

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke adalah kumpulan gejala akibat gangguan fungsi otak akut (defisit neurologis) baik fokal maupun global yang mendadak lebih dari 24 jam, disebabkan oleh berkurang atau hilangnya aliran darah pada parenkim otak, retina, atau medula spinalis yang dapat disebabkan oleh penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah arteri maupun vena yang dibuktikan dengan pemeriksaan pencitraan otak dan atau patologi. Stroke menyebabkan adanya suatu kerusakan jaringan otak yang dapat ditandai dengan defisit neurologi motorik, sensorik, maupun kognitif.¹

Berdasarkan laporan *American Heart Association* (AHA) menyatakan bahwa stroke iskemik mencapai 87% dan sisanya adalah stroke hemoragik dan perdarahan subarachnoid.¹ *Stroke registry* tahun 2012-2014 terhadap 5411 pasien stroke di Indonesia, mayoritas adalah stroke iskemik (67%). Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan tahun 2013, prevalensi stroke di Indonesia meningkat dari 8,3% pada tahun 2007 menjadi 12,1% pada tahun 2013.²

Pasien stroke akan berisiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi gangguan kognitif. Stroke sendiri merupakan penyebab paling umum kedua untuk demensia. Gangguan kognitif paska stroke didefinisikan sebagai defisit

kognitif yang berkembang hingga bulan ketiga setelah onset stroke dengan durasi minimal enam bulan yang tidak berhubungan dengan kondisi atau penyakit lain seperti metabolik, penyakit endokrin, vaskulitis, dan depresi. Insiden defisit kognitif meningkat tiga kali lipat setelah stroke dan sekitar 25% pasien stroke berkembang menjadi demensia. Disfungsi kognitif yang progresif akan memperburuk keluaran dan prognosis stroke. Identifikasi faktor risiko, penentuan klinis dan marker laboratorium defisit kognitif paska stroke dapat membantu mendeteksi peningkatan risiko deteorisasi kognitif dan dapat mencegah atau menunda kejadian gangguan kognitif paska stroke. Meskipun proses inflamasi terlibat dalam patogenesis stroke, peran mereka dalam mekanisme patofisiologi kompleks gangguan kognitif paska stroke belum sepenuhnya dimengerti.¹

Stroke akan mengakibatkan kerusakan yang terjadi pada sel glia yang dapat ditemukan peningkatan kadar serum *glial fibrillary acidic protein* (GFAP). *Glial fibrillary acidic protein* (GFAP) adalah protein filamen III intermediet yang ditemukan dalam astrosit sistem saraf pusat (SSP), sel Schwann non-myelin, dan sel glial enterik. Serum GFAP diproduksi oleh sel glial dan astrosit yang merupakan sel neuroglial dasar untuk neuroproteksi, namun jika terjadi apoptosis, GFAP akan lisis di *liquor cerebro spinalis* (LCS) dan aliran darah. Oleh karenanya, jika terjadi kerusakan atau perubahan fungsi pada otak, baik akibat iskemia, inflamasi, maupun trauma pada otak dapat menyebabkan ekspresi dari protein serum maupun faktor pertumbuhan untuk reorganisasi dari sel-sel otak. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa GFAP dilepaskan

dalam waktu 3-4 jam setelah onset stroke hemoragik, sementara itu GFAP dilepaskan dalam 24-48 jam pasca cedera pada stroke iskemik, dengan konsentrasi puncak terjadi 48-96 jam setelah onset gejala. Kadar GFAP yang tinggi secara signifikan lebih banyak dialami oleh subjek-subjek dengan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) yang sudah berat. Beberapa penelitian mengkaitkan adanya peningkatan marker GFAP pada proses astrogliosis yang dapat memicu defisit kognitif dikarenakan hilangnya hubungan multisinaptik³

Diagnosis cepat dan tepat merupakan langkah yang sangat menentukan keberhasilan penanganan pasien stroke. Pencarian akan petanda biokimia stroke yang dapat terdeteksi dengan cepat dalam darah sangat penting untuk penanganan stroke akut. Petanda biokimia yang ideal untuk diagnosis, monitor, dan prognosis stroke harus memenuhi kriteria sebagai berikut: spesifik untuk otak, dapat dideteksi dalam darah pasien stroke akut, timbul dini dalam beberapa jam setelah serangan, kadar puncak mencerminkan luasnya kerusakan otak, dapat membedakan antara stroke dan *transient ischemic attack* (TIA), stroke perdarahan dan iskemik, daerah lesi dan penumbra, serta dapat meramalkan *outcome* fungsional, salah satunya adalah protein *Glial Fibrillary Acid Protein* (GFAP).³

Sampai saat ini, sepengetahuan kami, penelitian tentang marker kerusakan otak berupa GFAP dengan derajat kognitif penderita stroke iskemik menggunakan MoCA-Ina masih terbatas, sehingga kami tertarik untuk meneliti hal tersebut.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka tujuan penelitian ini untuk melihat hubungan kadar biomarker kerusakan otak GFAP tersebut dengan derajat keluaran kognitif penderita stroke iskemik lakunar akut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas , disusun permasalahan penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan kadar GFAP pada onset hari ketiga stroke iskemik lakunar akut dengan keluaran fungsi kognitif pada hari ke 7, hari ke 30, dan perbaikan skor fungsi kognitif pada hari ke 30?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan adanya hubungan kadar GFAP terhadap keluaran fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik lakunar akut.

1.3.2 Tujuan khusus

- 1) Menganalisis hubungan kadar GFAP serum onset hari ketiga pada pasien stroke iskemik lakunar akut dengan penilaian fungsi kognitif MoCA-Ina hari ketujuh, hari ketiga puluh, dan perbaikan skor MoCA-Ina antara onset hari ketujuh dan hari ketiga puluh.
- 2) Menganalisis hubungan faktor perancu baik secara sendiri maupun bersama sama pada pasien stroke iskemik lakunar akut dengan keluaran fungsi kognitif.

- 3) Menganalisis hubungan antara kadar GFAP serum onset hari ketiga dengan domain fungsi kognitif onset hari ketujuh dan hari ketiga puluh.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang akademis

Memberikan informasi mengenai adanya hubungan antara kadar GFAP pada pasien stroke iskemik lakunar akut dengan keluaran fungsi kognitif.

1.4.2 Bidang penelitian

Sebagai bahan informasi untuk penelitian selanjutnya khususnya penelitian terkait biomarker kasus stroke.

1.4.3 Bidang pelayanan kesehatan

Memberikan informasi kepada tenaga kesehatan bahwa kadar GFAP pada pasien stroke iskemik lakunar akut dapat menjadi indikator keluaran fungsi kognitif bila hipotesis terbukti.

1.5 Keaslian Penelitian

Penelitian ini mencoba menghubungkan kadar GFAP serum yang merupakan biomarker yang dikeluarkan sel glia pada keadaan stroke iskemik akut dengan keluaran klinis kognitif. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menguatkan bukti-bukti dan memberikan pemahaman yang lebih komprehensif dalam penggunaan marker GFAP serum sebagai petanda yang dapat memberikan informasi akurat terhadap keluaran fungsi kognitif pasien stroke iskemik akut.

Tabel 1. Daftar penelitian yang berkaitan dengan kadar GFAP terhadap keluaran klinis kognitif pasien stroke iskemik akut

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1	Vakhnina NV, Nikitina LY, Parfenov VA, Yakhno NN (2009)	Post Stroke Cognitive Impairments	Kohort. 44 pasien stroke iskemik akut (23 pria dan 21 wanita) diteliti. Penelitian kognitif dilakukan pada hari ke-7 onset dan bulan ke-3 onset stroke.	Pada onset hari ke-7 sebanyak 28 pasien menunjukkan gangguan kognitif berat pasca stroke dan 16 pasien menunjukkan gangguan kognitif sedang pasca stroke. Setelah dievaluasi selama 3 bulan terdapat 5 pasien gangguan kognitif sedang mengalami perbaikan menjadi gangguan kognitif ringan namun tidak terdapat perkembangan dalam proporsi gangguan kognitif berat. ⁴
2	BrounsR, De Vil B, Cras P, De Surgeloose D, Marien P, De Deyn PP (2010)	Neurobiochemical Markers of Brain Damage in Cerebrospinal Fluid of Acute Ischemic Stroke Patients	Kasus Kontrol. Konsentrasi GFAP, MBP, S100B, dan NSE dalam cairan serebrospinal diperiksa pada 89 pasien stroke	Kadar GFAP dan S100B pada cairan serebrospinal memiliki korelasi dengan skor NIHSS pada saat masuk dan skor mRS pada 3 bulan berikutnya. ⁵

			iskemik akut dan pada 35 kontrol	
3	Salvadori E, Pasi M, Poggesi A, Chiti G, Inzitari D, Pantoni L (2013)	Predictive value of MoCA in the acute phase of stroke on the diagnosis of mid-term cognitive impairment	Kohort Study. Pada penelitian ini pasien stroke dilakukan penilaian MoCA diantara hari ke 5 dan 9 onset seterlah stroke. Pasien kemudian dievaluasi ulang neuropiskologis dan fungsional pada bulan ke 6 dan 9 setelah onset stroke	Dari 137 pasien, 37 orang tidak kooperatif dan 100 lainnya kooperatif. 57 pasien kooperatif drop out. 80 pasien di follow up dan mendapatkan hasil 33 pasien (41%) tidak mengalami gangguan kognitif paska stroke dan 47 pasien (59%) mengalami gangguan kognitif paska stroke. Dimana terdapat 35 pasien (44%) menderita MCI dan 12 pasien (15%) mengalami demensia. Usia, pendidikan, status fungsional dan kognitif pre-morbid, derajat keparahan stroke dan infark yang sudah ada sebelumnya adalah faktor terkait gangguan kognitif paska stroke. ⁶

4	Hjalmarsson C, Bjerke M, Andersson B, Blennow K, Zetterberg H (2014)	Neuronal and Glia-Related Biomarkers in Cerebrospinal Fluid of Patients with Acute Ischemic Stroke	Pasien dengan stroke iskemik akut berjumlah 20 pasien diinklusi dalam 5-10 hari onset stroke iskemik akut. Konsentrasi biomarker spesifik seperti GFAP dianalisa. Keparahan stroke dinilai dengan NIHSS	Pasien dengan stroke infark akut secara signifikan memiliki level biomarker yang lebih tinggi seperti NFL (neurofilament light), T-tau, myelin basic protein (MBP), YKL-40, dan GFAP dibandingkan kontrol. Deviasi biomarker ini juga ditemukan pada manifestasi gangguan kognitif berat (demensia) tanpa episode stroke yang jelas. ⁷
5	B.J Anderson, J.P Reilly, C. Ittner (2018)	Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Is an Early Marker of Cognitive Impairment in Sepsis Survivors	59 pasien sepsis diteliti. GFAP serum dihitung pada waktu masuk dalam <i>intensive care unit</i> , penilaian skala kognitif menggunakan MoCA dalam rentang 72 jam keluar dari rumah sakit dan gangguan kognitif	16 pasien dari 59 pasien sepsis memiliki gangguan kognitif sedang berat pada saat pasien pulang kembali dari rumah sakit. Median konsentrasi GFAP pada pasien dengan gangguan kognitif adalah 12,2 ng/ml dibanding 1.3 ng/ml. Konsentrasi sistemik GFAP serum yang lebih tinggi

			sedang/berat didefinisikan dengan skor <18.	berhubungan dengan fungsi kognitif yang lebih buruk pada pemeriksaan kognitif pasien sepsis saat pasien kembali dari rumah sakit/ pulang. ⁸
6	Jacquin A, Binquet C, Rouaud O (2014)	Post stroke cognitive impairment : high prevalence and determining factors in a cohort of mild stroke	Kohort. 220 sampel pasien dengan stroke pertama kali dan tanpa disertai demensia stroke	Pemeriksaan dilakukan dengan MMSE dan MoCA didapatkan hasil 47,3% pasien dengan gangguan paska stroke termasuk 7,7 % dengan demensia. ⁹
7	Mohammed El Sherif M, Esmael A,Salam (2016)	Diagnostic and Prognostic Significance of Blood Biomarkers in Acute Ischemic Stroke	Kasus Kontrol. 150 pasien stroke iskemik akut dengan onset 24 jam pertama dan 30 kontrol. Setiap pasien diperiksa biomarker.	Kadar GFAP, Ddimer, S100B, dan brain natriuretic peptide lebih tinggi pada pasien dengan keluaran yang buruk dengan pengukuran mRS. Sebaliknya kadar angiopoietin-I menurun pada pasien dengan keluaran buruk. ¹⁰
8	Danovska M, Psychinska D (2012)	Post-Stroke Cognitive Impairment - Phenomenology And Prognostic Factors	Review Artikel	Risiko peningkatan gejala defisit kognitif setelah stroke berkembang sekitar 25-50% pada penderita stroke dan

				selanjutnya akan berkembang menjadi demensia paska stroke. Frekuensi demensia setelah stroke 4-6 kali lebih tinggi daripada frekuensi demensia pada pasien dengan usia yang sama namun tidak memiliki riwayat stroke. ¹¹
9	Yang Z, Wang KK (2015)	Glial Fibrillary acidic protein: From intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker	Review Artikel	GFAP dilepaskan dalam 3-4 jam pada stroke perdarahan sementara itu GFAP dilepaskan 24-48 jam setelah stroke iskemik. Sebagai tambahan, GFAP berguna dalam mengetahui progresi keluaran stroke iskemik. ³
10	Wahul AB, Joshi PC, Kumar A, Chakravarty S (2018)	Association of diagnostic stroke biomarkers with post stroke cognitive impairment.	Review Artikel	Konsekuensi dari proses hipoksia / anoksia adalah inflamasi pada otak. Neuroinflamasi berhubungan dengan kerusakan serebral yang mengarah ke

penyakit Alzheimer dan juga terhadap penurunan kognitif setelah stroke. Studi ini menunjukkan bahwa biomarker spesifik berhubungan dengan neurodegenerasi dan neuroinflamasi seperti GFAP dihubungkan dengan tingkat keparahan klinis stroke.¹²

Perbedaan dibandingkan beberapa penelitian sebelumnya adalah penelitian kali ini merupakan observasional analitik yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan variabel bebas kadar GFAP dan terikatnya adalah fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik lakunar akut NIHSS ringan sampai sedang dan dibuktikan dengan MSCT kepala polos.