HASIL PENELITIAN

1.1 Hasil Penelitian

1.1.1 *Consolidation Standards of Reporting Trials (CONSORT)*

Lima puluh subyek stroke infark akut dilakukan pemeriksaan selama periode penelitian (Agustus – November 2021). Dari 50 subyek tersebut, 41 subyek memenuhi kriteria inklusi (8 subyek tidak memenuhi kriteria inklusi penelitian dikarenakan onset stroke lebih dari 72 jam, NIHSS derajat berat, dan sangat berat, 1 subyek menolak untuk berpartisipasi dikarenakan tidak bersedia mengonsumsi suplemen/placebo). Dari 41 subyek didapatkan 4 subyek memenuhi kriteria eksklusi (menderita penyakit ginjal kronis, dan stroke iskemik berulang) sehingga didapatkan jumlah subyek untuk alokasi sebesar 37 subyek. Tiga puluh tujuh subyek penelitian ini kemudian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol sebanyak 20 subyek yang hanya mendapatkan tatalaksana stroke infark akut dan kelompok perlakuan sebanyak 17 subyek yang mendapatkan tatalaksana stroke infark akut dan tambahan suplemen Melatonin 6 mg sekali sehari selama 7 hari. Pada kelompok kontrol didapatkan dua subyek penelitian yang mengalami drop out (subyek meninggal dalam periode pengamatan disebabkan oleh gangguan jantung) hingga jumlah subyek sampai akhir penelitian sebanyak 18 subyek. Pada kelompok perlakuan tidak didapatkan subyek yang hilang dalam pengamatan hingga jumlah subyek sampai akhir penelitian tetap sebanyak 17 subyek. Dilakukan pengambilan darah awal untuk memeriksa kadar interferon gamma dan pemeriksaan NIHSS.

Setelah 7 hari dilakukan pengambilan darah akhir untuk memeriksa kadar interferon gamma dan pemeriksaan NIHSS.



Gambar 21. Consort Suplementasi Melatonin pada Penderita Stroke Iskemik Akut

1.1.2 Karakteristik Subyek

Seluruh subyek penelitian dilakukan penilaian mengenai karakteristik nya. Tabel 8 menunjukkan karakteristik demografi sedangkan Tabel 9 menunjukkan karakteristik klinis dari subyek penelitian. Karakteristik demografik terdiri dari jenis kelamin, usia, pendidikan, dan pekerjaan.

Tabel 7. Karakteristik Demografi Subyek Penelitian

Keterangan	Mean ± SD	Kontrol		Perlakuan		P
		n	%	n	%	
Jenis kelamin						
• Laki-laki	-	11	31,4	11	31,4	0,826
• Perempuan		7	20	6	17,1	
Usia						
• < 65 tahun		11	31,4	13	37,1	0,603
• ≥ 65 tahun		7	20	4	11,5	
Pendidikan						
SD		2	5,7	3	8,6	0,631
SLTP		3	8,6	3	8,6	
SLTA		11	31,4	7	20,0	
Universitas		2	5,7	4	11,4	
Pekerjaan						
Wiraswasta		8	22,9	7	20,0	0,551
PNS		1	2,9	2	5,7	
Pensiunan PNS		0	0,0	2	5,7	
Buruh Tani		2	5,7	1	2,9	
Ibu Rumah Tangga		7	20,0	5	14,3	

Keterangan : *Chi-square* ; signifikan bila $p < 0.05$

Pada penelitian ini terdapat 35 subyek penelitian yang dibagi menjadi kelompok kontrol yang terdiri dari 18 orang dan kelompok perlakuan yang terdiri dari 17 orang. Pada kelompok kontrol terdiri dari 11 laki laki (31,4%) dan 7 perempuan (20%) dengan usia < 65 tahun sejumlah 11 orang (31,4%) dan usia ≥ 65 tahun sejumlah 7 orang (20%). Pada kelompok perlakuan terdiri dari 11 laki-laki

(31,4%) dan 6 perempuan (17,1%) dengan usia < 65 tahun sejumlah 13 orang (37,1%) dan usia \geq 65 tahun sejumlah 4 orang (11,5 %).

Tingkat pendidikan subyek pada kelompok kontrol didapatkan sebagian besar adalah tamat SLTA yaitu 11 orang (31,4%) , kemudian SLTP 3 orang(8,6%) serta tamat SD dan Universitas masing-masing 2 orang(5,7%). Pada kelompok perlakuan: tamat SLTA 7 orang (20%), Universitas 4 orang (11,4%), SLTP 3 orang dan SD masing-masing 3 subyek(8,6%). Pekerjaan subyek pada kelompok kontrol wiraswasta 8 orang (22,9%), ibu rumah tangga 7 orang (20%), buruh tani 2 orang(5,7%), dan PNS 1 orang (2,9%). Pada kelompok perlakuan: wiraswasta 7 orang(20%), ibu rumah tangga 5 orang (14,3%), PNS dan pensiunan PNS masing-masing 2 orang (5,7%), dan buruh tani 1 orang (2,9%).

Dari analisis statistik didapatkan hasil untuk karakteristik demografi terdistribusi merata pada kelompok kontrol dan perlakuan (p 0,826 untuk jenis kelamin, p 0,603 untuk usia, p 0,631 untuk tingkat pendidikan dan p 0,551 untuk pekerjaan).

Tabel 8. Karakteristik Klinis Subyek Penelitian

Keterangan	Mean \pm SD	Kontrol		Perlakuan		P
		n	%	n	%	
Hipertensi						
• Tidak HT	-	6	17,1	5	14,3	1,00
• Hipertensi	-	12	34,3	12	34,3	
Diabetes Mellitus						
• Tidak DM	-	12	34,3	12	34,3	0,60
• DM	-	6	17,1	5	14,3	

Dislipidemia						
• Tidak dislipidemia	-	4	11,4	1	2,9	1,00
• Dislipidemia		14	40	16	45,7	
Perokok						
• Tidak Merokok	-	9	25,7	8	22,9	1,00
• Merokok		9	25,7	9	25,7	

Keterangan : *Chi-square* ;signifikan bila $p < 0.05$

Pada kelompok kontrol, penyakit hipertensi diderita oleh 12 orang (34,3%), dan 6 orang (17,1%) yang tidak memiliki penyakit hipertensi. Pada kelompok perlakuan, penyakit hipertensi diderita oleh 12 orang (34,3%) dan terdapat 5 orang (14,3%) yang tidak memiliki penyakit hipertensi.

Berdasarkan riwayat Diabetes Mellitus didapatkan pada kelompok kontrol lebih banyak menderita DM yaitu 6 orang (17,1%), dibanding pada kelompok perlakuan sebanyak 5 orang (14,3%). Berdasarkan riwayat dislipidemia, didapatkan pada kelompok perlakuan lebih banyak menderita dislipidemia yaitu sebanyak 16 orang (45,7%) dibanding pada kelompok kontrol sebanyak 14 orang (40%). Berdasarkan riwayat merokok, baik kelompok kontrol dan perlakuan subyek yang merokok sebanyak 9 orang (25,7%), sedangkan yang tidak merokok pada kelompok kontrol sebanyak 9 orang (25,7%) dan kelompok perlakuan sebanyak 8 orang (22,9%).

Dari analisis statistik didapatkan hasil untuk karakteristik klinis terdistribusi merata pada kelompok kontrol dan perlakuan ($p = 1,00$ untuk tekanan darah, $p = 0,60$ untuk diabetes mellitus, $p = 1,00$ untuk dislipidemia dan $p = 1,00$ untuk perokok).

Tabel 9 menunjukkan hasil pemeriksaan kadar interferon gamma awal, kadar interferon gamma akhir (post pengamatan/post perlakuan) dan perubahan kadar interferon gamma.

Tabel 9. Kadar Interferon Gamma

Keterangan	Kontrol N= 18	Perlakuan N= 17	Statistik <i>t</i>	<i>P</i>
• Interferon Gamma Awal	1,04±1,21	0,62±0,60	1,274	0,212*
• Interferon Gamma Akhir	0,94±0,57	0,80±0,70	0,663	0,512*
• Delta Interferon Gamma	-0,09±1,13	0,117±0,80	-0,822	0,417*
	<i>p</i> =0,528 ^Y	<i>p</i> = 0,201 ^Y		

Keterangan : *Independent *t*-test, ^Y Paired *T*-Test; signifikan bila *p* < 0.05

Berdasarkan tabel 10 didapatkan bahwa kadar interferon gamma awal pada kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan dengan kelompok kontrol. Begitu juga, kadar interferon gamma akhir pada kelompok perlakuan tidak menunjukkan perbedaan dengan kelompok kontrol. Analisis statistik perubahan kadar interferon gamma menunjukkan baik kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol tidak terdapat perbedaan yang signifikan (*p* > 0,05). Sehingga berdasarkan hasil tersebut disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara suplementasi melatonin dengan perubahan kadar interferon gamma pada penderita stroke iskemik akut (**Hipotesis 1 tidak terbukti**).

Tabel 10 menunjukkan hasil pemeriksaan NIHSS awal dan NIHSS akhir setelah selesai pengamatan/perlakuan.

Tabel 10. NIHSS Awal dan Akhir

Keterangan	Kontrol N = 18	Perlakuan N = 17	Statistik <i>u</i>	<i>p</i>
• NIHSS Awal	7,00 ± 4,728	7,71± 2,845	-1,010	0,371*
• NIHSS Akhir	6,33±5,224	5,65±2,290	-0,122	0,476*
	<i>p</i> = 0,156 [¥] <i>z</i> = -1,420	<i>p</i> = 0,007 [¥] <i>z</i> = -2,700		

Keterangan : *Uji Mann_Whitney; [¥] Wilcoxon test; signifikan bila $p < 0.05$

Pada tabel 10 menunjukkan bahwa nilai NIHSS awal pada kelompok perlakuan lebih tinggi yaitu 7,71±2,845. Akan tetapi dari hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara NIHSS awal kelompok perlakuan dengan NIHSS awal kelompok kontrol dengan nilai $p = 0,371$ dan tidak terdapat perbedaan antara NIHSS akhir pada kelompok perlakuan dengan NIHSS akhir pada kelompok kontrol dengan nilai $p = 0,476$. Akan tetapi, analisis statistik perbandingan NIHSS akhir dengan NIHSS awal masing-masing kelompok menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan didapatkan perubahan nilai NIHSS yang signifikan ($p = 0,007$). Sedangkan pada kelompok kontrol tidak didapatkan hasil yang signifikan ($p = 0,156$).

Tabel 11. Perubahan Keluaran Klinis

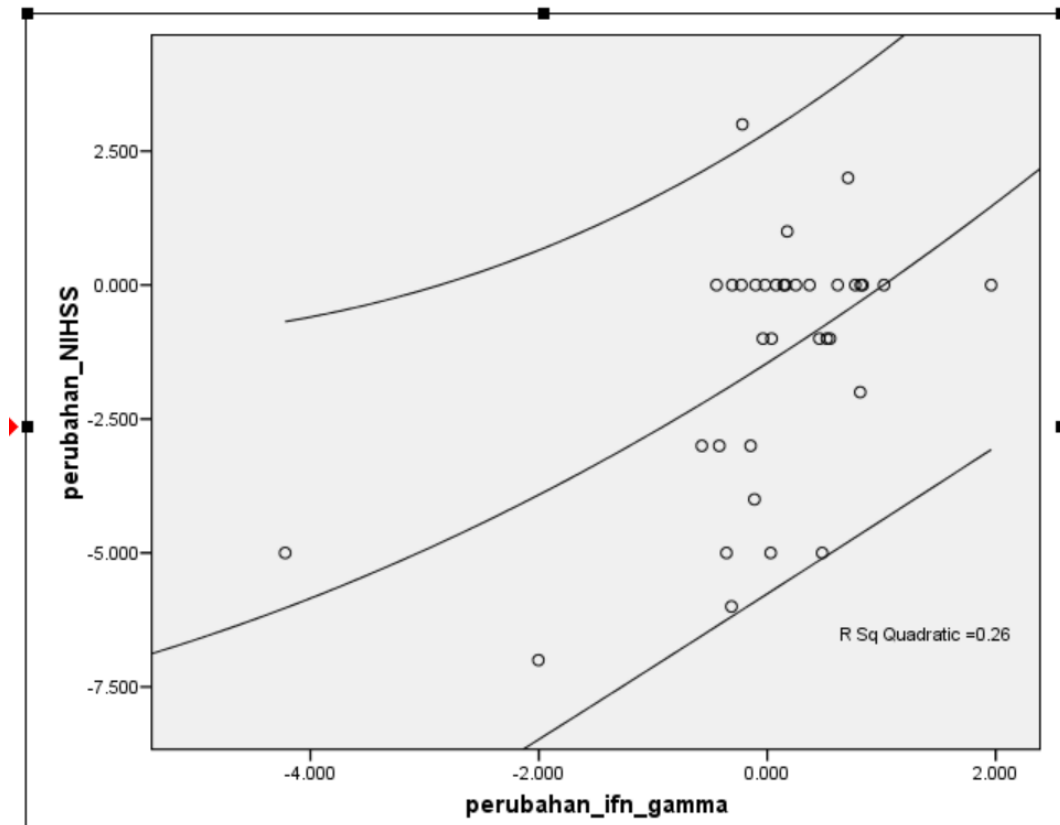
Keterangan	Perbaikan		Tidak Perbaikan		OR	95% CI	<i>p</i>
	N	%	n	%			
Kelompok							
• Perlakuan	5	14,3	12	34,3	3,333	0,550-20,217	0,190
• Kontrol	2	5,7	16	45,7			

Keterangan : Mantel-Haenszel test; signifikan bila $p < 0,05$

Pada kelompok perlakuan didapatkan 4 subyek NIHSS derajat ringan, dan 13 subyek NIHSS derajat sedang. Pada kelompok kontrol didapatkan 7 subyek NIHSS derajat ringan dan 11 subyek NIHSS derajat sedang. Pada kelompok perlakuan 5 subyek (14.3%) mengalami perbaikan keluaran klinis yaitu perubahan NIHSS dari derajat sedang ke ringan, sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan 2 subyek dengan perbaikan keluaran klinis (5.7%). Dari analisis statistik, tidak didapatkan perbedaan untuk perubahan keluaran klinis pada kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol dengan nilai $p = 0,190$ ($p > 0,05$). Sehingga berdasarkan hasil tersebut disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara suplementasi melatonin terhadap perubahan keluaran klinis pada penderita stroke iskemik akut (**Hipotesis 2 tidak terbukti**).

4.1.3 Analisis Bivariat Hubungan Perubahan Kadar Interferon Gamma dengan Perubahan NIHSS

Analisis hubungan perubahan kadar interferon gamma dengan perubahan NIHSS didapatkan pada gambar 22



Spearman, $r = 0,304$, $p = 0,001$

Gambar 22. Scatter Plot Hubungan Perubahan Kadar Interferon Gamma dengan Perubahan NIHSS

Berdasarkan hasil analisis didapatkan *p-value* 0,001 dengan kekuatan korelasi = 0,304. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna dengan kekuatan rendah antara peningkatan perubahan kadar interferon gamma dengan peningkatan perubahan NIHSS/perburukan klinis). **(Hipotesis 3 terbukti).**

4.1.15 Hubungan Faktor Risiko Terhadap Perubahan Keluaran Klinis

Analisis hubungan faktor risiko terhadap perubahan keluaran klinis terdapat pada tabel 12

Tabel 12. Hubungan Faktor Risiko Terhadap Perubahan Keluaran Klinis

Faktor Risiko	Membaik (n=7)	Tidak Membaik (n=28)	P
Jenis Kelamin (%)			
Laki-laki	17,1	45,7	0,220
Perempuan	2,9	34,3	
Usia (%)			
< 65 thn	20	48,6	0,072
≥ 65 thn	0	31,4	
Hipertensi (%)			
Tidak	5,7	25,7	1,00
Ya	14,3	54,3	
Diabetes Melitus (%)			
Tidak	20	48,6	0,072
Ya	0	31,4	
Dislipidemia (%)			
Tidak	5,7	8,6	0,256
Ya	14,3	71,4	
Merokok (%)			
Tidak	2,9	45,7	0,088
Ya	17,1	34,3	

Keterangan : *Chi-square*, signifikan bila $p < 0.05$

Setelah dilakukan uji bivariat antara variabel-variabel terhadap perubahan keluaran klinis, selanjutnya dilakukan uji analisis multivariat dengan uji regresi logistik untuk menentukan variabel yang paling berpengaruh terhadap perubahan keluaran klinis penderita. Syarat variabel diikutsertakan ke dalam analisis multivariat adalah bila $p < 0,25$. Variabel yang memenuhi syarat adalah pemberian suplementasi melatonin, jenis kelamin, usia, diabetes mellitus, merokok.

Tabel 13. Uji Regresi Logistik Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Keluaran Klinis

Variabel	Perbaikan Klinis				Analisis Bivariat			Analisis Multivariat		
	Ya	Tidak			<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>CI 95%</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>CI 95%</i>
Pemberian suplementasi melatonin										
Ya	5	14,3	12	34,3	0,190 [¥]	3,333	0,550-20,217	0,267	0,297	0,035-
Tidak	2	5,7	16	45,7						2,534
Jenis Kelamin										
Laki-laki	6	17,1	16	45,7	0,220*	0,788	0,584-1,064	0,999	2,941	0,000-
Perempuan	1	2,9	12	34,3						
Usia										
< 65 thn	7	20	17	48,6	0,072*	0,708	0,548-0,916	0,999	0,000	0,000-
≥ 65 thn	0	0	11	31,4						
Diabetes Mellitus										
Ya	0	0	11	31,4	0,07*	0,708	0,548-0,916	0,999	0,0004	0,000-
Tidak	7	20	17	48,6						
Merokok										
Ya	6	17,1	12	34,3	0,088*	1,412	0,997-1,999	0,999	9,760	0,000-
Tidak	1	2,9	16	45,7						

Keterangan : signifikan bila $p < 0.05$; ¥ = Mantel-Haenszel test, * = chi square test

Dari tabel 13 didapatkan bahwa secara independent pasien dengan Diabetes Mellitus memiliki 0,708 kali resiko untuk tidak mengalami perbaikan klinis dibandingkan pasien yang tidak Diabetes Mellitus, walaupun secara bersama-sama (analisis multivariat) tidak terdapat hubungan antara variabel-variabel tersebut dengan perubahan keluaran klinis (p untuk semua variabel > 0.05). **(Hipotesis 4 tidak terbukti)**

4.2 Pembahasan

Lima puluh subyek stroke infark akut dilakukan pemeriksaan selama periode penelitian (Agustus – November 2021). Dari 50 subyek tersebut, 41 subyek memenuhi kriteria inklusi (8 subyek tidak memenuhi kriteria inklusi penelitian dikarenakan onset stroke lebih dari 72 jam, NIHSS derajat berat, dan sangat berat, 1 subyek menolak untuk berpartisipasi dikarenakan tidak bersedia mengonsumsi suplemen/placebo). Dari 41 subyek didapatkan 4 subyek memenuhi kriteria eksklusi (menderita penyakit ginjal kronis, dan stroke iskemik berulang) sehingga didapatkan jumlah subyek untuk alokasi sebesar 37 subyek. Tiga puluh tujuh subyek penelitian ini kemudian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kontrol sebanyak 20 subyek yang hanya mendapatkan tatalaksana stroke infark akut dan kelompok perlakuan sebanyak 17 subyek yang mendapatkan tatalaksana stroke infark akut dan tambahan suplemen Melatonin 6 mg sekali sehari selama 7 hari. Pada kelompok kontrol didapatkan dua subyek penelitian yang mengalami drop out (subyek meninggal dalam periode pengamatan disebabkan oleh gangguan jantung) hingga jumlah subyek sampai akhir penelitian sebanyak 18 subyek.

Pada kelompok perlakuan tidak didapatkan subyek yang hilang dalam pengamatan hingga jumlah subyek sampai akhir penelitian tetap sebanyak 17 subyek. Dilakukan pengambilan darah awal untuk memeriksa kadar interferon gamma dan pemeriksaan NIHSS. Setelah 7 hari dilakukan pengambilan darah akhir untuk memeriksa kadar interferon gamma dan pemeriksaan NIHSS.

4.2.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Berdasarkan data karakteristik subyek penelitian didapatkan bahwa jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki baik pada kelompok kontrol maupun intervensi yaitu 22 subjek (62,8 %) dengan usia rata-rata 58 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Wafa di tahun 2018 yang menyebutkan bahwa frekuensi stroke iskemik terbanyak ialah pada jenis kelamin laki-laki dengan kelompok umur >55-64 tahun.⁵³

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa beban stroke pada penderita yang berusia < 65 tahun telah meningkat selama beberapa dekade terakhir, dengan insiden meningkat di seluruh dunia sebesar 25% di antara orang dewasa berusia 20 hingga 64 tahun. Sekitar 12% dari stroke di India terjadi pada populasi yang lebih muda dari 40 tahun. Ketimpangan dalam kematian akibat stroke juga diamati pada wanita dibandingkan dengan pria di banyak wilayah di seluruh dunia. WHO melaporkan kelebihan total kematian terkait stroke di kalangan wanita dibandingkan dengan pria antara tahun 1990 dan 2006, di mana 60% terjadi pada mereka yang berusia di atas 75 tahun.⁵⁴

Penelitian yang dilakukan di 8 negara Eropa yang berbeda menemukan bahwa risiko stroke meningkat sebesar 9% per tahun pada pria dan 10% per tahun pada

wanita. Peningkatan risiko ini dijelaskan oleh umur wanita yang lebih panjang dibandingkan dengan pria, dan oleh fakta bahwa hipertensi dan fibrilasi atrium, faktor risiko utama untuk stroke, lebih sering terjadi pada wanita daripada pria. Tetapi perbedaan lebih lanjut dalam biologi vaskular, kekebalan, koagulasi, profil hormonal, faktor gaya hidup, dan peran sosial tampaknya berkontribusi, terutama karena risiko yang berkaitan dengan kehamilan dan keadaan pascapersalinan.⁵⁵

Penelitian menyatakan bahwa perbedaan jenis kelamin dalam epidemiologi stroke iskemik tergantung pada usia pasien. Pada masa kanak-kanak dan dewasa awal, laki-laki memiliki insiden stroke iskemik yang lebih tinggi dan keluaran fungsional yang lebih buruk daripada perempuan. Setelah usia paruh baya, angka stroke terus meningkat pada wanita, dengan beberapa laporan insiden stroke yang lebih tinggi pada wanita lanjut usia (usia >85 tahun) dibandingkan dengan pria lanjut usia. Wanita memiliki beberapa risiko stroke yang unik, termasuk penggunaan pil kontrasepsi oral (OCP), kehamilan, menopause, dan terapi penggantian hormon (HRT). Meskipun insiden stroke rendah pada wanita usia reproduksi, penggunaan OCP secara signifikan meningkatkan risiko stroke, dengan risiko tertinggi pada pemakaian OCP estrogen tinggi. Estrogen memiliki banyak efek kardiovaskular yang positif, tetapi juga meningkatkan koagulasi dan dapat meningkatkan risiko pembekuan darah pada wanita yang menggunakan OCP yang mengandung estrogen. Menariknya, ada risiko stroke sinergis pada wanita yang menggunakan OCP dengan riwayat migrain, terutama pada pasien yang mengalami aura migrain. Insiden stroke pada wanita juga meningkat selama kehamilan, dengan risiko yang sangat tinggi selama trimester akhir dan periode postpartum awal.

Risiko stroke semakin meningkat pada wanita yang mengalami hipertensi gestasional dan preeklamsia selama kehamilan.⁵⁶

Pada penelitian ini didapatkan 11 subyek yang memiliki diabetes mellitus tipe 2, dan 24 orang bukan penderita diabetes mellitus tipe 2. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa, individu dengan atau tanpa DM tetap beresiko menderita stroke, dimana pada penelitian kohort kelompok tanpa DM terdapat 4,5 per 1000 orang/tahun yang menderita stroke, namun pada kelompok dengan DM terdapat 10,1 per 1000 orang/tahun yang menderita stroke. Hal ini menunjukkan bahwa DM menjadi salah satu faktor resiko peningkatan kejadian stroke pada seseorang.⁵⁷

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa diabetes adalah faktor risiko yang telah ditetapkan untuk terjadinya stroke. Diabetes dapat menyebabkan perubahan patologis pada pembuluh darah di berbagai lokasi, hal ini termasuk disfungsi endotel vaskular, menurunnya elastisitas pembuluh darah, radang sistemik dan penebalan membran basal kapiler. Fungsi endotel vaskular sangat penting untuk menjaga integritas struktural dan fungsional dinding pembuluh darah serta kontrol vasomotor. *Nitric oxide* (NO) memediasi vasodilatasi, dan penurunan kadar NO dapat menyebabkan disfungsi endotel dan memicu kaskade aterosklerosis. Vasodilatasi yang dimediasi NO terganggu pada individu dengan diabetes, mungkin karena peningkatan inaktivasi NO atau penurunan reaktivitas otot polos terhadap NO. Penurunan elastisitas dinding arteri penderita Diabetes Mellitus tipe II menyebabkan pembuluh darah lebih kaku dibandingkan dengan subyek yang memiliki kadar glukosa normal.⁵⁸

Hiperglikemia yang berkepanjangan menyebabkan glikasi protein dan lipid, sehingga menghasilkan produk akhir glikasi lanjut (AGEs). AGEs menyebabkan disfungsi endotel dengan mengaktifkan reseptor AGE dan merangsang produksi ROS, menyebabkan stres oksidatif dan peradangan. Peningkatan respon inflamasi sering terlihat pada individu dengan diabetes dan memainkan peran penting dalam perkembangan plak aterosklerotik. Protein C reaktif, sitokin, dan adiponektin adalah serum utama penanda peradangan dan prediktor independen risiko kardiovaskular.⁵⁸

Tingkat kematian lebih tinggi dan keluaran pasca stroke lebih buruk pada pasien dengan stroke dengan kadar glukosa yang tidak terkontrol. Mengontrol diabetes dan faktor risiko terkait lainnya adalah cara efektif untuk mencegah stroke awal serta kekambuhan stroke.⁵⁸

Dari penelitian ini didapatkan 24 subyek dengan hipertensi dan 11 subyek tanpa hipertensi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa hipertensi merupakan faktor resiko terjadinya stroke. Semakin tinggi tekanan darah, maka semakin tinggi risiko stroke. Tekanan darah merupakan penentu kuat risiko stroke iskemik dan perdarahan intracranial. Hipertensi adalah faktor risiko stroke yang paling penting yang dapat dimodifikasi, dengan hubungan yang kuat, langsung, linier, dan berkelanjutan antara tekanan darah dan risiko stroke. Semakin tinggi tekanan darah, semakin tinggi risiko stroke. Meta-analisis dari 147 penelitian, melibatkan 464.000 peserta tanpa riwayat penyakit pembuluh darah atau stroke, menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sistolik 10 mm Hg atau diastolik 5 mm Hg dikaitkan dengan penurunan 40% risiko stroke.⁵⁹

Pasien yang mengalami stroke iskemik akut mengalami peningkatan sementara tekanan darah, tetapi beberapa di antaranya tampak normotensif atau bahkan hipotensi yang dapat ditemukan pada pasien dengan stroke kardioembolik. Peningkatan tekanan darah selama stroke iskemik akut telah dikaitkan dengan sejumlah mekanisme potensial, termasuk respons autoregulasi untuk meningkatkan perfusi serebral ke jaringan penumbra, respons stres akut yang menyebabkan peningkatan kadar katekolamin yang bersirkulasi, atau sekresi faktor neurohormonal. seperti renin menjadi angiotensin menjadi aldosteron atau peptida natriuretik otak. Penurunan spontan tekanan darah yang umumnya diamati selama berjam-jam hingga berhari-hari setelah stroke iskemik menentang hipertensi kronis yang tidak diobati sebagai mekanisme utama, meskipun hal itu dapat memperburuk fenomena ini.⁶⁰

Hemodinamik jantung, terutama curah jantung, dapat terpengaruh pada pasien dengan etiologi kardioembolik dan dapat mencegah peningkatan tekanan darah sementara yang terlihat pada pasien lain. Tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan MAP semuanya memiliki hubungan linier terbalik dengan diagnosis kardioemboli. Untuk setiap penurunan 10 mm Hg tekanan darah sistolik, terdapat 1,15 peningkatan kemungkinan etiologi kardioemboli (95% CI, 1,05 hingga 1,26).⁶⁰

Hipertensi memiliki efek mendalam pada struktur pembuluh darah otak. Faktor mekanik, saraf, dan humoral semuanya berkontribusi pada perubahan komposisi dan struktur dinding serebrovaskular. Hipertensi meningkatkan perkembangan plak aterosklerotik di arteri serebral dan arteriol, yang dapat menyebabkan oklusi arteri dan cedera iskemik. Selain itu, hipertensi menginduksi lipohialinosis dari

penetrating arteri dan arteriol mengakibatkan infark kecil di substansia alba atau perdarahan otak.⁶¹

Hipertensi menyebabkan hipertrofi dan remodeling sel otot polos di arteri sistemik dan serebral, yang keduanya ditujukan untuk mengurangi stres pada dinding pembuluh darah. Hal ini mengakibatkan penyempitan lumen pembuluh darah melalui peningkatan ketebalan dinding. Hipertensi juga menyebabkan menurunnya elastisitas endotel pembuluh darah, mengakibatkan peningkatan tekanan nadi, prediktor untuk terjadinya stroke.⁶¹

Pada penelitian ini didapatkan 30 subyek dengan dislipidemia (14 subyek di kelompok kontrol dan 16 subyek di kelompok intervensi) dan 5 subyek tanpa dislipidemia (4 subyek di kelompok kontrol dan 1 subyek di kelompok intervensi). Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa peningkatan kadar kolesterol (>7.0 mmol/L) berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian stroke. Selain aterosklerosis ekstrakranial, hiperlipidemia memicu aterosklerosis pembuluh darah koroner, yang merupakan predisposisi stroke aterotrombotik dan kardioemboli. Pasien stroke dengan hiperlipidemia cenderung mengalami penurunan volume hiperintensitas substansia alba (WMH). Tingkat keparahan WMH telah dilaporkan untuk memprediksi perkembangan infark pada stroke yang mengarah ke keluaranklinis yang buruk. Peningkatan kadar kolesterol LDL dan kadar kolesterol HDL yang rendah terkait dengan risiko stroke yang lebih besar.^{11,15, 62,63}

Hubungan antara lipid dan stroke sangat kompleks. Di sebagian besar kohort epidemiologi, ada hubungan langsung antara kadar kolesterol dan stroke iskemik.

Hubungan lipid dengan stroke iskemik, bagaimanapun, bervariasi menurut subtipe stroke, dengan asosiasi terkuat untuk subtipe aterosklerotik. Sebaliknya, ada peningkatan risiko perdarahan intraserebral (ICH) pada kadar kolesterol rendah, dan ada bukti bahwa penyakit pembuluh darah kecil mungkin memiliki profil hubungan terbalik yang serupa dengan kadar lipid. Asosiasi juga bergantung pada komponen lipid spesifik yang dipertimbangkan, dengan data terkuat untuk kolesterol total (TC) dan low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C).⁶⁴

Sebuah tinjauan sistematis dari 10 studi prospektif menemukan penurunan risiko stroke iskemik mulai dari 11% hingga 15% untuk setiap peningkatan 10 mg/dL HDL-C. HDL memiliki 2 subfraksi utama: lebih besar dan kurang padat HDL-C (HDL2) dan lebih kecil dan lebih padat HDL-C (HDL3). Subfraksi ini berbeda dalam aktivitas biologis, sifat biokimia, dan metabolisme vaskular. HDL3, lebih dari HDL2, tampaknya menghambat oksidasi LDL dan melindungi terhadap aterosklerosis dengan aksinya pada endotel vaskular. LDL, lipoprotein kecil dan aterogenik lainnya mengalami perubahan oksidatif dan struktural, kemudian menempel di intima arteri, merekrut makrofag dan sel inflamasi lainnya, menyebabkan disfungsi sel endotel dan cedera oksidatif. Cedera oksidatif pada endotel merusak produksi nitrat oksida (NO), modulator kuat tonus vaskular dan menghambat proliferasi sel otot polos vaskular (VSMC).⁶⁴

Plak aterosklerotik umumnya terbentuk di kurvatura dan bifurkasi arteri. Akumulasi LDL dan VLDL subendotel memicu aktivasi endotel dari jalur faktor nuklir kappa B (NF- κ B) yang meningkatkan ekspresi endotel protein adhesi seperti VCAM-1 dan seleksi-P dan reseptor pro-inflamasi dan sitokin yang mendorong

migrasi monosit. Aktivasi endotel dan peningkatan regulasi molekul adhesi memungkinkan aktivasi dan migrasi monosit transendotel kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag. Selain penyerapan oleh makrofag, ox-LDL bertindak sebagai kemokin yang menginduksi aktivitas beberapa jalur imunologi dan mengarah pada migrasi dan aktivasi monosit tambahan dan sel inflamasi lainnya serta VSMC. LDL, sisa-sisa VLDL, IDL, dan retensi Lp(a) mengarah pada pembentukan *foam cell* sebagai langkah integral pertama dalam perkembangan plak. Adhesi dan ekstravasasi leukosit selanjutnya mendorong pembersihan *foam cell* dan sisa-sisa sel apoptosis dari sel dendritik dan sel T melalui interaksi yang rumit antara sistem imun bawaan dan adaptif. Makrofag lesi aterosklerotik berdiferensiasi menjadi makrofag M1 inflamasi menyajikan antigen ke sel T, dengan aktivasi sel T yang dihasilkan dan pelepasan inflamasi lesi lokal yang menginduksi proinflamasi, pembentukan *foam cell* lebih lanjut, dan apoptosis dan nekrosis. Kaskade disfungsi endotel, akumulasi lipoprotein, dan jalur inflamasi menghasilkan perubahan dramatis dalam fisiologi VSMC. Proliferasi dan migrasi VSMC menghasilkan peningkatan produksi komponen matriks ekstraseluler, seperti proteoglikan dan elastin, yang merupakan komponen paling penting dalam pengembangan fibrous cap pada plak aterosklerotik. Konstelasi ruptur plak, aktivasi dan agregasi trombosit, dan stimulasi sistem koagulasi menghasilkan pembentukan trombus pada plak aterosklerotik, yang menyebabkan obstruksi parsial hingga total lumen arteri.⁶⁴

Pada penelitian ini didapatkan 18 subyek yang merokok dan 17 subyek tidak merokok. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa merokok

meningkatkan risiko stroke pada populasi umum, dan ada bukti untuk hubungan dosis respons antara jumlah rokok dan risiko stroke. Merokok juga memiliki efek yang merugikan pada keluaran jangka panjang paska stroke, seperti kejadian kardiovaskular atau kematian. Diperkirakan merokok berkontribusi hingga 15% dari semua kematian akibat stroke setiap tahun. Perokok aktif memiliki 2-4 kali lipat peningkatan risiko stroke dibandingkan dengan bukan perokok atau individu yang telah berhenti merokok lebih dari 10 tahun sebelumnya.^{11,19,65}

Paparan asap tembakau termasuk karboksihemoglobinemia, peningkatan agregasi trombosit, peningkatan kadar fibrinogen, penurunan kolesterol HDL, dan efek toksik langsung dari senyawa seperti 1,3-butadiene, dapat meningkatkan risiko stroke. Paparan asap tembakau dari lingkungan juga telah dikaitkan dengan perkembangan aterosklerosis yang diukur dengan ultrasound mode-B dari dinding karotis, serta kerusakan arteri dini. Gangguan fibrinolisis endogen dan penurunan aliran darah di otak akibat vasokonstriksi akibat rokok juga dapat menyebabkan stroke lakunar.⁶⁵

Penelitian sebelumnya juga menemukan bahwa merokok adalah faktor risiko independen untuk *silent brain infarcts*. Didapatkan peningkatan risiko stroke di antara perokok saat ini dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok. Risiko tahun 2007 menyatakan ada hubungan yang lebih kuat antara faktor risiko merokok dengan stroke iskemik daripada TIA. Risiko merokok untuk stroke iskemik adalah 8,1%. Demikian pula penelitian pada tahun 2018, menunjukkan dosis-respons yang kuat antara jumlah rokok yang dihisap dan risiko stroke iskemik pada pria muda.

Ada bukti untuk hubungan dosis respons antara merokok dan risiko stroke pada orang dewasa paruh baya dan lebih tua ⁶⁶

Pedoman pencegahan stroke pada penderita stroke dan *Transient Ischemic Attack* yaitu pedoman dari *American Heart Association/American Stroke Association* tahun 2021 menyarankan bahwa manajemen faktor risiko vaskular tetap sangat penting dalam pencegahan stroke sekunder, termasuk (tetapi tidak terbatas pada) diabetes, berhenti merokok, lipid, dan terutama hipertensi. Penatalaksanaan medis intensif, sering dilakukan oleh tim multidisiplin, biasanya yang terbaik, dengan tujuan terapi yang disesuaikan dengan individu pasien. ⁶⁷

4.2.2 Perubahan Kadar Interferon Gamma

Pada penelitian ini didapatkan subyek pada kelompok perlakuan mengalami rata-rata peningkatan kadar interferon gamma (± 0.11) sedangkan pada pasien kontrol rata-rata mengalami penurunan kadar interferon gamma (± 0.09), walaupun dari hasil analisa statistik tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Berbeda dengan penelitian sebelumnya yang memberikan hasil pasien yang mendapat terapi melatonin menunjukkan pengurangan substansial dari sitokin pro-inflamasi dan faktor stres oksidatif dibandingkan dengan subyek plasebo. Selain itu, melatonin dapat menunjukkan manfaat terapeutik yang serupa dalam kasus klinis kerusakan oksidatif yang diinduksi stroke dan proses inflamasi pada saraf. ⁶⁸

Studi kohort prospektif multi-pusat tentang stroke iskemik ringan ($mRS \leq 3$) dan TIA pada 680 pasien (439 stroke, 241 TIA) dan 68 kontrol. Didapatkan hasil IL-6, IL-1 β , IL-8, IFN- γ , TNF- α , dan hsCRP lebih tinggi pada kasus stroke/TIA ($p \leq 0.01$ untuk semua). Akan tetapi tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara

peningkatan kadar interferon gamma dan semua penyebab kematian pada 1 tahun (d disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, diabetes mellitus, merokok saat ini, penyakit arteri koroner, peristiwa kualifikasi, mRS awal, antiplatelet, dan statin) dengan nilai *p* yaitu 0.84.⁶⁹

Penelitian sebelumnya juga mengimplikasikan limfosit T dan IFN- γ sebagai kunci dalam disfungsi mikrovaskular dan cedera jaringan yang diakibatkan oleh iskemia fokal sementara dan reperfusi otak. Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa limfosit T dan IFN- γ dapat memediasi respons inflamasi dengan menyebabkan mikrovaskular serebral mengasumsikan fenotipe proinflamasi dan protrombogenik, meskipun limfosit T tampaknya tidak menjadi sumber utama IFN- γ ini. Limfosit berkontribusi pada patogenesis cedera reperfusi iskemik dengan meningkatkan perekrutan subset leukosit lainnya dan disfungsi mikrovaskular yang disebabkan oleh cedera reperfusi iskemik. Sel T dapat menggunakan beberapa mekanisme/jalur potensial untuk meningkatkan adhesi leukosit dan trombosit dan kerusakan jaringan/disfungsi organ setelah stroke iskemik. Sel T melekat pada endotel venula, memasuki jaringan, dan secara langsung menimbulkan nekrosis sel. Mediator inflamasi yang dilepaskan dari sel T CD4+ dan CD8+ adalah IFN- γ . IFN- γ dianggap sebagai pengatur utama respons imun dan inflamasi dan tidak ada dalam parenkim otak normal. Selama kondisi inflamasi, IFN- γ diproduksi dengan menginfiltrasi sel T dan sel NK. Hal ini membuktikan bahwa IFN- γ adalah mediator dari respon inflamasi dan trombogenik pada mikrovaskulatur otak paska iskemik, sehingga sel T dan IFN- γ harus dipertimbangkan sebagai target terapi untuk stroke iskemik.⁷⁰

Efek neuroprotektif melatonin pada stroke, khususnya kemampuan anti-oksidatif, anti-inflamasi dan anti-apoptosisnya. Melatonin dapat melewati sawar darah otak dan mengurangi kematian sel saraf. Manfaat terapeutik melatonin pada cedera pasca stroke karena kemampuannya untuk mengubah aktivitas mikroglial dan memperbaiki disfungsi mitokondria. Melalui peningkatan ekspresi OPA1, melatonin memperbaiki fusi mitokondria yang dipicu oleh cedera reperfusi iskemik.⁷¹

Penelitian mengenai melatonin sebelumnya didapatkan bahwa melatonin mengatur level nitrit oksida, sitokin proinflamasi, dan berbagai enzim seperti COX2 dan iNOS dalam berbagai penyakit neurodegeneratif. Melatonin mengurangi kerusakan iskemik dengan mengurangi infiltrasi leukosit sel inflamasi dan mikroglia melalui reseptor MT2 yang pada akhirnya menurunkan kadar pro inflamasi seperti interferon gamma.^{27,33}

Produksi IFN-gamma dikendalikan oleh sitokin yang disekresikan oleh APC, terutama interleukin (IL)-12 dan IL-18. Sitokin ini berfungsi sebagai jembatan untuk menghubungkan infeksi dengan produksi IFN-gamma dalam respon imun bawaan. Pengenalan makrofag dari banyak patogen menginduksi sekresi IL-12 dan kemokin [misalnya, protein inflamasi makrofag-1 (MIP1). Kemokin ini menarik sel NK ke tempat inflamasi, dan IL-12 mendorong sintesis IFN-gamma di sel ini. Pada makrofag, sel NK dan T, kombinasi stimulasi IL-12 dan IL-18 semakin meningkatkan produksi IFN-gamma. Regulator negatif dari produksi IFN-gamma termasuk IL-4, IL10, transforming growth factor-, dan glukokortikoid.⁷²

IFN-gamma mempromosikan mekanisme efektor Th1 yang khas: imunitas yang dimediasi sel bawaan (melalui aktivasi fungsi efektor sel NK), imunitas sitotoksik spesifik (melalui interaksi sel T: APC), dan aktivasi makrofag. Imunitas sitotoksik spesifik yang diinduksi IFN-gamma dipromosikan oleh mekanisme langsung dan tidak langsung. IFN-gamma meningkatkan imunitas sitotoksik spesifik melalui mekanisme tidak langsung, seperti penghambatan pertumbuhan populasi Th2 dan peningkatan regulasi pemrosesan antigen, presentasi, dan molekul kostimulatori APC, sehingga meningkatkan diferensiasi CD4+. IFN-gamma juga mempengaruhi diferensiasi sel CD4+ *naive* menuju fenotipe Th1 secara lebih langsung. Fenotipe yang diadopsi oleh sel T naif selama aktivasi sel T sangat dipengaruhi oleh lingkungan sitokin yang ada pada saat keterlibatan reseptor sel T. IFN-gamma dan IL-12 adalah sitokin prototipik yang mengarahkan diferensiasi Th1 selama respons primer terhadap antigen, dan IL-4 mengarahkan diferensiasi populasi Th2. IFN-gamma menginduksi produksi IL-12 dalam fagosit dan menghambat sekresi IL-4 oleh populasi Th2, yang selanjutnya dapat mendorong diferensiasi Th1 *in vivo*.⁷²

IFN tipe I dan II mampu melindungi dari apoptosis yang diinduksi patogen. Salah satu efek terpenting IFN-gamma pada makrofag adalah aktivasi fungsi efektor mikrobisida. Kemampuan mikrobisida yang diaktifkan IFN-gamma mencakup induksi sistem fagosit oksidase (NADPH oksidase) yang bergantung pada NADPH, priming untuk produksi NO, penipisan triptofan, dan peningkatan regulasi enzim lisosom yang mendorong penghancuran mikroba. Mekanisme mikrobisida serupa diaktifkan oleh IFN-gamma di neutrofil.⁷²

IFN-gamma menyebabkan peningkatan survailan kekebalan dan fungsi sistem kekebalan. Kemampuan IFN-gamma untuk mensinergikan atau melawan efek sitokin, faktor pertumbuhan, dan jalur pensinyalan pola molekuler terkait patogen (PAMP) sangat penting dalam biologi makrofag, karena makrofag secara konstan menerima banyak sinyal dan perlu mengintegrasikannya untuk memberikan sebuah tanggapan sesuai dengan lingkungan ekstraseluler.⁷²

Hasil yang tidak signifikan pada penelitian ini dapat disebabkan oleh jumlah subyek yang relatif lebih sedikit dibandingkan penelitian sebelumnya. Penelitian sebelumnya melibatkan 20-150 subyek penelitian per kelompok sedangkan pada penelitian ini hanya 17 dan 18 subyek per kelompok (walaupun telah dihitung secara statistik). Penelitian ini menggunakan *simple random sampling dan single blind* sedangkan penelitian sebelumnya *non randomized controlled clinical trial* dan *double blind randomized controlled trial*. Penelitian ini juga tidak memperhitungkan perbedaan asupan makanan subyek penelitian yang dapat menjadi sumber melatonin selain suplementasi yang telah diberikan.

Penelitian pada model hewan didapatkan rentang dosis melatonin yang besar (5-20 mg/kg/iv) dan diberikan secara intravena dengan dosis awal merupakan *loading dose* sedangkan pada penelitian ini menggunakan dosis yang relatif lebih kecil dan pemberian per oral yang akan dipengaruhi oleh absorpsi di gastrointestinal.^{33,73,74}

4.2.3 Perubahan Keluaran Klinis

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan untuk perbandingan perbaikan keluaran klinis subyek pada kelompok perlakuan dengan

subyek pada kelompok kontrol. Walaupun tidak menunjukkan perbedaan antar kelompok untuk perbaikan keluaran klinis, tetapi pada perbandingan nilai NIHSS akhir dengan nilai NIHSS awal kelompok perlakuan didapatkan hasil yang signifikan, yaitu pada kelompok perlakuan didapatkan penurunan nilai NIHSS ± 2 poin. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pasien yang menerima suplementasi melatonin mengalami perbaikan.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian di tahun 2020 yang menyelidiki bagaimana pemberian melatonin sub-akut, dimulai pada 24 jam setelah onset stroke, dan berlanjut selama 29 hari dapat mempengaruhi kelangsungan hidup neuron, neurogenesis endogen, pemulihan motorik dan aktivitas lokomotor pada tikus yang mengalami oklusi arteri serebri media selama 30 menit. Hasil menunjukkan bahwa kelangsungan hidup sel dikaitkan dengan perbaikan jangka panjang defisit motorik dan koordinasi serta dengan redaman hiperaktif dan kecemasan hewan seperti yang terungkap dalam tes lapangan terbuka.⁷⁵

Penelitian di tahun 2017 pada pasien stroke yang terintubasi didapatkan durasi ventilasi mekanik dan lama tinggal di ICU lebih pendek pada pasien yang menerima melatonin dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan perbedaan ini signifikan secara statistik untuk lama tinggal di ICU dan sedikit signifikan untuk durasi ventilasi mekanik. Meskipun tidak signifikan secara statistik, angka kematian kelompok kontrol adalah 30%, hampir dua kali lipat dari kelompok perlakuan(15%).⁷⁶

Studi praklinis menggunakan model hewan dan uji klinis dengan pasien stroke menunjukkan kemampuan neuroprotektif melatonin, karena melatonin mengurangi

ukuran infark dan meningkatkan viabilitas sel glial sehingga meningkatkan keluaran klinis dan memperbaiki fungsi kognitif.⁷⁵

Hasil penelitian di tahun 2021 menunjukkan bahwa melatonin secara signifikan meningkatkan transfer mitokondria dan antioksidan, dan menghambat apoptosis. Pemberian melatonin juga secara signifikan mengurangi area iskemik otak dan meningkatkan fungsi neurologis serta terdapat perbaikan indeks biomarker yang rusak karena apoptosis, stres oksidatif, autofagik, mitokondria/DNA.⁷⁷

Efek protektif melatonin pada stroke akut (dalam dua hari dari permulaan oklusi pembuluh darah) terutama berasal dari fungsi melatonin sebagai antioksidan langsung dan tidak langsung dan meningkatkan fungsi mitokondria. Mekanisme antioksidan melatonin termasuk membersihkan radikal bebas dan peningkatan aktivitas enzim antioksidan. Selain itu, melatonin menekan produksi nitrat oksida dengan mengurangi sintesis nNOS di neuron dalam jalur yang bergantung pada calmodulin dan menghapus ekspresi iNOS dalam makrofag melalui mekanisme yang dimediasi NFkB. Melatonin juga menstimulasi aktivitas NADH-koenzim Q reduktase (Kompleks I) dan sitokrom c oksidase (Kompleks IV) dalam rantai transpor elektron (ETC) mitokondria sehingga mengurangi kebocoran elektron dan produksi radikal bebas dan mempertahankan produksi normal adenosin trifosfat (ATP). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian melatonin pada stroke dapat mengatasi kekurangan energi untuk mempertahankan fungsi sel normal dan untuk mengurangi kerusakan otak.⁷⁸

Hasil yang tidak signifikan untuk perubahan keluaran klinis pada penelitian ini dapat disebabkan karena peneliti tidak memperhitungkan luas/volume infark

sebagai salah satu faktor yang dapat mempengaruhi keluaran klinis penderita. Subyek penelitian ini terbatas hanya pada pasien stroke iskemik dengan NIHSS derajat ringan dan sedang, tidak melibatkan NIHSS derajat berat dan sangat berat. Peneliti mempertimbangkan bahwa akan mengalami kesulitan dalam memantau efek samping suplementasi melatonin, resiko infeksi sekunder yang lebih besar dan kemungkinan *drop out* (meninggal) yang cukup besar dalam pengamatan pada pasien dengan NIHSS derajat berat dan sangat berat.^{80,81}

4.2.4 Pengaruh Perubahan Kadar Interferon Gamma terhadap Perubahan NIHSS

Pada penelitian ini didapatkan hubungan bermakna yang bersifat linier dengan kekuatan lemah antara peningkatan perubahan kadar interferon gamma dengan peningkatan perubahan NIHSS.

Penelitian ini tidak sesuai dengan jurnal di tahun 2018 yang menyatakan bahwa peningkatan produksi IFN- γ dan perforin oleh sel T , berkorelasi positif dengan perbaikan klinis, mungkin karena peningkatan perlindungan terhadap infeksi.⁸¹

Penelitian ini sesuai dengan penelitian tahun 2006 yang menyatakan bahwa IFN- γ adalah mediator dari respon inflamasi dan trombogenik pada mikrovaskulatur otak pascaiskemik. IFN- γ sebagai pengatur utama respons imun dan inflamasi dan tidak ada dalam parenkim otak normal. Selama kondisi inflamasi, IFN- γ diproduksi dengan menginfiltrasi sel T dan sel NK.⁷⁰

Akumulasi bukti mendukung pandangan bahwa inflamasi adalah kunci penting dalam patofisiologi destabilisasi plak aterosklerotik dan tromboemboli. Migrasi transendotel dari monosit yang bersirkulasi adalah peristiwa kunci dalam inisiasi

plak aterosklerotik, yang dimediasi oleh ekspresi molekul adhesi permukaan sebagai respons terhadap rangsangan endotel seperti tegangan arteri, aliran non-laminar, konstituen asap rokok dan angiotensin 2. Retensi lipoprotein densitas rendah (LDL) lipid dalam matriks ekstraselular dinding arteri disertai dengan diferensiasi monosit dan ambilan lipid ke makrofag 'berbusa' yang sarat lipid. Diferensiasi makrofag menjadi subset proinflamasi (makrofag M1) menghasilkan ekspresi lokal sitokin proinflamasi. Sitokin seperti *platelet-derived growth factor* mendorong perekrutan dan proliferasi sel otot polos ke dalam lapisan sel endotel, yang mengekspresikan protein matriks seperti kolagen dan elastin. Seiring perkembangan plak berlanjut, sel-sel endotel berserat terutama sel otot polos dan kolagen berkembang, menutupi matriks plak yang terdiri dari monosit-makrofag, protein jaringan ikat, lipid ekstraseluler, sel otot polos dan neovaskularisasi.⁸²

Masuknya sel T helper (T-H1) secara lokal menghasilkan sitokin proinflamasi, terutama IFN- γ , sedangkan sel pengatur T menghasilkan sitokin penghambat inflamasi seperti IL-10 dan TGF- β . Apoptosis makrofag dan sel otot polos melepaskan lipid dan debris seluler di dalam matriks ekstraseluler untuk membentuk inti nekrotik kaya lipid yang mengandung faktor jaringan prokoagulan. Ekspresi sitokin dan enzim kolagenolitik seperti metalloproteinase dari makrofag dan sel lain berkontribusi terhadap erosi dan ruptur fibrous cap, paparan trombosit yang bersirkulasi dan faktor koagulasi ke inti protrombotik dan tromboemboli berikutnya.⁸²

Studi prospektif terpusat tunggal menunjukkan bahwa inflamasi persisten dikaitkan dengan prognosis buruk untuk stroke masif, serta tingkat kematian 1

bulan paska stroke yang tinggi dan terjadinya infeksi paru di rumah sakit. Selain itu, juga menunjukkan bahwa tingkat inflamasi awal yang lebih tinggi memprediksi keluaran fungsional jangka pendek yang buruk pada stroke masif. Inflamasi persisten, seperti aterosklerosis, merupakan kontributor yang signifikan dan berkepanjangan terhadap patologi penyakit.⁸³

Penelitian pada tahun 2017 menemukan sebuah hubungan yang sangat signifikan antara derajat keparahan stroke, dinilai dengan skor NIHSS pada awal masuk RS dan keluaran yang tidak menguntungkan ($p < 0,001$). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa skor NIHSS adalah prediktor yang baik dari keluaran stroke dan bahwa gangguan neurologis yang bermakna dinilai dengan skor NIHSS dikaitkan dengan keluaran yang kurang menguntungkan. Dalam satu penelitian, skor NIHSS pada minggu pertama sangat memprediksi keluaran tiga bulan.⁸⁴

4.2.5 Pengaruh Faktor Risiko terhadap Perubahan Keluaran Klinis

Pada penelitian ini didapatkan hasil pasien dengan diabetes mellitus mempunyai resiko 0,708 kali lebih besar untuk tidak mengalami perbaikan klinis dibandingkan dengan pasien yang tidak diabetes. Tingkat awal glukosa plasma sangat berkorelasi dengan keluaran pasca stroke yang buruk. Hiperglikemia akut meningkatkan produksi laktat otak, mengurangi sisa jaringan penumbra dan menyebabkan ukuran infark akhir yang lebih besar. Model hewan yang mengalami oklusi arteri serebral media, hiperglikemia meningkatkan volume ukuran lesi rata-rata dalam pencitraan berbobot difusi sebesar 118% dan volume darah otak hemisfer berkurang sebesar 37% pada tikus hiperglikemik dibandingkan dengan tikus normoglikemik. Hiperglikemia lebih lanjut memperburuk konsekuensi stroke

melalui peningkatan cedera reperfusi dengan meningkatkan stres oksidatif, merangsang peradangan sistemik dan meningkatkan permeabilitas sawar darah otak. Pasien stroke iskemik akut dengan diabetes dan hiperglikemia mengalami peningkatan agregasi dan adhesi trombosit ke endotel. Sebuah studi yang dilakukan di Glasgow menunjukkan bahwa glukosa plasma yang lebih tinggi memprediksi prognosis yang lebih buruk (HR relatif = 1,87; 1,43-2,45).⁵⁸

Kejadian kematian atau kecacatan pada pasien stroke dengan DM secara signifikan lebih sering dibandingkan yang tidak menderita DM, hal ini menunjukkan bahwa DM merupakan determinan yang kuat untuk kematian atau kecacatan pada pasien stroke iskemik. DM secara signifikan terkait dengan kematian atau kecacatan (mRS= 3 sampai 6) pada pasien pada 3 dan 6 bulan setelah onset stroke. Data dari Proyek Stroke BIOMED Eropa menunjukkan bahwa DM tidak berhubungan dengan kematian pada 3 bulan tetapi secara signifikan berhubungan dengan kecacatan (mRS= 2 sampai 5) pasien 3 bulan setelah onset stroke. Selain itu, data dari German Stroke Database menunjukkan bahwa DM merupakan faktor prognostik untuk ketergantungan fungsional 3 bulan atau kematian. Beberapa penelitian sebelumnya mengamati tidak ada perbedaan yang signifikan antara pasien dengan dan tanpa DM sehubungan dengan kematian 6 bulan atau 1 tahun, tetapi hubungan yang signifikan ditunjukkan antara DM dan rehospitalisasi atau kecacatan selama 1 tahun.⁸⁵

Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang signifikan keluaran klinis setelah stroke baik antara pasien yang hipertensi dan tidak hipertensi. Hal ini tidak sesuai dengan tinjauan sistematis tahun 2004 yang melibatkan 10.892 pasien.

Tekanan darah tinggi sering terjadi pada stroke akut dan berhubungan dengan keluaran yang buruk. Kematian secara signifikan terkait dengan peningkatan tekanan darah arteri rata-rata ([MABP] OR, 1,61; 95% CI, 1,12 hingga 2,31) dan tekanan darah diastolik yang tinggi ([DBP] OR, 1,71; 95% CI, 1,33 menjadi 2,48). Gabungan kematian atau disabilitas dikaitkan dengan tekanan darah sistolik yang tinggi ([SBP] OR, 2,69; 95% CI, 1,13 hingga 6,40) dan DBP (OR, 4,68; 95% CI, 1,87 hingga 11,70) pada perdarahan intraserebral primer (PICH). Demikian pula, tekanan darah sistolik yang tinggi (+11,73 mm Hg; 95% CI, 1,30 hingga 22,16), MABP (+9,00 mm Hg; 95% CI, 0,92 hingga 17,08), dan tekanan darah diastolik (+6,00 mm Hg; 95% CI, 0,19 hingga 11,81) dikaitkan dengan kematian atau disabilitas pada stroke iskemik. Gabungan kematian atau perburukan dikaitkan dengan tekanan darah sistolik yang tinggi (OR, 5,57; 95% CI, 1,42 hingga 21,86) pada pasien dengan PICH. Singkatnya, tekanan darah tinggi pada stroke iskemik akut atau PICH dikaitkan dengan kematian, kematian atau disabilitas, dan kematian atau deteriorasi. Menurunkan tekanan darah secara moderat dapat meningkatkan keluaran.⁸⁶

Pada penelitian ini juga didapatkan tidak ada perbedaan signifikan pada keluaran klinis pasien stroke iskemik akut dengan dislipidemia dan tanpa dislipidemia.

Hasil dari 2 kohort independen tahun 2010 menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik akut dengan riwayat hiperlipidemia memiliki derajat WMH yang lebih ringan pada saat stroke. Data ini mendukung hipotesis bahwa hiperlipidemia

mungkin memainkan peran yang relatif protektif pada penyakit pembuluh darah kecil otak.⁸⁷

Penelitian yang dilakukan di tahun 2015, meninjau total 12617 pasien dengan informasi riwayat hiperlipidemia. Baik untuk faktor risiko setelah stroke dan resiko untuk kematian lebih rendah pada pasien hiperlipidemia dibandingkan tanpa hiperlipidemia tanpa memandang usia dan jenis kelamin, menunjukkan bahwa riwayat hiperlipidemia memiliki pengaruh yang menguntungkan pada hasil awal stroke. Karena hasil awal sangat tergantung pada tingkat keparahan stroke, hasilnya menunjukkan bahwa riwayat hiperlipidemia memiliki efek yang menguntungkan pada tingkat keparahan stroke. Sebagai faktor risiko, riwayat hiperlipidemia meningkatkan kejadian stroke.⁸⁸

Berbeda dengan penelitian di tahun 2018 yang mendapati bahwa memiliki riwayat hiperlipidemia sebelum stroke mempengaruhi kinerja keseimbangan postural statis dan dinamis, keseimbangan postural dinamis antisipatif, dan daya tahan gaya berjalan pada individu dengan stroke hemiparetik kronis. Sehingga disarankan pengobatan untuk hiperlipidemia harus dilaksanakan di seluruh intervensi terapeutik, seperti program farmakologis atau olahraga, untuk mengembalikan fungsi fisik penderita stroke.⁸⁹

Penelitian di tahun 2012 melaporkan bahwa gangguan angiogenesis pada penderita stroke dengan hiperkolesterolemia sejajar dengan gangguan dalam plastisitas sinaptik, dan obat penurun lipid secara luas diresepkan untuk individu dengan stroke sebagai pencegahan stroke sekunder.⁹⁰

Penelitian di tahun 2013 melaporkan bahwa hiperlipidemia menurunkan angiogenesis yang diinduksi faktor pertumbuhan endotel vaskular, merusak aliran darah di otak, dan mengganggu pemulihan stroke melalui penurunan cakupan perisit sel endotel otak. Mereka juga melaporkan bahwa pembentukan pembuluh darah yang terganggu dan hemodinamik mempertanyakan konsep angiogenesis terapeutik pada stroke iskemik di mana hiperlipidemia sangat lazim.⁸⁴

Sebuah studi di tahun 2002 mengevaluasi risiko kematian akibat stroke, usia, dan kadar kolesterol pada 24.343 wanita tanpa riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya. Mereka melaporkan bahwa kadar kolesterol merupakan faktor risiko kematian stroke non-hemoragik pada wanita berusia 55 tahun atau kurang dan lebih kuat terkait dengan kematian pada wanita kulit hitam berusia 55 tahun atau kurang dibandingkan pada wanita kulit putih, dan tingkat kolesterol penting sebagai tambahan. untuk menetapkan faktor risiko untuk memprediksi kematian stroke pada wanita muda dan untuk panduan strategi pencegahan.⁹¹

Pada penelitian ini didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara keluaran klinis pasien stroke iskemik akut yang merokok dan tidak merokok. Penelitian tahun 2020 yang menyelidiki efek merokok pada keluaran fungsional 3 bulan setelah stroke iskemik akut didapatkan perokok aktif memiliki peningkatan risiko yang signifikan dari keluaran fungsional yang tidak menguntungkan. Di antara perokok aktif, risiko keluaran yang tidak menguntungkan meningkat karena jumlah rokok yang dihisap per hari atau indeks merokok meningkat. Di antara mantan perokok, mereka yang telah berhenti merokok dalam waktu 2 tahun setelah serangan stroke memiliki risiko lebih tinggi dari keluaran yang tidak

menguntungkan dibandingkan dengan bukan perokok, dengan risiko yang sama besarnya dengan perokok aktif. Penelitian tersebut juga menemukan bahwa, perbaikan fungsi neurologis lebih sedikit pada perokok aktif, terutama mereka yang merokok lebih banyak.¹⁹

Hasil penelitian tahun 2017 menunjukkan bahwa berhenti merokok dalam waktu 6 bulan setelah stroke iskemik atau TIA akan secara signifikan mengurangi kemungkinan stroke, infark myocard, atau kematian dalam 4,8 tahun ke depan. Pengurangan risiko relatif (RRR) yang diamati (34%) dan pengurangan risiko absolut (ARR) (6,9%) sebanding dengan sebagian besar perawatan medis lainnya untuk pencegahan sekunder setelah stroke, termasuk terapi antiplatelet, terapi statin, penurunan tekanan darah, dan pioglitazon. Pengecualian adalah antikoagulasi untuk fibrilasi atrium, yang dikaitkan dengan pengurangan risiko relatif dan absolut yang jauh lebih besar. Penelitian ini mendukung pedoman saat ini untuk berhenti merokok setelah stroke atau TIA dan menunjukkan bahwa penghentian mungkin salah satu intervensi tunggal yang paling penting untuk perokok dengan stroke iskemik atau TIA.⁹²

Merokok meningkatkan risiko penyakit vaskular melalui 2 mekanisme utama: induksi keadaan prokoagulan dan percepatan aterosklerosis. Keadaan prokoagulan ditandai dengan peningkatan agregasi trombosit, peningkatan konsentrasi fibrinogen, penurunan fibrinolisis, polisitemia, dan viskositas darah tinggi dan cepat reversibel dalam beberapa hari setelah berhenti merokok. Merokok mempercepat aterosklerosis melalui beberapa jalur, termasuk gangguan fungsi endotel (dengan penurunan oksida nitrat), peningkatan peradangan (melalui

peningkatan leukosit perifer dan penanda inflamasi), dan modifikasi lipid (peningkatan kolesterol, trigliserida, dan low-density lipoprotein; penurunan lipoprotein densitas tinggi, dan oksidasi lipoprotein densitas rendah).⁹²

4.3 Keterbatasan Penelitian

Dalam melaksanakan penelitian ini ditemukan keterbatasan berupa :

1. Walaupun telah dilakukan penghitungan secara statistik tetapi jumlah subyek penelitian ini lebih kecil dibandingkan penelitian sebelumnya
2. Peneliti tidak memperhitungkan perbedaan asupan makanan subyek penelitian yang dapat menjadi sumber melatonin selain suplementasi yang telah diberikan.
3. Peneliti tidak memperhitungkan luas/volume infark sebagai salah satu faktor yang dapat mempengaruhi keluaran klinis penderita.
4. Subyek penelitian ini terbatas hanya pada pasien stroke iskemik dengan NIHSS derajat ringan dan sedang, tidak melibatkan pasien stroke iskemik dengan NIHSS derajat berat dan sangat berat.
5. Suplementasi melatonin hanya diberikan pada fase hiperakut dan fase akut stroke (7 hari)