

**INOVASI SELIMUT PENURUN SUHU PADA STROKE
ISKEMIK AKUT:
Studi Eksploratif terhadap Kecepatan Penurunan Suhu
Aksila, Biomarker Inflamasi-Neurotropik, dan *Outcome*
Klinis**



TESIS
Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Jeffri Setiadi
22041322310008

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2026**

**INOVASI SELIMUT PENURUN SUHU PADA STROKE
ISKEMIK AKUT:
Studi Eksploratif terhadap Kecepatan Penurunan Suhu
Aksila, Biomarker Inflamasi-Neurotropik dan Outcome
Klinis**

TESIS

Untuk memperoleh gelar Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Untuk Diujikan
Pada tanggal 15 Juni 2026

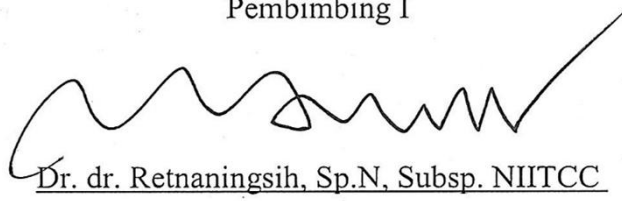
Oleh
Jeffri Setiadi
Lahir di Kudus

PENGESAHAN TESIS
INOVASI SELIMUT PENURUN SUHU PADA STROKE ISKEMIK AKUT:
Studi Eksploratif terhadap Kecepatan Penurunan Suhu Aksila, Biomarker
Inflamasi-Neurotropik dan *Outcome* Klinis

Disusun Oleh :
Jeffri Setiadi
22041322310008

Menyetujui:
Komisi Pembimbing

Pembimbing I

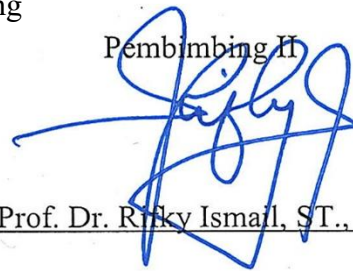


Dr. dr. Retnaningsih, Sp.N, Subsp. NIITCC
(K), KIC, M.KM

NIP. 196203011987112002

Tanggal: 15 Juni 2026

Pembimbing II

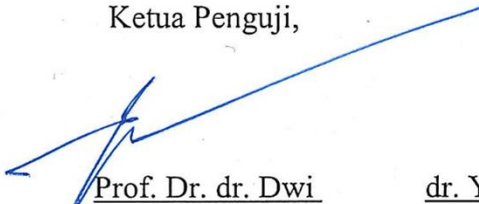


Prof. Dr. Ricky Ismail, ST., MT

NIP. 198007162008011017

Tanggal: 15 Juni 2026

Ketua Penguji,



Prof. Dr. dr. Dwi
Pudjonarko, M.Kes, Sp.N,
Subsp. NNNK(K)

NIP. 196607201995121001

Tanggal: 15 Juni 2026

Penguji I,



dr. Yovita Andhitara, Sp.N,
MSi.Med, Subsp.NIIIOO(K),
FINS, FINA

NIP. 198105012008122002

Tanggal: 15 Juni 2026

Penguji II,



dr. Arinta Puspita Wati,
Sp.N, Subsp. NGD(K)

NIP 198201102014042001

Tanggal: 15 Juni 2026

Mengetahui

Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran UNDIP



dr. Arinta Puspita Wati, Sp.N, Subsp. NGD(K)

NIP. 198201102014042001

Tanggal: 15 Juni 2026

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian mana pun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 15 Juni 2026

Jeffri Setiadi

22041322310008

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat, kesehatan, dan kesempatan yang telah diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan hasil penelitian berjudul **“INOVASI SELIMUT PENURUN SUHU PADA STROKE ISKEMIK AKUT: Studi Eksploratif terhadap Kecepatan Penurunan Suhu Aksila, Biomarker Inflamasi-Neurotropik dan *Outcome* Klinis.”** Penyusunan penelitian ini merupakan salah satu tahapan dalam memenuhi persyaratan pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I (PPDS) Neurologi di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat, rahmat, dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menempuh pendidikan hingga sampai pada tahap ini.
2. Prof. Dr. Suharnomo, S.E., M.Si. sebagai Rektor Universitas Diponegoro atas kesempatan yang telah diberikan kepada penulis untuk menimba ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes., Sp.B., Subsp.Onk(K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan kesempatan dan dukungan selama penulis menjalani

pendidikan PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

4. Dr. dr. Retnaningsih, Sp.N, Subsp. NIITCC(K), KIC, M.KM selaku pembimbing pertama yang dengan penuh kesabaran telah memberikan arahan, bimbingan, masukan, serta motivasi selama proses penyusunan karya akhir ini dan selama penulis menjalani pendidikan PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.
5. Prof. Dr. Rifky Ismail, S.T., M.T. selaku pembimbing kedua yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran, dan masukan yang konstruktif selama proses penyusunan karya akhir ini.
6. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.N, Subsp. NNNK(K) selaku ketua penguji yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan pemikiran untuk memberikan kritik, saran, serta masukan yang konstruktif demi penyempurnaan karya akhir ini.
7. dr. Yovita Andhitara, Sp.N, Subsp. NIIIOO(K), M.Si.Med., FINS, FINA selaku penguji pertama yang telah memberikan berbagai masukan, kritik, dan saran yang sangat berharga dalam penyempurnaan karya akhir ini.
8. dr. Arinta Puspita Wati, Sp.N, Subsp. NGD(K) selaku penguji kedua sekaligus Ketua Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro yang telah memberikan masukan, arahan, bimbingan, serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan

PPDS I Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

9. Dr. dr. Aris Catur Bintoro, Sp.N, Subsp. NNET(K) selaku Ketua Satuan Medik Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.
10. Seluruh dosen dan staf pengajar Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan ilmu, bimbingan, dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan.
11. Seluruh rekan residen Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah memberikan dukungan, kerja sama, dan kebersamaan selama proses pendidikan.
12. Seluruh paramedis dan staf administratif di Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah membantu dan mendukung kelancaran proses pendidikan serta penyusunan karya akhir ini.
13. dr. Neily Afridah, istri penulis, yang senantiasa memberikan doa, semangat, motivasi, dukungan moril maupun materil, serta kesabaran dan pengertian yang tidak ternilai selama penulis menjalani pendidikan dan menyusun karya akhir ini.

14. Keluarga tercinta yang selalu memberikan doa, kasih sayang, dukungan moral, dan semangat yang tiada henti selama penulis menjalani pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa karya ini masih memiliki berbagai kekurangan. Oleh sebab itu, segala bentuk kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga penelitian ini dapat memberikan kontribusi dan manfaat bagi dunia ilmu pengetahuan, khususnya di bidang neurologi.

Semarang, 15 Juni 2026

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENJELASAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
ABSTRAK.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
D. Manfaat Penelitian.....	6
1. Bagi Ilmu Pengetahuan	6
2. Bagi Pelayanan Kesehatan	6
3. Bagi Penelitian Selanjutnya	6
4. Bagi Komersialisasi Industri.....	6
E. Keaslian Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	14
A. Stroke Iskemik.....	14
1. Definisi dan Epidemiologi	14
2. Patofisiologi Stroke Iskemik Akut.....	17
3. Patofisiologi Peningkatan Suhu Tubuh pada Stroke Iskemik Akut.....	21
4. Neuroinflamasi pada Stroke Iskemik.....	29
B. Terapi Hipotermia	34

1.	Pengertian Terapi Hipotermia.....	34
2.	Mekanisme Kerja Hipotermia.....	38
3.	Indikasi dan Kontraindikasi	41
4.	Komplikasi.....	42
C.	Hipotermia pada Stroke Iskemik Akut.....	43
1.	Bukti Penelitian.....	43
2.	Protokol dan Metode Penerapan	44
3.	Efek Samping dan Risiko.....	45
4.	Faktor Memengaruhi Penurunan Suhu	48
5.	Rancang Bangun Selimut Pendingin Inovasi.....	51
D.	Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio	55
1.	Definisi.....	55
2.	Dasar Fisiologis.....	56
3.	Mekanisme Peningkatan NLR	59
4.	Hubungan NLR dengan Neuroinflamasi dan Cedera Iskemik	63
5.	NLR sebagai Biomarker Prognostik pada Stroke Iskemik Akut	66
6.	Faktor yang Memengaruhi Nilai NLR.....	70
7.	Pengaruh Terapi Hipotermia terhadap NLR	74
E.	Brain-derived Neurotrophic Factor	79
1.	Definisi.....	79
2.	Produksi	80
3.	Faktor Memengaruhi Produksi.....	81
4.	Mekanisme Aksi	84
5.	BDNF pada Stroke.....	87
6.	Perubahan Kadar BDNF Seiring Waktu	88
F.	<i>Outcome</i> Klinis	90
1.	Definisi.....	90
2.	Komponen.....	90
3.	Sensitivitas dan Spesifisitas	91
4.	Faktor Memengaruhi.....	91
G.	Hubungan Terapi Hipotermia dengan Kecepatan Penurunan Suhu, NLR, BDNF, dan <i>Outcome</i> Klinis	96

1.	Hubungan Terapi Hipotermia dengan Kecepatan Penurunan Suhu	96
2.	Hubungan Terapi Hipotermia dengan NLR.....	98
3.	Hubungan Terapi Hipotermia dengan BDNF	99
4.	Hubungan NLR dan BDNF dengan Outcome Klinis.....	101
5.	Model Integratif Terapi Hipotermia, Respons Biomarker, dan Outcome Klinis pada Stroke Iskemik Akut	103
H.	Kerangka Teori	106
I.	Kerangka Konsep	108
J.	Hipotesis	109
1.	Hipotesis Mayor	109
2.	Hipotesis Minor.....	109
BAB III METODE PENELITIAN.....		111
A.	Ruang Lingkup Penelitian	111
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	111
C.	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	111
D.	Populasi dan Subjek	113
1.	Populasi Target	113
2.	Populasi Terjangkau.....	113
3.	Subjek.....	113
4.	Kriteria Inklusi	113
5.	Kriteria Eksklusi	113
6.	Kriteria <i>Dropout</i>	114
7.	Cara Sampling.....	115
8.	Besarnya Subjek	116
E.	Variabel Penelitian	117
1.	Variabel Bebas	117
2.	Variabel Terikat	117
3.	Variabel Perancu	117
F.	Definisi Operasional.....	118
G.	Cara Pengumpulan Data	128
1.	Bahan dan Alat.....	128
2.	Jenis Data	128
3.	Cara Kerja	129

a.	Pelaksanaan Terapi Hipotermia	130
H.	Alur Penelitian	134
I.	Analisis Data	135
J.	Etika Penelitian	137
1.	Pemantauan Keamanan dan Efek Samping	137
K.	Jadwal Penelitian	142
BAB IV HASIL PENELITIAN		143
A.	Karakteristik Subjek Penelitian	143
1.	Subjek Stroke Berulang	148
2.	Subjek Reperfusi	149
B.	Nilai <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i> , Kadar <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> dan Kecepatan Penurunan Suhu antara Selimut Inovasi dan BLANKETROL	150
C.	<i>Outcome</i> Klinis berdasarkan NIHSS antara Selimut Inovasi dan BLANKETROL	154
D.	Faktor-Faktor memengaruhi Kecepatan Penurunan Suhu.....	157
E.	Faktor-Faktor memengaruhi Perubahan Kadar <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>	157
F.	Faktor-Faktor memengaruhi Perubahan <i>Outcome</i> Klinis.....	160
G.	Analisis Multivariat	161
1.	Faktor Memengaruhi Perubahan Kadar <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>	161
2.	Faktor Memengaruhi Perubahan <i>Outcome</i> Klinis.....	162
BAB V PEMBAHASAN		165
A.	Demografi Pasien Stroke Iskemik	165
B.	Performa Optimal Alat Terapi Hipotermia berdasarkan Kecepatan Penurunan Suhu.....	177
C.	Pengaruh Terapi Hipotermia terhadap Penurunan <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>	185
D.	Perubahan Kadar <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> setelah Terapi Hipotermia.....	193
E.	Pengaruh Terapi Hipotermia terhadap <i>Outcome</i> Klinis berdasarkan NIHSS.....	199
F.	Keterbatasan Penelitian	205
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....		208
A.	Simpulan.....	208

B. Saran.....	210
DAFTAR PUSTAKA	214

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian-penelitian serupa	7
Tabel 2. Spesifikasi selimut hipotermia inovasi ⁷	53
Tabel 3. Spesifikasi selimut hipotermia Blanketrol III system ⁹¹	54
Tabel 4. Definisi operasional.....	118
Tabel 5. Jadwal Penelitian.....	142
Tabel 6. Demografi subjek penelitian	143
Tabel 7. Aspek keamanan dan tolerabilitas penggunaan selimut penurun suhu	147
Tabel 8. Kecepatan penurunan suhu, nilai NLR, BDNF dan NIHSS pada pasien stroke berulang	148
Tabel 9. Kecepatan penurunan suhu, nilai NLR, BDNF dan NIHSS pada pasien reperfusi.....	149
Tabel 10. Perbedaan nilai <i>neutrophil to lymphocyte ratio</i> antar kelompok penelitian	150
Tabel 11. Perbedaan kadar <i>brain-derived neurotrophic factor</i> antar kelompok penelitian.....	151
Tabel 12. Pola penurunan suhu seiring waktu.....	153
Tabel 13. Perbedaan kecepatan penurunan suhu antar kelompok penelitian	154
Tabel 14. Perbedaan <i>outcome</i> klinis berdasarkan nilai NIHSS antar kelompok penelitian.....	154
Tabel 15. Perbedaan <i>outcome</i> klinis berdasarkan kategori NIHSS antar kelompok penelitian.....	156
Tabel 16. Faktor memengaruhi kecepatan penurunan suhu	157
Tabel 17. Faktor memengaruhi perubahan kadar <i>brain-derived neurotrophic factor</i>	157
Tabel 18. Faktor memengaruhi perubahan <i>outcome</i> klinis berdasarkan perubahan NIHSS	160
Tabel 19. Analisis multivariat faktor-faktor memengaruhi perubahan kadar <i>brain-derived neurotrophic factor</i>	161
Tabel 20. Analisis multivariat faktor-faktor memengaruhi perubahan <i>outcome</i> klinis.....	163

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Prevalensi stroke iskemik pada kedua jenis kelamin per 100.000 populasi per tahun ¹⁸	15
Gambar 2. Grafik termoregulasi dan klinis ³⁷	23
Gambar 3. Hipertermia sistemik pasca stroke ³⁸	25
Gambar 4. Skema neuroinflamasi setelah stroke. ³⁹	31
Gambar 5. Mekanisme neuroprotektif hipotermia pada stroke ³⁶	38
Gambar 6. Protokol terapi hipotermia ^{45,77}	45
Gambar 7. Efek samping terkait terapi hipotermia ³⁶	46
Gambar 8. Konsep final selimut hipotermia inovasi ⁷	52
Gambar 9. Blok diagram alur kendali ⁷	53
Gambar 10. Kerangka teori	106
Gambar 11. Kerangka konsep	108
Gambar 12. Bagan Rancangan Penelitian ¹⁵⁴	112
Gambar 13. Bagan Cara Kerja.....	129
Gambar 14. Bagan Alur Penelitian.....	134
Gambar 15. Kurva kecepatan penurunan suhu terapi hipotermia	153

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kuesioner NIHSS	258
Lampiran 2. Informed Consent	261
Lampiran 3. Ethical Clearance	263
Lampiran 4. Izin Penelitian	264
Lampiran 5. Selimut hipotermia inovasi	265
Lampiran 6. Dokumentasi penelitian	266
Lampiran 7. Tabulasi Data Hasil Penelitian.....	267
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan BDNF	268
Lampiran 9. Analisis data penelitian.....	270

DAFTAR SINGKATAN

BDNF	: <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
GP	: <i>Gel Pad</i>
WB	: <i>Water Blanket</i>
DWI	: <i>Diffusion Weighted Imaging</i>
MRSI	: <i>Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
DALY	: <i>Disability-Adjusted Life Years</i>
TOAST	: <i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
LOS	: <i>Length of Stay</i>
aOR	: <i>adjusted Odds Ratio</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
miRNA	: <i>microRNA</i>
CIRBP	: <i>Cold Inducible RNA Binding Protein</i>
RBM3	: <i>RNA-Binding Motif Protein 3</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
TBI	: <i>Traumatic Brain Injury</i>
TTM	: <i>Targeted Temperature Management</i>
ROSC	: <i>Return of Spontaneous Circulation</i>
HIE	: <i>Hypoxic Ischemic Encephalopathy</i>
AIS	: <i>Acute Ischemic Stroke</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
PK	: <i>Paardekracht (tenaga kuda)</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
TBW	: <i>Total Body Water</i>
MCA	: <i>Middle Cerebral Artery</i>
TIK	: <i>Tekanan Intrakranial</i>
PAIS	: <i>Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke</i>
TIMI	: <i>Thrombolysis in Myocardial Infarction</i>
HSP70	: <i>Heat Shock Protein 70</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
NLR	: <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>

**INOVASI SELIMUT PENURUN SUHU PADA STROKE ISKEMIK AKUT:
Studi Eksploratif terhadap Kecepatan Penurunan Suhu Aksila, Biomarker
Inflamasi-Neurotropik dan Outcome Klinis**

Jeffri Setiadi¹, Retnaningsih², Rifky Ismail³

¹Residen Ilmu Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang, Indonesia

²Departemen Ilmu Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP dr. Kariadi Semarang, Indonesia

³Departemen Teknik Mesin, Fakultas Teknik Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke iskemik akut merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas, dengan hipertermia pasca-stroke berhubungan dengan perburukan luaran klinis. Terapi hipotermia berpotensi memberikan efek neuroprotektif melalui pengendalian suhu aksila, modulasi inflamasi, dan perubahan respons biologis pascaiskemia. Namun, bukti klinis pada stroke iskemik akut masih heterogen dan belum sepenuhnya konklusif. Penelitian ini diposisikan sebagai evaluasi awal performa pendinginan selimut penurun suhu aksila inovasi serta eksplorasi respons biomarker dan outcome klinis akut, bukan sebagai penelitian definitif efektivitas klinis.

Tujuan: Penelitian eksploratif yang bertujuan untuk menganalisis perbedaan kecepatan penurunan suhu aksila, nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, dan outcome klinis pasien stroke iskemik akut antara subjek terapi hipotermia yang menggunakan selimut penurun suhu inovasi dibandingkan subjek yang menggunakan BLANKETROL.

Metode: Penelitian ini merupakan randomized controlled trial yang bersifat eksploratif pada sampel terbatas dengan blinding terhadap pasien dan pemeriksa outcome klinis. Penelitian dilakukan di Unit Stroke RSUP dr. Kariadi Semarang pada Desember 2025–Mei 2026. Sebanyak 40 pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi dibagi secara acak menjadi kelompok selimut hipotermia inovasi dan kelompok BLANKETROL. Outcome utama penelitian adalah kecepatan penurunan suhu aksila, sedangkan perubahan NLR, kadar BDNF, dan skor NIHSS dianalisis sebagai outcome sekunder eksploratif. Terapi hipotermia diberikan selama 24 jam dengan target suhu aksila 35°C. Evaluasi dilakukan sebelum serta setelah intervensi. Analisis data dilakukan menggunakan uji T independen/Mann-Whitney, Chi-square/Fisher exact, Wilcoxon, serta regresi linear multivariat dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

Hasil: Karakteristik dasar kedua kelompok homogen tanpa perbedaan bermakna ($p > 0,05$). Nilai NLR mengalami penurunan pada kedua kelompok, namun penurunan bermakna hanya ditemukan pada kelompok BLANKETROL ($p = 0,013$), sedangkan kelompok selimut inovasi tidak menunjukkan penurunan bermakna ($p = 0,123$). Perbedaan delta NLR antar kelompok tidak bermakna secara statistik ($-0,85 \pm 2,27$ vs $-1,95 \pm 3,18$; $p = 0,087$). Penurunan kadar BDNF ditemukan bermakna

pada kelompok selimut inovasi maupun BLANKETROL (keduanya $p < 0,001$), dengan delta BDNF lebih besar pada kelompok BLANKETROL dibandingkan kelompok selimut inovasi ($-617,85 \pm 261,11$ vs $-470,45 \pm 252,53$ pg/mL; $p = 0,017$). Kecepatan penurunan suhu tidak berbeda bermakna antara kelompok selimut inovasi dan BLANKETROL ($0,55 \pm 0,14$ vs $0,59 \pm 0,20$ °C/jam; $p = 0,839$), demikian pula perubahan NIHSS ($p = 1,000$).

Simpulan: Selimut inovasi menunjukkan performa awal penurunan suhu yang tidak berbeda bermakna dibandingkan BLANKETROL, dengan profil keamanan awal yang dapat diterima, tetapi manfaat klinis masih perlu dibuktikan pada studi lanjutan.

Kata kunci: *Brain-derived neurotrophic factor*, kecepatan penurunan suhu, National Institutes of Health Stroke Scale, *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, stroke iskemik, terapi hipotermia

INNOVATION OF TEMPERATURE-REDUCING BLANKETS IN ACUTE ISCHEMIC STROKE

An Exploratory Study of the Rate of Axillary Temperature Decrease, Neurotrophic-Inflammatory Biomarkers, and Clinical Outcomes

Jeffri Setiadi¹, Retnaningsih², Rifky Ismail³, Dwi Pudjonarko², Yovita Andhitara², Arinta Puspita Wati²

¹*Resident of Neurology, Faculty of Medicine, Diponegoro University / Dr. Kariadi General Hospital, Semarang, Indonesia*

²*Department of Neurology, Faculty of Medicine, Diponegoro University / Dr. Kariadi General Hospital, Semarang, Indonesia*

³*Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Diponegoro University, Semarang, Indonesia*

ABSTRACT

Background: *Post-stroke hyperthermia is associated with poorer outcomes in acute ischemic stroke (AIS), whereas therapeutic hypothermia may offer neuroprotection through temperature control and modulation of inflammatory and post-ischemic responses. However, clinical evidence in AIS remains heterogeneous. This study was conducted as a preliminary evaluation of an innovative thermal blanket cooling system and an exploratory assessment of biomarker and acute clinical responses.*

Aim: *To compare the rate of axillary temperature reduction, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels, and clinical outcomes between AIS patients treated with an innovative hypothermia blanket and those treated with BLANKETROL.*

Methods: *This exploratory randomized controlled trial with a limited sample and blinded clinical outcome assessment was conducted at the Stroke Unit of Dr. Kariadi General Hospital, Semarang, from December 2025 to May 2026. Forty eligible AIS patients were randomized into the innovation blanket or BLANKETROL group. Hypothermia therapy was administered for 24 hours, targeting an axillary temperature of 35°C. The primary outcome was the rate of axillary temperature reduction, while changes in NLR, BDNF, and NIHSS scores were secondary exploratory outcomes. Data were analyzed using appropriate comparative tests and multivariate linear regression, with $p < 0.05$ considered significant.*

Results: *Baseline characteristics were comparable between groups. The temperature reduction rate did not differ significantly between the innovation blanket and BLANKETROL groups (0.55 ± 0.14 vs 0.59 ± 0.20 °C/hour; $p = 0.839$). NLR decreased in both groups, but between-group delta NLR was not significant. BDNF decreased significantly in both groups, with a greater reduction in the BLANKETROL group. NIHSS change did not differ significantly.*

Conclusion: *The innovative blanket showed temperature-lowering performance comparable to BLANKETROL and an acceptable initial safety profile. Further*

adequately powered studies are needed to confirm its temperature control performance, safety, and clinical efficacy.

Keyword: *Brain-derived neurotrophic factor, hypothermia therapy, ischemic stroke, National Institutes of Health Stroke Scale, neutrophil-to-lymphocyte ratio, rate of temperature reduction*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Hipertermia pasca-stroke merupakan kejadian yang umum dan mengkhawatirkan, dengan penelitian menunjukkan bahwa peningkatan suhu tubuh dikaitkan dengan luaran klinis yang buruk dan peningkatan mortalitas pada pasien stroke akut. Penelitian menunjukkan bahwa hipertermia dapat memperburuk iskemia dan kerusakan serebral. Hipertermia pasca-stroke dikaitkan dengan beberapa mekanisme yang merugikan, seperti meningkatnya kebutuhan metabolik, meningkatnya stres oksidatif, dan meningkatnya neuroinflamasi. Meningkatnya kebutuhan metabolik dalam lingkungan otak yang sudah iskemik dapat memperburuk krisis oksigen dan glukosa, sehingga memperparah infark. Hipertermia semakin mengintensifkan stres oksidatif, sehingga meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif yang dapat merusak struktur seluler, sehingga memperburuk kematian neuron dan perkembangan cedera otak. Respons inflamasi juga diperbesar dalam hipertermia, yang menyebabkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi dan infiltrasi leukosit, yang merusak sawar darah-otak dan berkontribusi terhadap cedera neuron.¹ Suhu tubuh menjadi indeks dan faktor risiko penting dalam patofisiologi pada stroke iskemik akut. Peningkatan suhu tubuh 4-12 jam setelah onset stroke iskemik dikaitkan dengan peningkatan derajat keparahan stroke dan luaran klinis akhir yang lebih buruk.² Peningkatan suhu tubuh dalam 24 jam pertama setelah timbulnya stroke dikaitkan dengan luaran klinis yang buruk (aOR 1,30; 95% CI 1,05–1,63) dan kematian (aOR 1,51; 95% CI 1,15–1,98).³

Terapi hipotermia telah menunjukkan efek yang menjanjikan sebagai cara untuk meningkatkan luaran klinis pada beberapa kondisi neurologis. Dalam kondisi stroke iskemik, hipotermia pada otak pada suhu 33°C (hipotermia ringan) menunjukkan peningkatan aliran darah otak dan pemeliharaan laju metabolisme seluler. Hipotermia ringan mampu menurunkan konsumsi oksigen hingga penurunan suhu tubuh sekitar 5%/°C dalam kisaran 22–37°C.⁴ Iskemia serebral juga menyebabkan peningkatan akumulasi glutamat ekstraseluler dan influks kalsium. Hipotermia telah menunjukkan dapat mencegah akumulasi glutamat dan eksitotoksisitas yang dimediasi oleh influks kalsium. Hipotermia juga dapat menekan ekspresi reseptor *calcium-sensing* (CaSR), yang mengatur influks kalsium dan meningkatkan inhibitory gamma-aminobutyric acid B receptor 1 (GABA-B-R1). Maka dari itu, terapi hipotermia dapat memicu efek neuroprotektif dalam model iskemia dengan memengaruhi berbagai aspek metabolisme otak dan neurotransmisi.⁵

Harga selimut yang digunakan untuk terapi hipotermia kualitas pabrik cukup mahal. Laporan menunjukkan bahwa harga 2 selimut + alat pendingin untuk tiap orang memiliki nilai median \$6729 dengan rentang \$4526 - \$8951.⁶ Inovasi terbaru mengenai rancang bangun selimut hipotermia telah dilakukan oleh Rifky Ismail dan Yandoko dari Departemen Teknik serta Retnaningsih dari Departemen Neurologi, RSUP dr. Kariadi Semarang. Sistem yang disusun menyajikan prototipe dengan sistem pendingin menggunakan sistem refrigerasi. Sistem ini memungkinkan untuk mengatur suhu mencapai suhu di bawah suhu lingkungan. Refrigerasi dicapai dengan melakukan penyerapan panas pada suhu rendah secara

terus-menerus yang biasanya bisa dicapai dengan menguapkan suatu cairan secara kontinu. Sistem pendingin ini banyak digunakan pada beberapa komponen elektronik rumah tangga seperti AC dan kulkas. Kelebihan menggunakan sistem refrigerasi adalah pendinginan yang relatif lebih cepat karena suhu sistem pendingin refrigerasi dapat mencapai titik yang ekstrim.⁷ Namun alat yang telah disusun ini belum pernah dilakukan evaluasi tingkat efektivitasnya langsung pada pasien stroke iskemik akut.

Beberapa parameter dapat digunakan untuk mengevaluasi respons biologis dan klinis pada pasien stroke iskemik akut. Secara inflamasi sistemik, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) mencerminkan keseimbangan antara aktivasi imun bawaan melalui peningkatan neutrofil dan respons imun adaptif melalui penurunan relatif limfosit.⁸ Pada stroke iskemik akut, peningkatan NLR berkaitan dengan derajat neuroinflamasi, kerusakan sawar darah-otak, luas cedera iskemik, serta luaran klinis yang lebih buruk. Secara molekuler, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan faktor neurotropik yang mendukung diferensiasi, maturasi, kelangsungan hidup neuron, dan neuroplastisitas setelah cedera iskemik.⁹ Secara klinis, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) digunakan secara luas untuk menilai derajat defisit neurologis akut. Oleh karena itu, kombinasi NLR, BDNF, dan NIHSS dapat memberikan gambaran respons inflamasi, neurotropik, dan klinis terhadap terapi hipotermia pada pasien stroke iskemik akut.¹⁰

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini tidak hanya berfokus pada pembuktian efektivitas klinis terapi hipotermia, tetapi juga pada evaluasi awal performa selimut penurun suhu aksila inovasi sebagai alat lokal yang dibandingkan

dengan BLANKETROL. Evaluasi ini penting karena alat inovasi perlu dinilai secara langsung pada pasien stroke iskemik akut, terutama terkait kecepatan penurunan suhu, respons biomarker inflamasi dan neurotropik, serta outcome klinis akut. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar awal mengenai potensi penggunaan selimut penurun suhu aksila inovasi dalam konteks klinis, sekaligus menjadi landasan untuk pengembangan penelitian lanjutan dengan sampel lebih besar dan pemantauan keamanan yang lebih komprehensif.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kecepatan penurunan suhu aksila, nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, dan *outcome* klinis pasien stroke iskemik akut antara subjek terapi hipotermia yang menggunakan selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan subjek yang menggunakan BLANKETROL?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kecepatan penurunan suhu aksila, nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, dan *outcome* klinis pasien stroke iskemik akut antara subjek terapi hipotermia yang menggunakan selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan subjek yang menggunakan BLANKETROL.

2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kecepatan penurunan suhu aksila sebagai *outcome* utama pasien stroke iskemik akut antara penggunaan

selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan BLANKETROL sebagai *outcome* utama penelitian.

2. Menganalisis perbedaan perubahan nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio* sebagai *outcome* sekunder antara sebelum dan sesudah terapi hipotermia pada kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi dan kelompok BLANKETROL.
3. Menganalisis perbedaan perubahan kadar *brain-derived neurotrophic factor* sebagai *outcome* sekunder antara sebelum dan sesudah terapi hipotermia pada kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi dan kelompok BLANKETROL.
4. Menganalisis perbedaan perubahan *outcome* klinis berdasarkan skor National Institutes of Health Stroke Scale sebagai *outcome* sekunder antara sebelum dan sesudah terapi hipotermia pada kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi dan kelompok BLANKETROL.
5. Menganalisis pengaruh variabel perancu secara sendiri atau bersama-sama terhadap kecepatan penurunan suhu aksila, nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, dan *outcome* klinis pasien stroke iskemik akut.
6. Mendeskripsikan aspek keamanan dan tolerabilitas sebagai *outcome* sekunder penggunaan selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan BLANKETROL selama terapi hipotermia.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi awal mengenai performa selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan BLANKETROL pada pasien stroke iskemik akut.

2. Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal dalam pengembangan alat pendinginan lokal yang potensial, tetapi penggunaannya secara luas masih memerlukan evaluasi lanjutan terkait efektivitas, keamanan, dan kenyamanan pasien.

3. Bagi Penelitian Selanjutnya

Hasil penelitian dapat menjadi dasar dilakukannya perbaikan dan pengembangan terbaru selimut penurun suhu aksila inovasi dengan mengevaluasi kekurangan yang muncul.

4. Bagi Komersialisasi Industri

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan awal untuk pengembangan alat, dan penyempurnaan protokol pendinginan.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Penelitian-penelitian serupa

No	Artikel	Metode	Hasil	Perbedaan
1.	Hoedemaekers CW, dkk. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. 2007 ¹¹	Desain: eksperimental Subjek: pasien yang diindikasikan perlu hipotermia ringan yang terkontrol atau normotermia yang ketat Variabel bebas: metode pendinginan Variabel terikat: kecepatan penurunan suhu	Penurunan suhu secara signifikan lebih cepat dengan selimut bersirkulasi air (1,33 ± 0,63°C/jam), bantalan gel (1,04 ± 0,14°C/jam) dan pendinginan intravaskular (1,46 ± 0,42°C/jam) dibandingkan dengan pendinginan konvensional (0,31 ± 0,23°C/jam) dan selimut bersirkulasi udara (0,18 ± 0,2°C/jam) (p < 0,01). Setelah suhu target tercapai, alat pendingin intravaskular berada di luar kisaran 11,2 ± 18,7%, yang secara signifikan lebih sedikit dibandingkan dengan semua metode lainnya.	1. subjek 2. variabel bebas 3. variabel terikat
2.	Jung YS, dkk. Comparison between Gel Pad Cooling Device and Water Blanket during Target Temperature	Desain: retrospektif Subjek: pasien pasca henti jantung di luar RS	Gel pad (GP) digunakan untuk 23 pasien dari 53 pasien, dan selimut air (WB) digunakan untuk sisanya. Tidak ada perbedaan suhu dasar pada awal	1. desain 2. subjek

No	Artikel	Metode	Hasil	Perbedaan
	Management in Cardiac Arrest Patients. 2018 ¹²	Variabel bebas: metode pendinginan Variabel terikat: efikasi dan keamanan	pendinginan antara kedua kelompok pasien (GP, 35,7C vs. WB, 35,6C; p=0,741). Waktu untuk mencapai suhu target (134,2 menit vs. 233,4 menit, p=0,056) lebih singkat pada kelompok pasien GP. Penyimpangan dari suhu pemeliharaan (2,0% vs. 23,7%, P<0,001) terjadi secara signifikan lebih sering pada kelompok WB. Perbedaan suhu absolut rata-rata dari 33C selama periode pemeliharaan adalah 0,19C (interval kepercayaan [CI] 95%, 0,17C hingga 0,21C) pada kelompok GP dan 0,76C (CI 95%, 0,71C hingga 0,80C) pada kelompok WB. GP secara signifikan menurunkan perbedaan ini sebesar 0,59C (CI 95%, 0,44C hingga 0,75C; P<0,001).	
3.	Groysman Li, dkk. Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke. 2011 ¹³	Desain: <i>review article</i> Subjek: 14 artikel penelitian dengan berbagai	Menggigil merupakan efek samping yang paling sering terjadi akibat hipotermia yang diinduksi.	1. desain 2. subjek 3. variabel terikat

No	Artikel	Metode	Hasil	Perbedaan
		metode pendinginan	Metode umum untuk mengendalikan	
		Variabel bebas: metode pendinginan	menggigit meliputi pemanasan ulang, meperidin, buspiron, magnesium,	
		Variabel terikat: efek samping dan komplikasi	benzodiazepin, opiat, dan paralitik. Pergeseran elektrolit yang sering terjadi dapat terjadi selama induksi hipotermia, yang menyebabkan hipokalemia, hipomagnesemia, dan hipofosfatemia yang signifikan. Gangguan elektrolit yang berlawanan dapat terjadi selama fase pemanasan ulang. Hiperglikemia juga telah dijelaskan dan dikaitkan dengan resistensi insulin relatif. Hipotermia ringan hingga sedang dapat menurunkan denyut jantung dan menyebabkan penurunan curah jantung sebesar 25%–40%. Efek ini diimbangi oleh penurunan laju metabolisme yang lebih signifikan, yang dapat menghasilkan	

No	Artikel	Metode	Hasil	Perbedaan
			<p>peningkatan paradoks dalam saturasi oksigen vena. Bertentangan dengan kepercayaan umum, kontraktilitas miokardium dapat ditingkatkan oleh suhu dingin (35,5°C dan di bawahnya) dan menyebabkan bradikardia. Aritmia jantung biasanya terjadi pada suhu di bawah 30°C, meskipun perubahan elektrokardiografi yang khas (misalnya, gelombang Osborne) tanpa konsekuensi klinis dapat diamati sebelum mencapai ambang batas ini. Trombositopenia dan kelainan koagulasi biasanya terjadi pada suhu di bawah 33°C. Komplikasi infeksi yang paling umum adalah pneumonia (hingga 50% kasus), dan sering terjadi sebanding dengan durasi dan tingkat hipotermia.</p>	
4.	Chen T, dkk. Cooling Blankets in Hospitalized	Desain: retrospektif Subjek: pasien demam	Durasi penggunaan selimut pendingin sangat berkorelasi dengan durasi demam	1. Desain 2. Subjek 3. Variabel bebas

No	Artikel	Metode	Hasil	Perbedaan
	Patients: Time to Reevaluate. 2021 ¹⁴	Variabel bebas: metode dan durasi penggunaan selimut pendingin Variabel terikat: variabel klinis	(Spearman rho, 0,771, p < .001), cukup berkorelasi dengan lama tinggal di rumah sakit (rho, 0,425, p < .001), LOS setelah dimulainya selimut pendingin (rho, 0,475, p < .001) dan penggunaan antipiretik (rho, 0,506, p < .001).	
5.	Lakhan SE, dkk. Application of Mild Therapeutic Hypothermia on Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2012 ¹⁵	Desain: sistematis review dan meta-analisis Subjek: 7 artikel Variabel bebas: terapi hipotermia Variabel terikat: luaran klinis pasien	Suhu target (~33°C) tercapai dalam waktu 3-4 jam. Tingkat keparahan stroke (Cohen's d = -0,17, 95% CI: -0,42 hingga 0,08, P = 0,32; I2 = 73%; Chi2 = 21,89, P = 0,0001) dan mortalitas (RR = 1,60, 95% CI: 0,93 hingga 2,78, P = 0,11; I2 = 0%; Chi2 = 2,88, P = 0,72) tidak terpengaruh secara signifikan oleh hipotermia.	1. desain 2. subjek

Penelitian ini memiliki perbedaan dibandingkan penelitian terdahulu yang telah dilaksanakan

Perbedaan antara penelitian 1 dengan penelitian ini yaitu penelitian 1 menggunakan subjek seluruh pasien ICU yang terindikasi menggunakan terapi

hipotermia atau normotermia, sedangkan penelitian ini secara khusus menggunakan subjek pasien stroke iskemik akut. Penelitian 1 memiliki variabel bebas berupa perbedaan metode pendinginan yaitu dengan selimut air, bantalan gel, pendinginan intravaskuler dan pendinginan konvensional namun penelitian ini memiliki variabel bebas berupa jenis selimut penurun suhu aksila yaitu produk pabrik dan produk inovasi. Penelitian 1 memiliki variabel terikat evaluasi kecepatan penurunan suhu sedangkan penelitian ini memiliki variabel terikat utama berupa kecepatan penurunan suhu aksila dan variabel terikat sekunder eksploratif berupa perubahan nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, skor National Institutes of Health Stroke Scale dan keamanan serta tolerabilitas.

Perbedaan antara penelitian 2 dengan penelitian ini yaitu penelitian 2 memiliki desain retrospektif sedangkan penelitian ini memiliki desain *randomized controlled trial*. Penelitian 2 memiliki subjek berupa pasien pasca henti jantung di luar RS sedangkan penelitian ini secara khusus menggunakan subjek pasien stroke iskemik akut.

Perbedaan antara penelitian 3 dengan penelitian ini yaitu penelitian 3 memiliki desain *review article* sedangkan penelitian ini memiliki desain *randomized controlled trial*. Penelitian 3 menggunakan bahan 14 artikel penelitian dengan berbagai metode pendinginan sedangkan penelitian ini secara khusus menggunakan subjek pasien stroke iskemik akut. Penelitian 3 memiliki variabel terikat berupa evaluasi efek samping dan komplikasi terkait tindakan pendinginan sedangkan penelitian ini memiliki variabel terikat utama berupa kecepatan penurunan suhu aksila dan variabel terikat sekunder eksploratif berupa perubahan

nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, skor National Institutes of Health Stroke Scale dan kemanan serta tolerabilitas.

Perbedaan antara penelitian 4 dengan penelitian ini yaitu penelitian 4 memiliki desain retrospektif sedangkan penelitian ini memiliki desain *randomized controlled trial*. Penelitian 4 menggunakan subjek berupa pasien demam sedangkan penelitian ini secara khusus menggunakan subjek pasien stroke iskemik akut. Penelitian 4 memiliki variabel bebas berupa metode dan durasi penggunaan selimut dingin sedangkan penelitian ini memiliki variabel bebas berupa jenis selimut penurun suhu tubuh yaitu produk pabrik dan produk inovasi.

Perbedaan antara penelitian 5 dengan penelitian ini yaitu penelitian 5 menggunakan desain sistematik review dan meta-analisis sedangkan penelitian ini memiliki desain *randomized controlled trial*. Penelitian 5 menggunakan bahan 7 artikel penelitian terkait terapi hipotermia pada stroke sedangkan penelitian ini secara khusus menggunakan subjek pasien stroke iskemik akut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Stroke Iskemik

1. Definisi dan Epidemiologi

Stroke didefinisikan oleh WHO sebagai sindrom klinis yang terdiri dari tanda-tanda klinis yang berkembang cepat akibat gangguan fungsi otak fokal (atau global jika terjadi koma) yang berlangsung lebih dari 24 jam atau menyebabkan kematian tanpa penyebab yang jelas selain dari masalah vaskular. Stroke iskemik terjadi karena adanya sumbatan pembuluh darah yang membatasi suplai darah ke otak. Sekitar 60–80% dari semua stroke adalah stroke iskemik.¹⁶

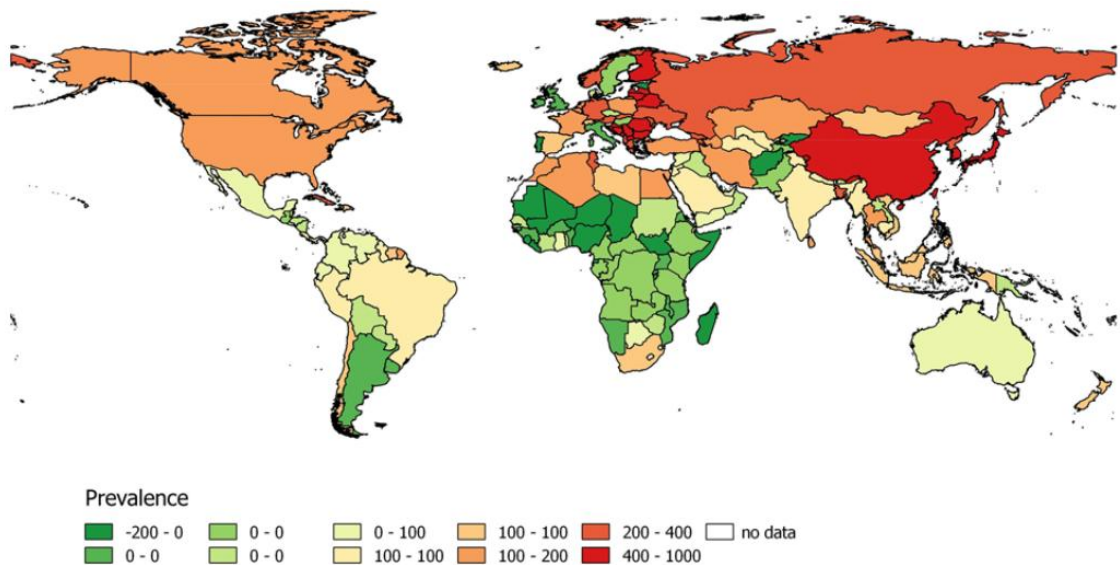
Menurut Uji Coba Pengobatan Stroke Akut (TOAST) multisenter, terdapat tiga jenis stroke iskemik:¹⁶

1. Stroke pembuluh darah besar
2. Stroke pembuluh darah kecil atau stroke lakunar
3. Stroke kardioembolik

Stroke arteri besar dapat disebabkan oleh oklusi trombotik atau embolik pada arteri utama otak seperti arteri karotis interna, arteri serebral media, arteri serebral anterior, atau sistem vertebrobasilar. Stroke lakunar lebih sering disebabkan oleh keterlibatan pembuluh darah yang lebih kecil atau yang memasok darah ke struktur otak yang lebih dalam.¹⁶

Stroke iskemik merupakan salah satu kontributor utama beban penyakit global, yang mencakup 5,83% dari kematian global dan 2,51% dari *disability-adjusted life years* (DALY). Berdasarkan kerangka penilaian risiko saat ini, 87,9%

DALY stroke iskemik dapat dikaitkan dengan faktor risiko yang sudah ada (seperti hipertensi, hiperglikemia, kolesterol total tinggi, dan merokok), sedangkan beban sisanya disebabkan oleh faktor risiko yang tidak diketahui atau tidak terukur.¹⁷



Gambar 1. Prevalensi stroke iskemik pada kedua jenis kelamin per 100.000 populasi per tahun¹⁸

Pada tahun 2020, prevalensi global semua sub tipe stroke adalah 89,13 juta kasus. Secara khusus prevalensi global stroke iskemik akut adalah 68,16 juta orang. Pada tahun 2020, insidensi stroke global adalah 11,71 juta orang dan, dari semua stroke, stroke iskemik adalah sekitar 65% dari semua kasus. Mengenai mortalitas, pada tahun 2020, jumlah kematian yang disebabkan oleh stroke adalah 7,08 juta, khususnya 3,48 juta disebabkan oleh stroke iskemik. Di Amerika, sekitar 7,6 juta orang melaporkan sendiri bahwa mereka pernah mengalami stroke. Diperkirakan bahwa antara tahun 2015 dan 2035, total biaya medis langsung terkait stroke diproyeksikan meningkat lebih dari dua kali lipat, dari \$36,7 miliar menjadi \$94,3 miliar, dengan sebagian besar peningkatan biaya berasal dari mereka yang berusia

≥80 tahun. Setiap tahun sekitar 795.000 orang mengalami stroke baru atau berulang, dari semua stroke, 87% adalah stroke iskemik. Selama periode 2010–2050, jumlah kejadian stroke diperkirakan meningkat lebih dari dua kali lipat, terutama pada orang lanjut usia.¹⁹ Setiap tahun di AS, lebih dari 140.000 orang meninggal karena stroke, meskipun tingkat kematian akibat stroke telah menurun selama beberapa dekade terakhir karena kemajuan dalam pencegahan, diagnosis, dan pengobatan. Di Amerika, stroke tetap menjadi penyebab kematian terbanyak kelima.²⁰

Stroke menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas di Indonesia. Apabila dibandingkan dengan negara-negara lain di Asia Tenggara, Indonesia memiliki angka kematian tertinggi yang disesuaikan dengan usia dan jenis kelamin (193,3/100.000) dan *disability-adjusted life years lost* (3.382,2/100.000).²¹ Prevalensi stroke sebesar 0,0017% di pedesaan Indonesia dan 0,022% di perkotaan Indonesia.²² Dalam studi RISKESDAS terbaru, prevalensi keseluruhan stroke adalah 10,9/1.000.000, dengan tingkat yang berbeda di antara berbagai provinsi, terendah di Papua (4,9/100.000.000) dan tertinggi di Kalimantan Barat (14,7/1.000.000).²³ Dalam studi multisenter terhadap 5.411 pasien stroke yang dirawat di rumah sakit, perdarahan subaraknoid mencakup 3,3% kasus, perdarahan intraserebral 29,6%, dan stroke iskemik 67,1%.²⁴ Di antara mekanisme stroke iskemik, aterosklerosis arteri besar mencakup 59,6%, penyakit pembuluh darah kecil 26,7%, kardioemboli 2,1%, etiologi lain yang ditentukan 0,9%, etiologi yang tidak ditentukan 9,8%.²⁵

2. Patofisiologi Stroke Iskemik Akut

Stroke iskemik akut terjadi akibat oklusi arteri serebral oleh trombus atau embolus yang menyebabkan penurunan aliran darah otak secara mendadak, sehingga suplai oksigen dan glukosa ke jaringan otak tidak mencukupi kebutuhan metabolik neuron dan sel glia. Kondisi hipoperfusi ini menimbulkan penurunan produksi ATP, gangguan homeostasis ion, asidosis jaringan, disfungsi membran sel, dan aktivasi rangkaian cedera iskemik yang berujung pada kerusakan neuron, disfungsi jaringan otak, serta defisit neurologis akut.^{26,27}

Secara konseptual, area iskemik terdiri atas *ischemic core* dan *ischemic penumbra*. *Ischemic core* merupakan area dengan penurunan perfusi paling berat, sehingga sel mengalami kerusakan ireversibel dan nekrosis relatif cepat. Sebaliknya, *ischemic penumbra* merupakan jaringan hipoperfusi yang masih memiliki viabilitas parsial karena aliran darah residual atau sirkulasi kolateral, tetapi berisiko berkembang menjadi infark apabila reperfusi tidak tercapai secara adekuat.^{27,28}

Kecepatan progresi dari penumbra menjadi infark tidak hanya ditentukan oleh durasi oklusi, tetapi juga oleh kualitas sirkulasi kolateral, lokasi oklusi, tekanan perfusi sistemik, kebutuhan metabolik jaringan, serta beratnya gangguan mikrosirkulasi. Sirkulasi kolateral berperan mempertahankan perfusi jaringan yang terdampak oklusi, memperlambat perluasan infark, memperpanjang jendela terapi reperfusi, dan berhubungan dengan volume infark akhir serta luaran klinis pasien.²⁸

Pada tingkat seluler, kegagalan energi akibat hipoksia dan deprivasi glukosa menyebabkan disfungsi pompa Na^+/K^+ -ATPase dan Ca^{2+} -ATPase,

sehingga terjadi depolarisasi membran, akumulasi natrium dan air intraseluler, serta peningkatan kalsium intraseluler. Gangguan ini memicu edema sitotoksik awal, disfungsi sinaptik, dan pelepasan glutamat berlebihan ke celah sinaptik.^{26,29}

Glutamat yang berlebihan mengaktivasi reseptor NMDA, AMPA, dan kainat, sehingga terjadi influks Ca^{2+} yang berlebihan ke dalam neuron. Overload Ca^{2+} kemudian mengaktivasi protease, lipase, endonuklease, nitric oxide synthase, dan jalur pembentukan radikal bebas yang memperberat cedera membran, kerusakan DNA, gangguan mitokondria, dan kematian sel. Proses ini dikenal sebagai eksitotoksisitas dan merupakan salah satu mekanisme awal yang penting dalam cedera iskemik akut.^{26,27}

Disfungsi mitokondria menjadi penghubung penting antara kegagalan energi, eksitotoksisitas, stres oksidatif, dan kematian sel. Pada kondisi iskemia, mitokondria mengalami gangguan potensial membran, peningkatan produksi reactive oxygen species, overload Ca^{2+} , pembukaan mitochondrial permeability transition pore, pelepasan sitokrom c, serta aktivasi jalur apoptosis dan nekrosis. Mekanisme ini dapat membentuk siklus cedera yang saling memperkuat, karena stres oksidatif memperburuk disfungsi mitokondria, sementara mitokondria yang terganggu semakin meningkatkan produksi radikal bebas.^{26,27}

Selain kerusakan langsung akibat oklusi, reperfusi juga dapat menimbulkan cedera tambahan pada sebagian jaringan yang sebelumnya mengalami iskemia. Reperfusi tetap menjadi tujuan utama untuk menyelamatkan penumbra, tetapi restorasi aliran darah dapat disertai peningkatan produksi reactive

oxygen species, inflamasi, gangguan sawar darah otak, edema serebri, dan cedera reperfusi, terutama pada jaringan dengan kerusakan iskemik yang sudah berat.²⁹⁻³¹

Gangguan sawar darah otak merupakan komponen penting dalam progresi cedera iskemik. Iskemia menyebabkan disfungsi endotel, degradasi *tight junction*, perubahan permeabilitas kapiler, aktivasi matriks metaloproteinase, serta masuknya protein plasma dan sel imun perifer ke parenkim otak. Proses ini menyebabkan peralihan dari edema sitotoksik dan ionik menuju edema vasogenik, memperberat peningkatan volume jaringan iskemik, dan dapat berkontribusi terhadap perburukan neurologis.^{29,32}

Respons inflamasi muncul sejak fase awal stroke iskemik melalui aktivasi mikroglia, astrosit, endotel, dan infiltrasi leukosit perifer. Sel-sel tersebut menghasilkan sitokin proinflamasi, kemokin, mediator oksidatif, dan enzim proteolitik yang dapat memperberat kerusakan sawar darah otak, edema, dan kematian sel. Namun, respons inflamasi tidak selalu bersifat merusak, karena pada fase tertentu juga berperan dalam pembersihan debris, resolusi inflamasi, angiogenesis, dan perbaikan jaringan.^{26,29}

Kematian sel pada stroke iskemik akut tidak terjadi melalui satu mekanisme tunggal, melainkan melalui interaksi antara nekrosis, apoptosis, autophagy, necroptosis, pyroptosis, dan ferroptosis. Pada *ischemic core*, deprivasi energi yang berat lebih sering menyebabkan nekrosis cepat dan ireversibel, sedangkan pada penumbra, cedera yang lebih ringan tetapi persisten dapat mengaktivasi jalur kematian sel terprogram yang berlangsung lebih lambat dan masih berpotensi dimodifikasi oleh terapi.^{26,27}

Kaskade patofisiologi tersebut menjelaskan mengapa derajat defisit neurologis pada stroke iskemik akut tidak hanya dipengaruhi oleh lokasi dan volume infark, tetapi juga oleh dinamika penumbra, kolateral, edema, stres oksidatif, inflamasi, dan cedera reperfusi. Pada konteks klinis, proses-proses ini menjadi dasar terjadinya perburukan skor NIHSS, peningkatan risiko edema serebri, dan variasi luaran klinis antar pasien meskipun memiliki onset atau lokasi oklusi yang tampak serupa.²⁷⁻²⁹

Pemahaman terhadap patofisiologi stroke iskemik akut juga menjadi dasar biologis untuk menilai intervensi yang menargetkan suhu tubuh, inflamasi, dan respons neuroprotektif. Hipertermia dapat meningkatkan kebutuhan metabolik jaringan yang sedang mengalami hipoperfusi, sedangkan pengendalian suhu berpotensi menurunkan beban metabolik dan memodulasi sebagian kaskade cedera iskemik, meskipun efektivitas klinisnya pada stroke iskemik akut masih memerlukan pembuktian lebih lanjut sesuai metode, waktu pemberian, target suhu, dan karakteristik pasien.^{26,27}

Dengan demikian, stroke iskemik akut merupakan proses dinamis yang dimulai dari gangguan perfusi, kemudian berkembang melalui kegagalan energi, eksitotoksisitas, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, gangguan sawar darah otak, edema, neuroinflamasi, dan kematian sel. Rangkaian mekanisme ini menjadi landasan untuk memahami hubungan antara kecepatan penurunan suhu, respons inflamasi sistemik seperti NLR, perubahan faktor neurotropik seperti BDNF, serta luaran neurologis yang dinilai melalui NIHSS pada pasien stroke iskemik akut.^{26,27,33}

3. Patofisiologi Peningkatan Suhu Tubuh pada Stroke Iskemik Akut

Peningkatan suhu tubuh dalam 24 jam pertama stroke iskemik cukup umum terjadi dan diketahui berhubungan dengan hasil yang lebih buruk, namun etiologi dan patofisiologi hipertermia dalam skenario klinis ini belum dipahami dengan baik. Hubungan antara hipertermia, hasil neurologis, dan ukuran stroke paling besar ketika peningkatan suhu dimulai dalam 24 jam pertama cedera neuron. Peningkatan suhu setelah stroke kemungkinan besar merupakan hasil disosiasi metabolik dan produksi panas yang terkait dengan pelepasan sitokin inflamasi sebagai respons terhadap cedera.³⁴⁻³⁶

Beberapa penelitian telah menganalisis suhu otak selama stroke iskemik. Dalam sebuah penelitian oleh Karaszewski *et al.* menggunakan *magnetic resonance spectroscopy imaging* (MRSI) pada stroke, suhu otak lebih tinggi pada jaringan iskemik daripada jaringan otak yang sehat. Dalam penelitian ini, 40 pasien dengan stroke iskemik akut dengan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) rata-rata 11 dimasukkan dalam waktu rata-rata 7 jam sejak onset. DWI digunakan untuk mendapatkan yang diinginkan yang mencakup "pasti abnormal", "mungkin abnormal", dan padanan kontralateralnya. Suhu tertinggi ditemukan menggunakan MRSI di area "mungkin abnormal" pada 37,63°C dan terendah di otak normal sisi ipsilateral dan kontralateral (masing-masing 37,16 dan 37,22°C). Studi ini menunjukkan bahwa jaringan penumbra yang mungkin memiliki suhu tertinggi pada MRSI dibandingkan dengan bagian lain dari wilayah iskemik atau otak normal. Salah satu keterbatasan utama studi ini adalah keterbatasan kapasitas pencitraan tertimbang difusi untuk mengidentifikasi jaringan penumbra.

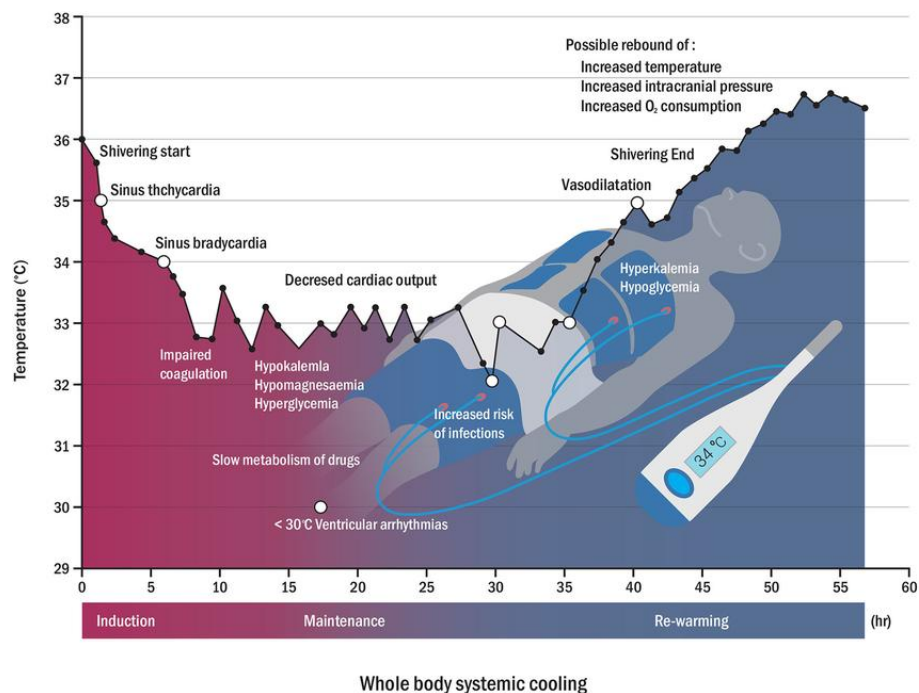
Bergantung pada ukuran voksel dan ukuran wilayah iskemik, voksel juga dapat mewakili lebih dari satu jenis jaringan, sehingga sulit untuk menarik kesimpulan yang pasti.³⁴⁻³⁶

Dalam studi serupa terhadap 40 pasien dengan stroke iskemik akut yang menggunakan MRSI saat masuk, suhu otak rata-rata di inti lesi iskemik adalah 38,6°C yang secara signifikan lebih tinggi daripada suhu rata-rata untuk hemisfer kontralateral (37,9°C, $p = 0,03$). Tidak ada perbedaan suhu yang signifikan di wilayah otak ini ketika diukur ulang dengan MRSI pada hari ke-5; suhu di kedua hemisfer otak meningkat. Studi ini juga menunjukkan bahwa suhu yang lebih tinggi pada hemisfer normal kontralateral pada fase akut dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk. Namun, suhu yang lebih tinggi pada daerah iskemik tidak dikaitkan dengan hasil klinis.³⁴⁻³⁶

Peningkatan suhu jaringan iskemik memiliki implikasi untuk penggunaan hipotermia terapeutik pada stroke iskemik akut. Hipotermia menyebabkan realokasi oksigen di otak selama cedera iskemik. Selain itu, hipotermia menurunkan produksi energi agar sesuai dengan tingkat aliran darah, sehingga mempertahankan oksigen yang sudah langka selama stroke, dan kemudian mendistribusikannya kembali. Redistribusi oksigen yang tersedia ini dapat membantu memperlambat atau mencegah infark. Bagi pasien stroke, peningkatan suhu otak mengganggu banyak proses berbeda di dalam otak. Mekanisme potensial lain dari manfaat hipotermia dalam kaskade iskemik meliputi penurunan peradangan dan kerusakan eksitotoksik.³⁴⁻³⁶

Jurnal lain menjelaskan bahwa ketika tubuh berada di lingkungan dingin, suhu tubuh turun di bawah 36,5°C. Hipotalamus merespons dengan meningkatkan metabolisme melalui sekresi hormon, merangsang termogenesis melalui menggigilnya otot, meningkatkan denyut dan kontraksi jantung, serta menyebabkan vasokonstriksi perifer dan kontraksi otot arrector pili. Hal ini bertujuan untuk mempertahankan panas tubuh.³⁴⁻³⁶

Sebaliknya, ketika tubuh berada di lingkungan panas dan suhu tubuh meningkat di atas 37,5°C, hipotalamus akan mengaktifkan mekanisme pendinginan. Ini meliputi vasodilatasi perifer, yang meningkatkan aliran darah ke kulit untuk melepaskan panas, serta pengeluaran keringat yang membantu menurunkan suhu melalui evaporasi.³⁴⁻³⁶

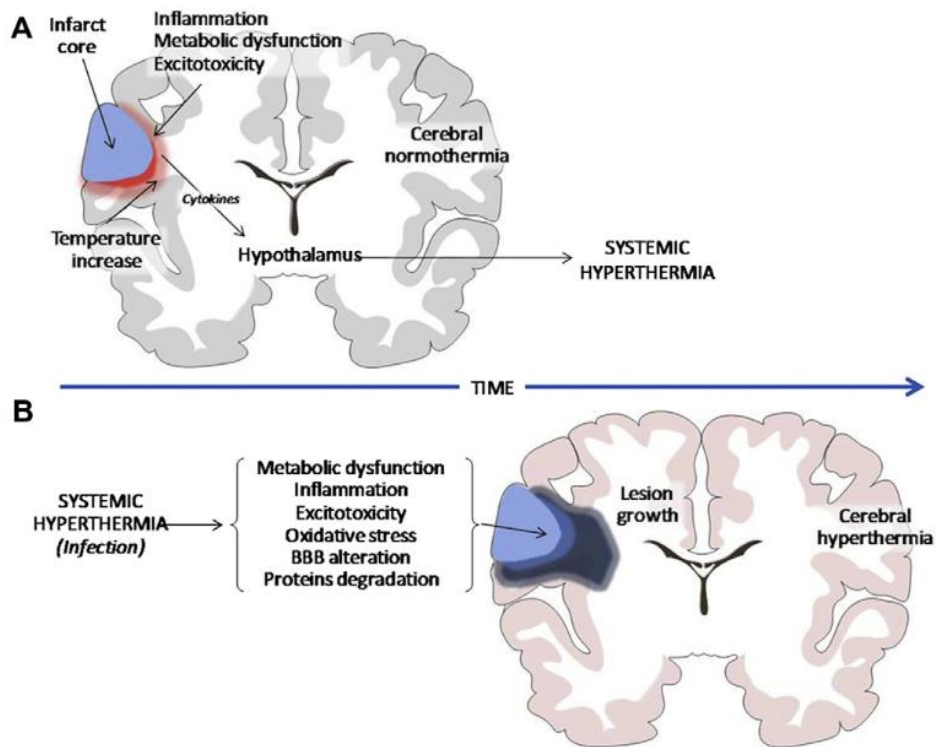


Gambar 2. Grafik termoregulasi dan klinis³⁷

Etiologi hipertermia setelah stroke dapat ditentukan oleh banyak faktor. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa usia, jenis stroke, topografi dan volume lesi, tingkat keparahan stroke, infeksi, dan respons inflamasi sistemik (sekunder akibat infark) dapat menjadi penentu suhu tubuh yang lebih tinggi setelah stroke. Penyebab lain peningkatan suhu setelah stroke meliputi infeksi yang sudah ada sebelumnya, infeksi yang didapat di rumah sakit, dan komplikasi pascastroke seperti pneumonia aspirasi dan trombosis vena dalam. Infeksi yang menyertai telah dilaporkan menjadi penyebab hipertermia pada 40% hingga 70% pasien setelah stroke. Dalam analisis beberapa studi menyebutkan tingkat keparahan stroke, sebagaimana ditentukan oleh NIHSS, muncul sebagai prediktor hipertermia yang terkuat. NIHSS dasar tidak menunjukkan korelasi yang signifikan, berbeda dengan NIHSS 24 jam. Volume lesi tidak berhubungan secara signifikan dengan hipertermia pada 24 jam. Selain itu, derajat peradangan mungkin tidak hanya bergantung pada volume infark, tetapi dapat ditentukan oleh variabilitas individu dalam respons peradangan. Sebelumnya, penelitian telah melaporkan peningkatan penanda peradangan pada stroke akut. Jumlah sel darah putih berkorelasi signifikan dengan hipertermia. Peningkatan jumlah sel darah putih mungkin terkait dengan peradangan, sekunder akibat infark, atau mungkin merupakan indikator infeksi/kondisi peradangan yang mendasarinya. Meskipun penggunaan antibiotik secara signifikan lebih besar pada pasien dengan hipertermia, hal ini bisa jadi merupakan respons (terhadap demam) daripada penyebab (infeksi).³⁵

Hubungan antara hipertermia dengan kondisi jantung juga terlihat dalam analisis studi terbaru. Meskipun gagal jantung kongestif diketahui dapat

menyebabkan infeksi pernapasan, hubungan antara fibrilasi atrium dan hipertermia dapat ditentukan oleh ukuran infark yang lebih besar pada stroke kardioembolik. Wanita dilaporkan mengalami stroke yang lebih parah, dan ini dapat menjelaskan mengapa wanita lebih mungkin mengalami hipertermia dalam 24 jam. Namun, hubungan jenis kelamin dengan hipertermia berbalik pada 7 hari. Apakah ini merupakan indikator kecenderungan yang lebih besar terhadap infeksi pada pria (misalnya, pneumonia) masih harus dianalisis. Seperti yang disinggung sebelumnya, determinan hipertermia dapat bervariasi seiring waktu dari iktus. Pada fase akut, tingkat keparahan stroke dan volume infark dapat menentukan respons inflamasi, dan infeksi dapat menjadi determinan utama pada periode selanjutnya.³⁵



Gambar 3. Hipertermia sistemik pasca stroke³⁸

Sebagian besar pasien pulih dengan baik setelah periode hipertermia, tetapi pasien yang terpapar suhu yang lebih tinggi untuk jangka waktu yang lebih lama lebih berisiko mengalami komplikasi, yang dalam kasus ekstrem dapat berkembang menjadi kegagalan multi-organ dan kematian. Risikonya mungkin signifikan; sengatan panas, misalnya, dikaitkan dengan tingkat kematian sebesar 40% hingga 64%.^{35,36}

Pasien yang mengalami hipertermia akut sering kali menunjukkan tanda-tanda disfungsi neurologis. Cedera neurologis dapat bermanifestasi dalam beberapa cara, termasuk disfungsi kognitif, agitasi, kejang, ketidakstabilan, atau gangguan kesadaran dari kelesuan hingga koma. Disfungsi neurologis pada sengatan panas dijelaskan dengan baik, dan telah dikenali setidaknya sejak zaman Romawi. Memang, adanya disfungsi neurologis diperlukan untuk diagnosis EHS yang dikombinasikan dengan hipertermia. Disfungsi kognitif juga terjadi dengan cepat dengan hipertermia dan dapat terjadi dalam berbagai bentuk.^{35,36}

Kognisi mengacu pada kemampuan dan proses mental, dan mencakup memori, pengetahuan, perhatian, penalaran, pemecahan masalah, dan pemahaman. Lokasi anatomi yang tepat dari setiap aspek tidak diketahui, dan mungkin melibatkan koneksi di berbagai bagian otak termasuk otak kecil.^{35,36}

Hipertermia, meskipun ringan dan hanya terjadi dalam waktu singkat, dapat menyebabkan gangguan kognitif. Dalam beberapa kasus, ini mungkin permanen. Hipertermia telah terbukti berdampak buruk pada perhatian, memori, dan pemrosesan informasi secara akut. Beberapa proses kognitif mungkin lebih

terpengaruh oleh hipertermia daripada yang lain. Pemrosesan memori jangka pendek, misalnya, mungkin lebih terpengaruh daripada proses perhatian.^{35,36}

Gangguan kognitif dapat terjadi setelah terpapar suhu yang lebih rendah, dan setelah periode waktu yang lebih singkat, daripada yang sebelumnya diketahui. Satu studi tentang hipertermia yang diinduksi pada relawan yang sehat menunjukkan bahwa memori terganggu pada suhu inti hanya 38,8 °C dibandingkan dengan normothermia. Hipertermia yang diinduksi secara artifisial dapat menyebabkan gangguan kognitif hanya setelah 1 hingga 2 jam peningkatan suhu. Perubahan kognitif mungkin tidak terjadi segera pada saat serangan hipertermia, tetapi berkembang dalam waktu singkat (60–120 menit) setelah serangan berhenti.^{35,36}

Neuroimaging fungsional mendukung adanya sejumlah besar jalur dan koneksi dalam jalur kognitif, dengan banyak di antaranya terpengaruh secara akut pada hipertermia. Secara umum, koneksi tampak meningkat di sekitar sistem limbik, konsisten dengan perubahan yang diamati dalam memori dan kemampuan belajar. Korteks prefrontal dorsolateral (terlibat dalam fungsi eksekutif—misalnya, memori, kognisi, dan penalaran), dan sulkus intraparietal (terlibat dalam pemrosesan dan memori) juga menunjukkan peningkatan aktivitas pada hipertermia serebral akut. Sebaliknya, koneksi di bagian otak lainnya, termasuk lobus temporal, frontal, dan oksipital, tampak berkurang pada hipertermia akut.^{35,36}

Manifestasi neurologis hipertermia telah dibagi menjadi tiga kelompok menurut urutan waktu terjadinya: tahap akut, periode pemulihan, dan periode defisit permanen. Besarnya dan durasi hipertermia dianggap memengaruhi perkembangan

manifestasi neurologis. Selain itu, perbedaan genotipik dan fenotipik dalam respons fisiologis terhadap hipertermia (misalnya, dalam respons inflamasi, atau induksi mekanisme termoprotektif) juga dapat memengaruhi risiko seseorang mengalami defisit neurologis.^{35,36}

Efek samping terjadi hanya dengan perubahan kecil pada suhu; variasi suhu otak sebesar 1 °C saja dapat berdampak kritis pada tingkat cedera otak sekunder setelah cedera primer. Angka kematian setelah stroke terbukti meningkat pada suhu di atas 37,9 °C, dan pada suhu di atas 38°C setelah cedera otak traumatik.^{35,36}

Hipertermia >38°C harus dihindari dan diobati dengan tepat. Antipiretik seperti asetaminofen dapat digunakan. Sumber infeksi umum, seperti pneumonia dan infeksi saluran kemih, harus disingkirkan. Sebuah studi retrospektif baru-baru ini menunjukkan adanya hubungan antara suhu puncak >39 °C (100,4 °F) dalam 24 jam pertama dan peningkatan risiko kematian di rumah sakit. Antipiretik diindikasikan untuk pasien stroke demam, karena hipertermia mempercepat cedera saraf iskemik. Bukti eksperimental yang substansial menunjukkan bahwa hipotermia otak ringan bersifat neuroprotektif.^{35,36}

Suhu tubuh yang tinggi dalam 12–24 jam pertama setelah timbulnya stroke dikaitkan dengan hasil fungsional yang buruk. Namun, hasil dari uji coba *Paracetamol (Acetaminophen) in Stroke (PAIS)* tidak mendukung penggunaan rutin asetaminofen dosis tinggi (6 g setiap hari) pada pasien dengan stroke akut, meskipun analisis post-hoc menunjukkan kemungkinan efek menguntungkan pada hasil fungsional pada pasien yang dirawat dengan suhu tubuh 37–39° C. Studi ini

menunjukkan bahwa dosis asetaminofen yang melebihi dosis harian maksimum yang direkomendasikan (yaitu, 4 g/hari pada saat itu), tidak mencapai penurunan suhu yang lebih besar daripada dosis 3900 mg/hari dalam studi lain. Studi tersebut di atas membuka kemungkinan bahwa asetaminofen dapat meningkatkan hasil pada pasien dengan stroke dan demam tanpa menurunkan suhu tubuh secara drastis. Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan bahwa penggunaan rutin asetaminofen 1 g 3 kali/hari dapat meningkatkan tekanan darah secara signifikan pada pasien dengan penyakit arteri koroner. Temuan ini semakin menambah kehati-hatian yang harus diambil dalam penggunaan agen ini pada pasien dengan stroke, di mana penurunan tekanan darah diperlukan untuk mencegah kekambuhan.^{35,36}

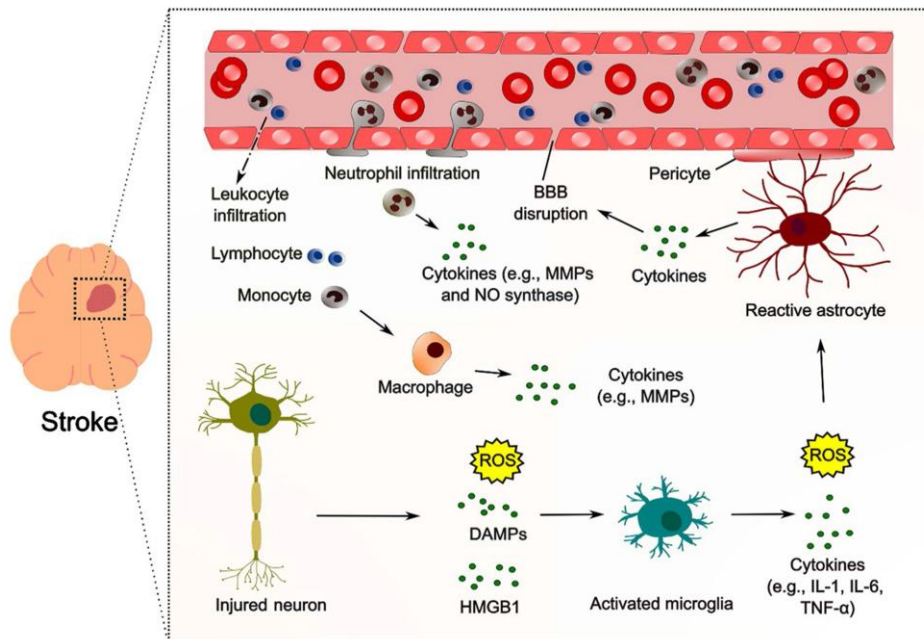
4. Neuroinflamasi pada Stroke Iskemik

Neuroinflamasi merupakan salah satu komponen utama dalam patofisiologi stroke iskemik akut yang muncul segera setelah terjadinya iskemia serebral dan dapat berlangsung selama beberapa hari setelah onset. Proses ini diawali oleh cedera jaringan akibat hipoperfusi, kegagalan energi, eksitotoksisitas, stres oksidatif, dan pelepasan molekul bahaya dari sel yang rusak, kemudian berkembang melalui aktivasi sel imun residen otak dan rekrutmen sel imun perifer.³⁹

Pada fase awal stroke iskemik, mikroglia berperan sebagai salah satu sel pertama yang merespons perubahan mikro lingkungan iskemik. Mikroglia yang teraktivasi dapat berinteraksi dengan neuron, astrosit, oligodendrosit, endotel, dan sel imun perifer, sehingga membentuk jejaring komunikasi neuroimun yang memengaruhi progresi cedera iskemik maupun proses perbaikan jaringan.⁴⁰

Aktivasi mikroglia dan astrosit menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, kemokin, reactive oxygen species, dan mediator proteolitik yang dapat memperkuat respons inflamasi lokal. Mediator seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , kemokin, dan matrix metalloproteinase berperan dalam aktivasi endotel, peningkatan molekul adhesi, gangguan sawar darah otak, serta fasilitasi masuknya leukosit perifer ke jaringan otak iskemik.³⁹

Neuroinflamasi pada stroke iskemik akut merupakan proses dinamis yang melibatkan aktivasi sel imun residen otak, pelepasan mediator inflamasi, gangguan sawar darah otak, serta rekrutmen sel imun dari perifer. Skema umum mengenai interaksi mekanisme tersebut ditunjukkan pada Gambar 4. Skema tersebut menunjukkan bahwa respons inflamasi pascastroke tidak hanya berlangsung secara lokal di jaringan otak, tetapi juga melibatkan respons imun sistemik melalui rekrutmen sel imun perifer. Keterlibatan neutrofil dan limfosit dalam proses ini menjadi dasar biologis penggunaan NLR sebagai biomarker inflamasi pada stroke iskemik akut.³⁹



Gambar 4. Skema neuroinflamasi setelah stroke. Setelah stroke, mikroglia dan astrosit yang teraktivasi melepaskan sitokin proinflamasi dan kemokin, yang kemudian memicu rekrutmen serta aktivasi sel imun perifer seperti monosit dan sel T. Proses ini menyebabkan peningkatan produksi mediator inflamasi lebih lanjut, sehingga memperkuat respons inflamasi. Respons inflamasi tersebut berkontribusi terhadap progresi cedera otak, tetapi juga berperan dalam perbaikan jaringan dan neuroplastisitas. BBB: *blood-brain barrier*; MMPs: *matrix metalloproteinases*; NO: *nitric oxide*; DAMPs: *danger-associated molecular patterns*; HMGB1: *high mobility group box-1*; IL: interleukin; TNF: *tumor necrosis factor*.³⁹

Sawar darah otak memiliki peran penting dalam mempertahankan homeostasis sistem saraf pusat melalui interaksi endotel, perisit, astrosit, neuron, mikroglia, dan makrofag perivaskular dalam unit neurovaskular. Pada stroke iskemik akut, neuroinflamasi yang intens berkaitan dengan dengan disrupsi sawar darah otak, cedera neuron, dan luaran neurologis yang lebih buruk.⁴¹

Kerusakan sawar darah otak menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, masuknya protein plasma, aktivasi komplemen, dan infiltrasi sel imun perifer ke parenkim otak. Kondisi ini dapat memperberat edema serebri, memperluas cedera jaringan, dan meningkatkan risiko perburukan neurologis,

terutama bila proses inflamasi berlangsung secara berlebihan atau tidak terkontrol.⁴¹

Neutrofil merupakan salah satu komponen utama respons imun perifer pada fase akut stroke iskemik. Setelah aktivasi endotel dan peningkatan kemokin, neutrofil dapat menempel pada dinding vaskular, bermigrasi ke jaringan iskemik, menghasilkan reactive oxygen species, enzim proteolitik, dan mediator inflamasi, serta berkontribusi terhadap kerusakan mikrovaskular dan disfungsi sawar darah otak.⁴¹

Selain neutrofil, limfosit juga mengalami perubahan pada fase akut stroke. Respons stres akut dan aktivasi aksis neuroendokrin dapat menyebabkan immunosupresi pascastroke yang ditandai oleh penurunan sebagian populasi limfosit, sehingga keseimbangan antara inflamasi bawaan dan adaptif dapat bergeser ke arah dominasi respons neutrofilik. Mekanisme ini menjadi dasar biologis mengapa rasio neutrofil terhadap limfosit dapat mencerminkan respons inflamasi sistemik pada stroke iskemik akut.⁴²

Neuroinflamasi pada stroke iskemik tidak sepenuhnya bersifat merugikan. Pada fase tertentu, respons inflamasi diperlukan untuk membersihkan debris seluler, membatasi penyebaran kerusakan, memfasilitasi resolusi inflamasi, serta mendukung angiogenesis, neuroplastisitas, dan perbaikan jaringan. Namun, respons yang terlalu kuat, persisten, atau tidak terkoordinasi dapat memperburuk cedera sekunder, edema, gangguan sawar darah otak, apoptosis neuron, dan disfungsi pemulihan neurologis.³⁹

Hubungan antara neuroinflamasi dan luaran klinis juga dipengaruhi oleh suhu tubuh pada fase akut. Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α dapat berperan sebagai pirogen endogen, sehingga peningkatan suhu tubuh pascastroke dapat terjadi meskipun tanpa infeksi akut. Peningkatan suhu tubuh pada fase awal stroke iskemik berhubungan dengan perbaikan neurologis yang lebih rendah dan risiko luaran fungsional buruk yang lebih tinggi pada tiga bulan, bahkan setelah penyesuaian terhadap derajat keparahan neurologis awal, CRP, dan infeksi akut.⁴³

Dalam konteks neuroproteksi, pengendalian suhu tubuh diduga dapat memodulasi sebagian kaskade neuroinflamasi pascastroke. Hipotermia berpotensi menekan aktivasi mikroglia, menurunkan jalur inflamasi seperti NF- κ B, MAPK, dan JAK/STAT, mempertahankan integritas sawar darah otak, serta mengurangi infiltrasi sel imun perifer ke jaringan otak; namun, bukti klinis pada stroke iskemik akut masih memerlukan konfirmasi lebih lanjut terkait target suhu, durasi, waktu pemberian, dan keamanan.⁴⁴

Dengan demikian, neuroinflamasi pada stroke iskemik akut merupakan proses dinamis yang melibatkan aktivasi mikroglia dan astrosit, disfungsi unit neurovaskular, kerusakan sawar darah otak, infiltrasi neutrofil dan sel imun perifer, serta perubahan keseimbangan imun sistemik. Proses ini menjadi dasar penting untuk memahami hubungan antara peningkatan suhu tubuh, respons inflamasi sistemik seperti NLR, perubahan biomarker neuroprotektif seperti BDNF, dan luaran klinis yang dinilai melalui NIHSS.^{39,41}

B. Terapi Hipotermia

1. Pengertian Terapi Hipotermia

Terapi hipotermia dianggap mampu melindungi jaringan otak melalui beberapa mekanisme termasuk penurunan volume infark serebral, penurunan eksitotoksisitas melalui penekanan ekspresi reseptor glutamat, penurunan sinyal yang bergantung pada kalsium, penurunan derajat peradangan melalui penekanan aktivasi astrosit dan mikroglia, dan penurunan tingkat metabolisme. Efikasi terapi hipotermia sangat bergantung pada beberapa faktor seperti durasi dan tingkat pendinginan.⁴⁵

Studi telah menunjukkan bahwa terapi hipotermia, jika dimulai tepat waktu, dapat mengurangi ukuran infark hingga sekitar 44,0% dan meningkatkan luaran klinis neurologis. Dalam konteks stroke hemoragik, yang memiliki tingkat kematian lebih tinggi daripada stroke iskemik, terapi hipotermia telah terbukti mengurangi gangguan sawar darah-otak dan edema perihematoma. Terapi hipotermia tidak dikaitkan dengan pengurangan ukuran lesi awal pada stroke hemoragik tetapi dapat mengurangi luasnya edema selama tujuh hari pertama.⁴⁶

Idealnya, terapi hipotermia harus dimulai dalam 3–6 jam pertama pasca-stroke karena penundaan dapat mengurangi efek neuroprotektif. Mencapai suhu target dengan fase induksi cepat, sebaiknya dalam 4 jam, direkomendasikan untuk efikasi maksimum. Laju pendinginan harus dipantau secara ketat untuk mencegah komplikasi yang terkait dengan penurunan suhu tubuh yang terlalu cepat. Durasi terapi hipotermia bervariasi berdasarkan tingkat keparahan dan jenis stroke tetapi biasanya berkisar antara 24 hingga 72 jam. Lokasi umum untuk pemantauan suhu

yang akurat meliputi kandung kemih, esofagus, dan rektum. Lokasi esofagus sering kali lebih disukai karena kedekatannya dengan jantung dan paru-paru, memberikan gambaran suhu inti tubuh yang lebih akurat.⁴⁷

Pada tahap stroke subakut, yang umumnya berlangsung dari 1-7 hari pasca-iskemia, sangat penting saat menerapkan terapi hipotermia yang ditujukan untuk mengurangi cedera sekunder, termasuk gangguan sawar darah-otak, pembentukan edema, dan transformasi hemoragik. Terapi hipotermia telah terbukti dapat mencegah akumulasi asam amino eksitotoksik, seperti glutamat, dan mempertahankan kadar ATP jaringan yang diperlukan untuk mempertahankan gradien ion dan mencegah masuknya kalsium.⁴⁸ Selain itu, terapi hipotermia memengaruhi peristiwa molekuler awal seperti induksi ekspresi gen dini dan respons stres seluler, yang mencakup peningkatan regulasi protein neuroprotektif HSP70 dalam kondisi hipotermia. MikroRNA (miRNA) dan protein yang diinduksi dingin seperti CIRBP dan RBM3, yang terlibat dalam mekanisme neuroprotektif hipotermia, juga dipengaruhi melalui terapi hipotermia. Molekul-molekul ini penting dalam patogenesis stroke dan neuroproteksi. Terapi hipotermia juga terbukti memodulasi respons inflamasi pasca iskemik. Telah terbukti menurunkan jumlah neutrofil yang menginfiltrasi, mikroglia yang teraktivasi, dan mediator inflamasi seperti ROS dan sitokin proinflamasi. Pada stroke fase kronis, terapi hipotermia memiliki efek jangka panjang pada mekanisme pemulihan dan perbaikan, sehingga memengaruhi proses seperti neurogenesis dan sinaptogenesis.⁴⁵

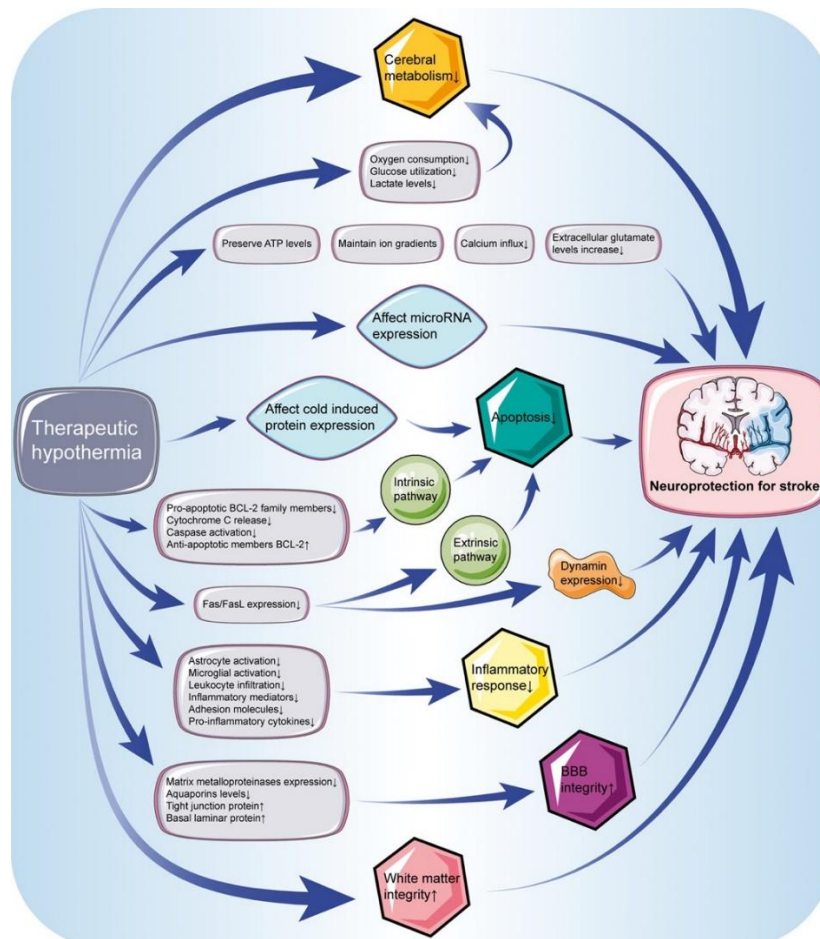
Tingkat hipotermia yang dicapai dalam intervensi terapeutik dapat dikategorikan sebagai ringan ($33\text{--}36^{\circ}\text{C}$), sedang ($28\text{--}33^{\circ}\text{C}$), dan berat (di bawah 28°C). Sebagian besar penelitian melaporkan tingkat kematian dari 10-20% menggunakan suhu dari 32°C - 35°C . Meskipun tidak ada pedoman yang ditetapkan untuk penggunaan hipotermia terapeutik pada pasien stroke, studi klinis terapi hipotermia umumnya menggunakan hipotermia ringan atau sedang untuk neuroproteksi dan mengurangi kebutuhan metabolik. Kisaran ini sering kali optimal karena terdapat risiko meningkatnya efek samping seperti hipokalemia, gangguan irama jantung, komplikasi infeksi, dan koagulopati pada penggunaan suhu yang lebih rendah. Selain itu, hipotermia berat biasanya memerlukan sedasi dan ventilasi mekanis, yang mempersulit penilaian status neurologis dan meningkatkan risiko efek samping. Dampak hipotermia pada infeksi, khususnya pneumonia, merupakan aspek penting dari perawatan pasien selama pengobatan hipotermia. Mengingat adanya efek immunosupresif stroke, dikombinasikan dengan hipotermia, terdapat peningkatan kerentanan terhadap infeksi, yang mungkin memerlukan penggunaan pengobatan antibiotik profilaksis selama hipotermia pada pasien stroke.⁴⁵

Durasi terapi hipotermia dalam pengobatan AIS bervariasi dan sangat bergantung pada protokol studi individu. Durasi terapi hipotermia berkisar antara 6-72 jam. Namun, durasi optimal belum ditetapkan secara pasti, dan penelitian yang sedang berlangsung bertujuan untuk memastikan apakah periode yang lebih pendek atau lebih panjang menghasilkan lebih banyak manfaat. Andresen dkk. menunjukkan bahwa hipotermia yang berkepanjangan (lebih dari 5 hari) lebih efektif daripada hipotermia konvensional (sekitar 2 hari) dalam mengurangi luaran

klinis neurologis yang buruk pada pasien dengan TBI berat.⁴⁶ Dalam kasus henti jantung, uji coba terapi hipotermia menggunakan periode hipotermia 24 jam, yang menunjukkan manfaat dalam hal kelangsungan hidup dan luaran klinis neurologis. Dalam konteks infark arteri serebral media (MCA) ganas, sebagian besar pasien menjalani terapi hipotermia selama satu hingga tiga hari, sementara hanya beberapa penelitian yang lebih kecil yang mengeksplorasi durasi yang lebih lama hingga maksimal 22 hari. Dalam RCT yang menyelidiki terapi hipotermia sebagai tambahan terhadap hemikraniektomi untuk pengurangan mortalitas pada pasien dengan stroke MCA ganas, memperpanjang TTM hingga 48 jam tidak secara signifikan meningkatkan luaran klinis neurologis dibandingkan dengan periode standar 24 jam.⁴⁹ Namun, hal itu meningkatkan kemungkinan terjadinya efek samping. Hal ini menunjukkan perlunya keseimbangan antara potensi manfaat dan risiko terapi hipotermia yang diperpanjang, yang menyoroti pentingnya mempertimbangkan durasi pengobatan hipotermia dengan hati-hati dalam praktik klinis. Selain itu, mungkin ada efek sinergis ketika terapi hipotermia dikombinasikan dengan terapi stroke lainnya, seperti hemikraniektomi dekompresif, yang dapat memengaruhi durasi pendinginan yang diperlukan.⁵⁰ Dengan demikian, menentukan durasi terapi hipotermia yang tepat juga bergantung pada pengobatan bersama yang diberikan dan kondisi masing-masing pasien. Pada stroke iskemik, durasi terapi hipotermia yang optimal masih belum ditentukan. Ketidakpastian ini sebagian disebabkan oleh variabilitas dalam tingkat keparahan stroke, daerah otak yang terkena, dan faktor pasien.⁵¹

2. Mekanisme Kerja Hipotermia

Sejumlah studi praklinis berdasarkan model rekalisasi vaskular telah menunjukkan bahwa hipotermia dapat memengaruhi berbagai aspek patofisiologi stroke dalam berbagai tahap, termasuk metabolisme sel, kematian sel, peradangan, dan integritas substansia alba.⁵² Temuan terbaru juga menunjukkan bahwa hipotermia yang relatif cepat memberikan manfaat yang lebih besar dan jangka panjang. Mirip dengan obat, hipotermia menargetkan berbagai fase cedera serta berbagai jenis sel.⁵³⁻⁵⁵



Gambar 5. Mekanisme neuroprotektif hipotermia pada stroke³⁶

Penurunan laju metabolisme serebral diyakini sebagai mekanisme utama hipotermia untuk memberikan efek neuroprotektif, karena laju metabolisme serebral menurun 7–10% untuk setiap penurunan suhu tubuh sebesar 1 derajat Celsius. Penurunan konsumsi oksigen, penggunaan glukosa, dan kadar laktat secara tidak langsung mencerminkan penurunan metabolisme serebral pada hipotermia.⁴⁸ Sementara itu, akumulasi atau pelepasan asam amino eksitatori berperan penting dalam kerusakan neuron. Hipotermia dapat mempertahankan gradien ion dengan mempertahankan kadar ATP yang konstan, sehingga menghindari masuknya kalsium dan peningkatan kadar glutamat ekstraseluler terus-menerus. Selain itu, ekspresi mikroRNA juga berkaitan erat dengan cedera otak.⁵⁶ Beberapa penelitian eksperimental berdasarkan model iskemia serebral atau cedera otak traumatis (TBI) menemukan bahwa hipotermia juga memengaruhi ekspresi mikroRNA, seperti miR-15b dan miR-874.^{57,58}

Protein yang diinduksi dingin merupakan faktor lain yang dapat memengaruhi efek neuroprotektif hipotermia. Protein pengikat RNA yang dapat diinduksi dingin (CIRBP) dan protein motif pengikat RNA yang dapat diinduksi dingin 3 (RBM3) merupakan protein utama yang diinduksi dingin. Hipotermia mengaktifkan ekspresi CIRBP,⁵⁹ yang dapat memberikan efek perlindungan terhadap stres oksidatif dan apoptosis.⁶⁰ Ekspresi berlebihan RBM3 dapat menjaga sel-sel saraf dari apoptosis, sementara neuroproteksi hipotermia ringan berkurang setelah terdapat blokade ekspresi RBM3.⁶¹

Apoptosis sangat dipengaruhi oleh hipotermia. Hipotermia ditemukan menghambat apoptosis neuron dalam dua jalur, yaitu jalur intrinsik berbasis

mitokondria dan jalur ekstrinsik yang dimediasi reseptor. Hipotermia dapat menekan anggota keluarga BCL-2 pro-apoptotik, pelepasan sitokrom c, dan aktivasi kaspase, sekaligus meningkatkan anggota anti-apoptotik BCL-2 dalam jalur intrinsik. Kematian apoptosis dalam jalur ekstrinsik dapat dipicu oleh Fas/FasL. Hipotermia memiliki efek penghambatan pada ekspresi Fas/FasL. Penghambatan Fas selanjutnya menurunkan ekspresi dinamis, yang juga dipastikan menghasilkan efek neuroprotektif.⁶²

Telah diketahui secara luas bahwa terdapat proteksi sistem imun di otak dan respons imun yang kuat akan diinduksi setelah iskemia. Baik studi pra-klinis maupun klinis menunjukkan bahwa respons inflamasi yang dimediasi oleh sel-sel inflamasi dan sitokin pro-inflamasi dapat memperburuk cedera.⁶³ Hipotermia terapeutik memiliki efek anti-inflamasi dengan menekan aktivasi astrosit dan mikroglia serta infiltrasi leukosit, disertai dengan penurunan kadar mediator inflamasi, molekul adhesi, dan sitokin pro-inflamasi.^{64,65}

Mempertahankan integritas sawar darah-otak (BBB) sangat penting untuk homeostasis otak. Stroke iskemik akut secara struktural dan fungsional merusak unit neurovaskular, yang menyebabkan edema serebral dan hemoragi.⁵² Kerusakan ini terjadi pada tahap awal iskemia, dan ruptur BBB mungkin merupakan faktor pemicu daripada akibat kerusakan sel parenkim.⁶⁶ Penelitian selanjutnya berdasarkan rekanalisasi vaskular telah menunjukkan bahwa hipotermia terapeutik dapat menurunkan ekspresi metaloproteinase matriks, sekelompok protease yang bertanggung jawab atas degradasi protein *tight junction*. Sebuah penelitian terbaru menunjukkan bahwa hipotermia melemahkan peningkatan kadar akuaporin dan

membalikkan kerusakan protein *tight junction* dan protein laminar basal, yang dengan jelas menunjukkan efek menguntungkan hipotermia pada integritas BBB.⁶⁷ Selain itu, hipotermia memberikan perlindungan yang berlangsung dari fase hiperakut hingga kronis stroke.⁵⁵

Baru-baru ini, beberapa penelitian praklinis telah menyelidiki lebih lanjut parameter utama terapi hipotermia. Lyden dkk menemukan bahwa durasi hipotermia terapeutik yang lebih pendek mungkin lebih unggul daripada yang lebih lama dalam model kultur sel dan stroke hewan pengerat, meskipun durasi pendinginan yang lebih lama dapat mengatasi penundaan sedang pada inisiasi pendinginan. Lebih jauh, hipotermia 33-35°C secara efektif mempertahankan semua jenis sel (sel neuron, astrosit, dan endotel).⁵³ Kelompok kami menunjukkan bahwa hipotermia yang relatif cepat akan memberikan manfaat saraf jangka panjang pada proteksi substansia alba. Oleh karena itu, bukti dari temuan pra-klinis terbaru menunjukkan bahwa, hipotermia terapeutik yang cepat (waktu mulai), ringan (kedalaman), dan tidak terlalu lama (durasi) akan memberikan efek neuroprotektif jangka panjang.⁵⁴

3. Indikasi dan Kontraindikasi

Hipotermia terapeutik, suatu strategi neuroprotektif, diindikasikan bagi pasien ROSC pasca serangan jantung dan asfiksia neonatal, yang bertujuan untuk meningkatkan luaran klinis neurologis dan mengurangi angka kematian, sementara kontraindikasi meliputi pendarahan aktif, pendarahan berat, perdarahan intrakranial, hipotensi refrakter, sepsis berat dan kehamilan.⁶⁸⁻⁷⁰

Pasien koma pasca serangan jantung, terutama mereka yang memiliki ritme jantung *non-shockable* (fibrilasi ventrikel atau takikardia), adalah kandidat utama untuk manajemen suhu terarah (TTM). Tujuannya adalah untuk mempertahankan suhu inti tubuh antara 32°C dan 36°C selama sedikitnya 24 jam. Bayi dengan ensefalopati hipoksik-iskemik (HIE) sedang hingga berat setelah asfiksia perinatal dapat memperoleh manfaat dari hipotermia terapeutik. Kriteria khusus meliputi usia kehamilan 36 minggu atau lebih, berat lahir 1800 gram atau lebih, dan bukti asfiksia.⁶⁸⁻⁷⁰

Dua metode umum dalam terapi hipotermia adalah pendinginan melalui permukaan atau pendinginan endovaskular. Hipotermia harus diinduksi sedini mungkin untuk mencapai efek perlindungan saraf dan blokade edema yang maksimal. Pendinginan endovaskular memiliki manfaat berupa waktu yang lebih singkat untuk mencapai suhu target, tetapi pemasangan kateter memerlukan keahlian dan pelatihan, yang mungkin menjadi penghalang pelaksanaan kegiatan. Metode pendinginan yang optimal belum ditentukan, tetapi pendekatan multimoda diperlukan untuk mengatasi tiga fase pendinginan: induksi, pemeliharaan, dan penghangatan ulang.⁷⁰

4. Komplikasi

Pasien yang menjalani hipotermia terapeutik lebih mungkin mengalami pneumonia dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima terapi. Durasi terapi hipotermia dapat menjadi faktor risiko pneumonia, menurut beberapa penelitian. Hipotermia yang berkepanjangan dapat semakin menekan sistem kekebalan tubuh, sehingga berpotensi meningkatkan kerentanan terhadap infeksi seperti pneumonia.

Sebuah tinjauan studi menemukan bahwa pasien yang menjalani hipotermia terapeutik berisiko lebih tinggi terkena pneumonia (rasio risiko 1,44, 95% CI 1,10 hingga 1,90).⁷¹ Berdasarkan analisis multivariat, hipotermia terapeutik merupakan satu-satunya prediktor independen pneumonia *early onset* ($p=0,001$). Organisme penyebab paling umum antara lain *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Escherichia coli* yang diisolasi dari saluran pernapasan pada 314 (75%) pasien pneumonia.⁷²

C. Hipotermia pada Stroke Iskemik Akut

1. Bukti Penelitian

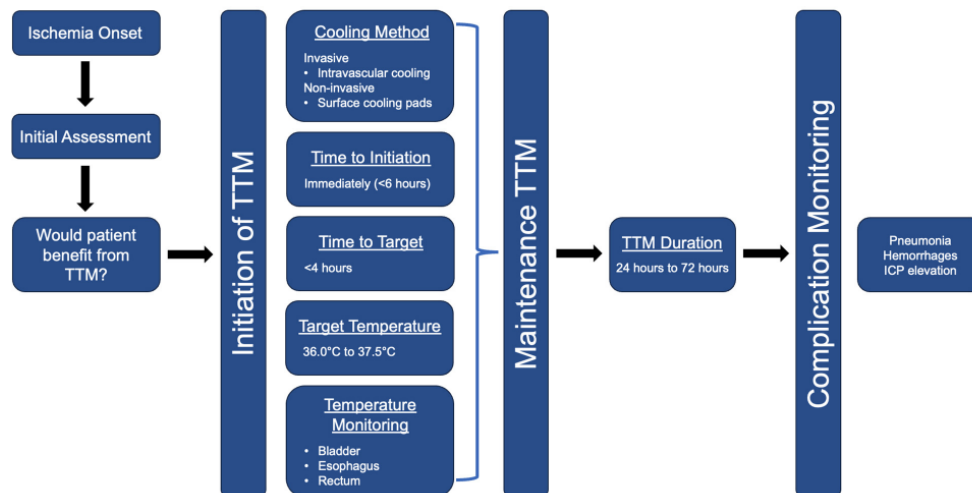
Untuk pasien yang mendapatkan terapi hipotermia sistemik, sekitar 0-47,0% pasien dalam beberapa penelitian mengalami mortalitas. Sebagai perbandingan, tingkat mortalitas untuk kelompok normotermik dilaporkan berkisar dari 6,5%-78,0%. Pada kelompok yang mendapatkan terapi hipotermia sistemik didapatkan 47,4% subjek mengalami penurunan tingkat keparahan NIHSS. Pada pasien dengan terapi hipotermia sistemik, tingkat kemandirian fungsional yang dilaporkan berkisar antara 0-68%. Tingkat insidensi perdarahan yang dilaporkan antara 0-61,5%.⁴⁵

Krieger DW, dkk yang melakukan penelitian pendahuluan terhadap 10 pasien mendapatkan hasil bahwa terapi hipotermia berhasil diinisiasi pada semua 10 pasien dengan rata-rata $6,2 \pm 1,3$ jam setelah onset stroke. Waktu untuk mencapai suhu inti target 32°C rata-rata $3,5 \pm 1,5$ jam (kisaran 2 hingga 6,5 jam). Hipotermia pada suhu $32 \pm 1^{\circ}\text{C}$ dipertahankan selama rata-rata $22,8 \pm 8$ jam (kisaran 11 hingga 41 jam). Pada 9 dari 10 pasien, suhu target terlampaui (suhu terendah yang dicapai

adalah 28,4°C). Pemanasan ulang pasien hingga mencapai suhu 37°C memerlukan waktu 22,6±15,6 jam (kisaran 6,5 hingga 49,8 jam) sebagai akibat dari proses pemanasan ulang yang lambat pada rata-rata 0,21°C/jam. Durasi total hipotermia (suhu tubuh <36°C) rata-rata 47,4±20,4 jam (kisaran 23,5 hingga 96 jam). Pada kelompok hipotermia, 8 dari 10 pasien memiliki aliran TIMI 0 atau setara TIMI 0 di segmen M1 MCA pada studi pencitraan vaskular awal (angiografi atau TCD). Sebanyak 2 pasien lainnya memiliki aliran setara TIMI 2 dan TIMI 3.⁷³

2. Protokol dan Metode Penerapan

Terapi hipotermia terdiri dari tiga fase penting: induksi, pemeliharaan (*maintenance*), dan pemanasan ulang.⁷⁴ Induksi melibatkan meminimalkan cedera neuronal ireversibel yang sedang berlangsung akibat iskemia dan reperfusi, dan suhu target harus dicapai secepat mungkin, biasanya dengan menggunakan kompres es dan infus cairan intravena dingin. Selama fase pemeliharaan setelah suhu target tercapai, suhu inti harus dipertahankan dengan menggunakan teknologi pendinginan canggih ($\pm 0,5^\circ\text{C}$ dari suhu target).⁷⁵ Salah satu dari banyak manfaat selama fase pemeliharaan adalah penurunan tekanan intrakranial (TIK). Manfaat klinis yang paling kuat pada TIK adalah ketika suhu tubuh sistemik menurun hingga <35,5°C. Fase pemanasan ulang dapat menjadi fase yang paling merugikan pada HT jika suhu tubuh meningkat terlalu cepat. Hal ini dapat menyebabkan vasodilatasi sistemik dan hipotensi. Akibatnya, pemanasan ulang yang cepat dapat menyebabkan vasodilatasi serebral dan menyebabkan peningkatan TIK secara tiba-tiba yang dapat menyebabkan hasil yang buruk, terutama pada pasien dengan edema otak.⁷⁶



Phase	Induction (37-35°C)	Maintenance (32-35°C)	Rewarming (hypothermia-37°C)
Aim	Maximise speed of cooling for optimal neuroprotection	Continue cooling Avoid wide fluctuations in temperature	Slow rewarming Active Passive
Duration	Preferably within 30 min	24 h, or more depending upon indication	0.25°C/h
Caution	Watch for Haemodynamic instability Shivering Coagulation abnormalities Electrolyte disturbances (specially hypokalaemia) Hyperglycaemia Metabolic acidosis Diuresis	Thermal burns Shoot down Infectious complications Altered drug metabolism	Vasodilatation and haemodynamic instability Electrolyte disturbances (especially hyperkalaemia) Avoid post-rewarming fever Shivering

General care

Ventilator care: Adjust settings according to EtCO₂ production, interpret temperature corrected ABG
 Feeding requirement may be decreased
 Maintain normoglycaemia
 Maintain intravascular volume status
 Drug level monitoring for important drugs
 Standard operating protocols for infection control

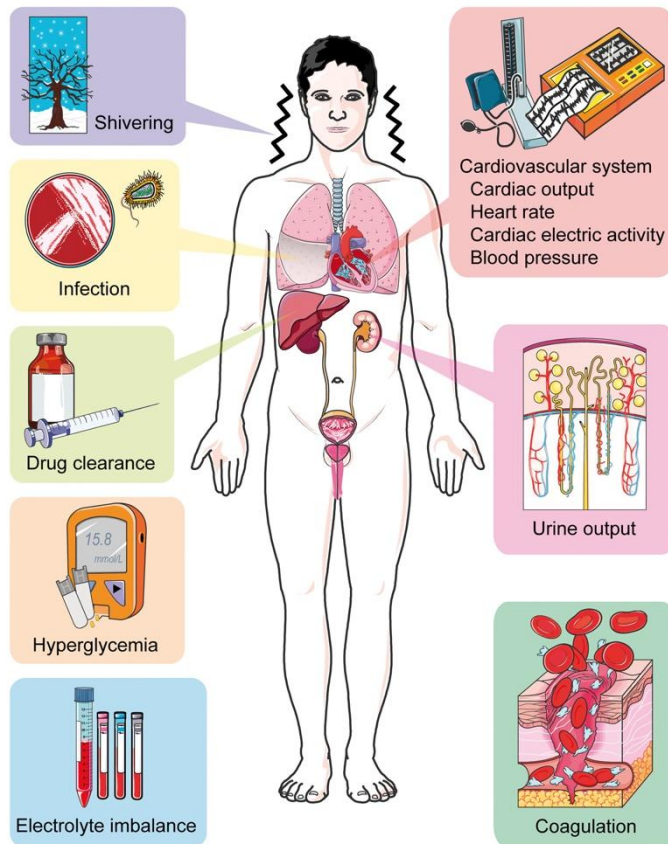
ABG= Arterial blood gas analysis

Gambar 6. Protokol terapi hipotermia^{45,77}

3. Efek Samping dan Risiko

Ketika hipotermia menunjukkan efek neuroprotektifnya yang kuat dalam studi praklinis, hal ini sering kali juga menimbulkan berbagai efek samping dalam studi klinis, yang dapat secara langsung menentukan apakah pasien stroke iskemik akut pada akhirnya dapat memperoleh manfaat dari hipotermia.³⁶

Side effects associated with hypothermic therapy



Gambar 7. Efek samping terkait terapi hipotermia³⁶

Menggigil merupakan efek samping yang umum dalam penanganan hipotermia, yang sebenarnya merupakan reaksi fisiologis tubuh manusia terhadap dingin. Ketika suhu tubuh terdeteksi turun lebih dari $0,2^{\circ}\text{C}$, otot-otot mulai beresilasi dengan cepat, menghasilkan panas melawan dingin, sehingga mengimbangi upaya untuk mencapai suhu target.⁷⁸ Reaksi fisiologis ini juga meningkatkan laju metabolisme, konsumsi oksigen, denyut jantung, dan beban pernapasan, yang jelas tidak menguntungkan bagi pasien dengan cedera otak. Meskipun kita dapat menghilangkan menggigil dengan sedasi yang dikombinasikan dengan ventilasi mekanis, pendekatan ini sendiri membawa efek samping dan

membuat pemeriksaan neurologis yang sering tidak dapat dilakukan karena keadaan mental yang berubah.⁷⁹ Beberapa obat juga dapat mengatasi menggigil dengan menurunkan ambang batas suhu untuk memulai menggigil, tanpa perlu sedasi. Meperidin dan buspiron adalah dua obat umum yang digunakan untuk menekan menggigil. Meperidin adalah analgesik opiat. Infus intravena meperidin dosis rendah dapat dengan cepat menekan menggigil dengan risiko yang kecil. Buspirone adalah ansiolitik oral yang menghasilkan efek sinergis jika dikombinasikan dengan meperidin. Kombinasi kedua obat ini dapat menurunkan ambang menggigil hingga 33,4°C dengan sedikit efek samping sedasi atau pernapasan. Obat ini kini telah menjadi metode standar untuk mengendalikan menggigil dalam sebagian besar uji klinis.⁸⁰ Obat lain dengan efek anti-menggigil meliputi magnesium, klonidin, ketanserin, tramadol.⁸¹

Infeksi merupakan komplikasi utama setelah stroke. Pasien stroke iskemik akut memiliki risiko pneumonia yang lebih tinggi, yang mungkin terkait dengan beberapa karakteristik seperti gangguan refleks saluran napas, relaksasi otot faring, dan disfagia setelah stroke.⁸² Namun, terapi hipotermia dianggap semakin meningkatkan risiko infeksi, mungkin karena imunosupresi. Selain itu, resistensi insulin dan hiperglikemia yang disebabkan oleh hipotermia juga dapat berkontribusi terhadap peningkatan risiko infeksi. Beberapa studi klinis telah mengonfirmasi bahwa pasien dalam kelompok hipotermia memiliki tingkat infeksi yang lebih tinggi.⁷⁸ Menurut uji coba multisenter acak tentang hipotermia dan trombolisis intravena pada pasien stroke iskemik akut, meskipun tidak ada dampak

pada mortalitas keseluruhan, insiden pneumonia setinggi 50% pada kelompok hipotermia masih menimbulkan keraguan tentang keamanan terapi hipotermia.⁸³

Efek hipotermia pada koagulasi merupakan masalah keamanan lainnya, karena sampai batas tertentu, terdapat kekhawatiran transformasi hemoragik pada pasien stroke iskemik akut. Meskipun laporan eksperimental telah menunjukkan bahwa hipotermia dapat menurunkan agregasi trombosit dan memperpanjang waktu pembekuan darah, kejadian perdarahan serius yang terkait dengan hipotermia tidak diamati dalam praktik klinis. Kekhawatiran lain adalah apakah hipotermia memengaruhi efikasi trombolisis intravena, karena aktivitas trombolitik aktivator plasminogen jaringan bergantung pada suhu *in vitro*. Diperkirakan bahwa hipotermia ringan mengurangi aktivitas trombolitik sebesar 2–4%. Namun, secara praktis, efek aktivator plasminogen jaringan hampir tidak dapat tumpang tindih dengan hipotermia, karena waktu paruhnya yang pendek dalam sirkulasi dan keterlambatan yang signifikan dalam mencapai suhu target dalam hipotermia terapeutik.³⁶

Terapi hipotermia juga memiliki dampak pada sistem kardiovaskular, termasuk curah jantung, denyut jantung, aktivitas listrik jantung, dan tekanan darah. Dampak-dampak ini berhubungan dengan kedalaman hipotermia dan tidak memerlukan intervensi aktif, karena dampak-dampak ini cenderung menghilang secara spontan ketika suhu tubuh kembali normal.⁸⁴

4. Faktor Memengaruhi Penurunan Suhu

- a. **Indeks Massa Tubuh.** Indeks massa tubuh (IMT) yang lebih tinggi umumnya dikaitkan dengan tingkat penurunan suhu tubuh yang

lebih lambat, yang berarti individu dengan IMT yang lebih tinggi cenderung kehilangan panas lebih lambat daripada mereka yang memiliki IMT yang lebih rendah, terutama karena peningkatan isolasi yang disediakan oleh lapisan lemak tubuh yang lebih besar. Isolasi yang lebih baik karena lapisan jaringan adiposa subkutan yang lebih tebal dapat menjelaskan suhu yang lebih tinggi di antara orang yang mengalami obesitas.⁸⁵ IMT dapat dievaluasi dengan mencari rasio antara berat badan (kg) terhadap kuadrat tinggi badan (m).

- b. Total Body Water.** *Total body water* dapat memiliki pengaruh penting pada termoregulasi. Air tubuh yang cukup diperlukan untuk mempertahankan fungsi termoregulasi, sehingga kehilangan *total body water* (TBW) dapat mengacaukan sistem termoregulasi. Keseimbangan cairan dalam tubuh adalah keseimbangan antara masukan air (dari makanan, minuman, dan sejumlah kecil yang dihasilkan oleh metabolisme) dan keluaran air (urin, kehilangan yang tidak terasa, keringat, dan feses). Selama kondisi stres fisiologis (yaitu, latihan), kemampuan untuk mempertahankan keseimbangan cairan yang optimal (yaitu, euhidrasi) memiliki implikasi yang signifikan sehubungan dengan pengaturan suhu tubuh. Kemampuan respons termoregulasi ini untuk secara optimal mencegah peningkatan suhu tubuh dipengaruhi oleh status hidrasi. Misalnya, defisit cairan (yaitu, dehidrasi) menghasilkan suhu inti

tubuh yang lebih tinggi daripada jika euhidrasi dipertahankan.⁸⁶

TBW dapat dihitung menggunakan rumus Watson. TBW untuk laki-laki (liter) = $2,447 - (0,09516 \times \text{usia (tahun)}) + (0,1074 \times \text{tinggi (cm)}) + 0,3362 \text{ berat (kg)}$. TBW untuk perempuan (liter) = $-2,097 + (0,1069 \times \text{tinggi (cm)}) + (0,2466 \times \text{berat (kg)})$.⁸⁷

- c. **Usia.** Terdapat korelasi negatif yang signifikan antara usia dan suhu tubuh, yang berarti bahwa seiring bertambahnya usia, suhu tubuh saat istirahat cenderung sedikit menurun; penurunan ini disebabkan oleh gangguan termoregulasi akibat faktor-faktor seperti penurunan laju metabolisme, penurunan sirkulasi darah, dan perubahan komposisi tubuh yang terkait dengan penuaan. Suhu tubuh rata-rata menurun seiring bertambahnya usia, karena orang dewasa yang lebih tua menunjukkan gangguan termoregulasi akibat sarkopenia dan perubahan pembuluh darah. Faktor-faktor ini mengurangi kemampuan kelompok usia ini untuk menghasilkan dan mengatur panas secara efektif.⁸⁸
- d. **Suhu Ruang.** Laju penurunan suhu tubuh umumnya lebih cepat di lingkungan yang lebih dingin. Hal ini disebabkan tubuh kehilangan panas lebih cepat ke udara sekitar yang lebih dingin. Sistem termoregulasi tubuh berfungsi untuk menjaga suhu inti tetap stabil, tetapi pada suhu ekstrem, baik panas maupun dingin, kemampuan tubuh untuk mengatur suhu dapat terlampaui. Paparan suhu dingin dapat menyebabkan penurunan suhu tubuh, yang berpotensi

menyebabkan hipotermia. Laju penurunan suhu dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti perbedaan suhu antara tubuh dan lingkungan, durasi paparan, dan kerentanan individu.^{89,90}

5. Rancang Bangun Selimut Pendingin Inovasi

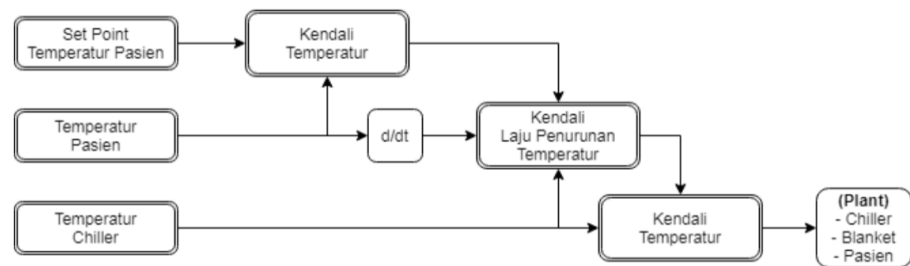
- a. Konsep Inovasi.** Prototipe dengan sistem pendingin yang terpilih menggunakan sistem refrigerasi. Sistem ini memungkinkan untuk mengatur suhu mencapai suhu di bawah suhu lingkungan. Refrigerasi dicapai dengan melakukan penyerapan panas pada suhu rendah secara terus-menerus yang biasanya bisa dicapai dengan menguapkan suatu cairan secara kontinu. Sistem pendingin ini banyak digunakan pada beberapa komponen elektronik rumah tangga seperti AC dan kulkas. Kelebihan menggunakan sistem refrigerasi adalah pendinginan yang relatif lebih cepat karena suhu sistem pendingin refrigerasi dapat mencapai titik yang ekstrim. Namun di sisi lain karena sistem refrigerasi membutuhkan beberapa komponen utama seperti kompresor, evaporator serta kondensor yang memiliki bobot relatif berat harus didukung menggunakan kerangka yang memiliki nilai kekuatan yang cukup baik dalam hal ini hollow besi atau yang biasa disebut hollow hitam. Jenis ini berbahan dasar besi yang memiliki tekstur tebal dan kuat. Namun ketahanannya terhadap korosi relatif rendah, oleh sebab itu hollow tersebut membutuhkan coating yang baik agar dapat meningkatkan ketahanan terhadap korosi.⁷



Gambar 8. Konsep final selimut hipotermia inovasi ⁷

Untuk meringankan bobot dan juga menjaga durabilitasnya, maka penggunaan material stainless steel 304 dinilai sesuai karena material ini memiliki komposisi 18/8, yaitu 18% kromium dan 8% nikel, sehingga lebih kokoh dan tahan terhadap korosi. Material ini juga banyak digunakan untuk industry kuliner, hotel, rumah sakit, atau tempat makan. Adapun alat yang digunakan untuk mensinkronisasi dan mengontrol semua komponen tersebut yaitu ESP32. Mikrokontroler ini memiliki kelebihan dalam hal membuat koding menjadi lebih sederhana serta menghemat beberapa komponen pendukung.⁷

- b. **Sistem Kontrol Inovasi.** Proses pemrograman menggunakan bahasa pemrograman c yang diinput ke dalam mikrokontroler ESP32 dengan blok diagram sebagai berikut.⁷



Gambar 9. Blok diagram alur kendali ⁷

- c. **Spesifikasi Inovasi.** Setelah melakukan proses perancangan dan analisa uji coba maka didapatkan spesifikasi akhir dari cetakan selimut hipotermia inovasi. ⁷

Tabel 2. Spesifikasi selimut hipotermia inovasi ⁷

No	Bagian <i>Body</i>	Spesifikasi
1.	Kerangka penyokong <i>body</i>	Material: <i>hollow</i> hitam
2.	Tangki pendingin air	Material: aluminium
Bagian Sistem Pendingin		
3.	Kondensor	Panjang: 12u
4.	Pipa evaporator	Ukuran: ¾ cm x 10m
5.	Pipa kapiler	Ukuran: 0.28cm x 2m
6.	Kompresor	Kapasitas daya (P): ¼ PK
Bagian Kontroler		
7.	ESP32	Jenis: mikrokontroler

Evaluasi kecepatan pendinginan pada tangki air pendingin menunjukkan bahwa untuk mengubah suhu air dari 25°C menuju 16°C memerlukan waktu 32 menit atau 0.28°C/menit. Namun kecepatan ini mengalami perlambatan saat menurunkan suhu dari 16°C menuju 13°C yang memerlukan waktu 29 menit atau 0.103°C/menit. Titik terendah yang pernah dicapai yaitu 7°C yang memerlukan waktu 7 jam 27 menit. Namun pengujian produk pada subjek manusia dengan pembebanan panas dari tubuh pasien belum pernah dilakukan.

- d. **Spesifikasi Blanketrol III System.** Sistem Blanketrol III, yang terdiri dari unit Blanketrol III dan berbagai macam selimut dan perlengkapan, dirancang untuk memberikan manajemen suhu yang tepat sasaran pada pasien. Mesin ini diproduksi di Amerika Serikat dan dipercaya oleh rumah sakit selama lebih dari 60 tahun untuk digunakan dalam hampir semua situasi saat perawatan yang memerlukan menurunkan, mempertahankan, atau menaikkan suhu pasien.

Tabel 3. Spesifikasi selimut hipotermia Blanketrol III system⁹¹

No	Bagian <i>Body</i>	Spesifikasi
1.	Dimensi	43.2cm x 43.2cm x 95.3cm
2.	Berat	Kosong: 59.4 kg; Penuh: 67 kg

3.	Rentang	Suhu	4°C - 42°C
	Cairan - Manual		
4.	Rentang	Penentuan	30°C - 40°C
	Suhu Pasien		
5.	Kapasitas Reservoir		7.6 liter
6.	Flow rate		36 GPH
7.	Tipe probe		400 series

Evaluasi yang dilakukan oleh Sonder P, dkk terhadap efikasi Blanketrol didapatkan bahwa alat ini memiliki kecepatan pendinginan pada pasien $1.22 \pm 1.12^{\circ}\text{C}/\text{jam}$. Kesesuaian waktu dalam kisaran target $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ untuk Blanketrol sebesar $64.5\% \pm 20.1\%$.⁹¹

D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio

1. Definisi

Neutrophil-to-lymphocyte ratio merupakan rasio antara jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut yang diperoleh dari pemeriksaan darah perifer lengkap. Secara matematis, NLR dihitung dengan membagi jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut, sehingga nilai ini dapat diperoleh secara sederhana dari pemeriksaan hematologi rutin tanpa memerlukan pemeriksaan biomarker inflamasi khusus.^{92,93}

NLR digunakan sebagai salah satu penanda inflamasi sistemik karena merepresentasikan keseimbangan antara respons imun bawaan yang terutama dicerminkan oleh neutrofil dan respons imun adaptif atau regulatif yang sebagian

dicerminkan oleh limfosit. Peningkatan neutrofil menggambarkan aktivasi inflamasi akut, sedangkan penurunan limfosit dapat mencerminkan respons stres fisiologis, aktivasi neuroendokrin, atau keadaan immunosupresi relatif setelah cedera akut. Kombinasi kedua perubahan tersebut menyebabkan peningkatan NLR, sehingga NLR sering dipandang sebagai indikator sederhana dari dominasi respons inflamasi neutrofilik terhadap kapasitas regulasi limfositik.^{92,94}

Dalam konteks stroke iskemik akut, NLR tidak hanya dipandang sebagai angka laboratorium, tetapi juga sebagai representasi respons inflamasi perifer terhadap cedera iskemik serebral. Iskemia otak dapat memicu aktivasi sistem imun melalui pelepasan mediator inflamasi, aktivasi endotel, gangguan sawar darah otak, dan rekrutmen sel imun perifer. Pada kondisi tersebut, peningkatan neutrofil dan perubahan jumlah limfosit dapat terjadi sejak fase akut, sehingga NLR dapat mencerminkan intensitas respons inflamasi sistemik yang menyertai proses neuroinflamasi pascastroke.^{92,95}

2. Dasar Fisiologis

Neutrofil dan limfosit merupakan dua komponen leukosit yang memiliki peran berbeda dalam respons imun. Neutrofil terutama merepresentasikan respons imun bawaan yang bekerja cepat terhadap cedera jaringan, infeksi, dan sinyal bahaya, sedangkan limfosit lebih berkaitan dengan respons imun adaptif, regulasi imun, dan pembentukan respons imun yang lebih spesifik. Perbedaan fungsi ini menjadi dasar fisiologis penggunaan NLR sebagai indikator keseimbangan antara inflamasi akut yang dimediasi neutrofil dan respons imun adaptif atau regulatif yang dimediasi limfosit.^{42,96}

Neutrofil merupakan sel efektor awal pada proses inflamasi akut. Setelah terjadi cedera jaringan, neutrofil dapat bermigrasi dari sirkulasi ke lokasi inflamasi melalui proses aktivasi endotel, adhesi leukosit, transmigrasi, dan kemotaksis mengikuti gradien kemokin atau mediator inflamasi. Di jaringan yang mengalami cedera, neutrofil dapat menghasilkan reactive oxygen species, enzim proteolitik, mieloperoksidase, sitokin, dan mediator inflamasi lain yang bertujuan membatasi kerusakan atau mengeliminasi patogen, tetapi dalam kondisi inflamasi steril yang berlebihan dapat memperberat cedera jaringan.^{96,97}

Pada stroke iskemik akut, aktivasi neutrofil tidak hanya mencerminkan respons inflamasi sistemik, tetapi juga dapat berkontribusi terhadap kerusakan unit neurovaskular. Neutrofil yang teraktivasi dapat berinteraksi dengan endotel serebral, memperkuat disfungsi sawar darah otak, meningkatkan stres oksidatif, memperberat edema serebri, dan berpotensi memengaruhi derajat cedera iskemik. Keterlibatan neutrofil dalam fase akut inilah yang membuat peningkatan jumlah neutrofil sering dikaitkan dengan respons inflamasi yang lebih berat pada pasien stroke iskemik.^{96,98}

Selain melalui pelepasan mediator inflamasi, neutrofil juga dapat membentuk *neutrophil extracellular traps* sebagai bagian dari respons imun. NETs terdiri atas struktur DNA ekstraseluler yang mengandung protein granular neutrofil dan dapat berperan dalam perangkap mikroorganisme, tetapi pada stroke iskemik NETs juga dapat memperkuat imunotrombosis, mengganggu mikrosirkulasi, memperberat kerusakan sawar darah otak, dan menghambat perbaikan neurovaskular. Dengan demikian, aktivasi neutrofil yang berlebihan dapat

menghubungkan inflamasi, trombosis, gangguan reperfusi mikro, dan perburukan cedera jaringan setelah stroke.^{98,99}

Limfosit memiliki peran yang lebih kompleks dalam inflamasi karena mencakup berbagai subpopulasi dengan fungsi yang berbeda. Sel T dapat berperan dalam imunitas seluler, sitotoksitas, regulasi inflamasi, dan modulasi respons imun; sel B berperan dalam imunitas humoral dan produksi antibodi; sedangkan sel natural killer memiliki fungsi sitotoksik yang menjembatani respons imun bawaan dan adaptif. Dalam konteks cedera serebral, subpopulasi limfosit dapat memberikan efek yang berbeda, mulai dari memperberat inflamasi hingga mendukung resolusi inflamasi dan pemulihan jaringan.^{97,100}

Setelah stroke iskemik, perubahan jumlah limfosit perifer dapat dipengaruhi oleh respons stres akut. Aktivasi sistem saraf simpatis dan aksis hipotalamus–pituitari–adrenal dapat meningkatkan pelepasan katekolamin dan glukokortikoid, yang kemudian memengaruhi distribusi, apoptosis, dan fungsi limfosit. Mekanisme ini berkontribusi terhadap fenomena immunosupresi pascastroke, yaitu keadaan ketika sebagian pasien mengalami penurunan kompetensi imun perifer setelah cedera otak akut.^{101,102}

Penurunan limfosit pada fase akut stroke dapat mencerminkan pergeseran sistem imun dari keadaan seimbang menuju dominasi respons inflamasi bawaan. Dalam kondisi tersebut, peningkatan neutrofil disertai penurunan limfosit akan menghasilkan peningkatan NLR yang lebih nyata dibandingkan perubahan salah satu komponen saja. Oleh karena itu, NLR sering dipandang lebih informatif daripada jumlah neutrofil atau limfosit secara terpisah, karena rasio ini menangkap

dua arah respons imun yang terjadi bersamaan, yaitu aktivasi inflamasi akut dan penurunan komponen limfositik.^{42,103}

Secara fisiologis, peningkatan NLR dapat dipahami sebagai refleksi dari ketidakseimbangan antara respons proinflamasi dan regulasi imun. Neutrofil yang meningkat menunjukkan aktivasi inflamasi bawaan, sedangkan limfosit yang menurun dapat mencerminkan stres sistemik, immunosupresi relatif, atau berkurangnya kapasitas regulasi imun. Ketidakseimbangan tersebut relevan pada stroke iskemik akut karena proses iskemia tidak hanya menimbulkan cedera lokal di parenkim otak, tetapi juga memicu respons imun sistemik yang melibatkan sumsum tulang, limpa, sirkulasi perifer, endotel, dan unit neurovaskular.^{96,97}

Dasar fisiologis ini menjelaskan mengapa NLR digunakan sebagai biomarker inflamasi perifer pada stroke iskemik akut. Nilai NLR yang tinggi tidak hanya menunjukkan peningkatan neutrofil, tetapi juga dapat menggambarkan kombinasi antara inflamasi akut, stres neuroendokrin, limfopenia relatif, dan respons imun sistemik terhadap cedera serebral. Pemahaman ini penting sebelum membahas mekanisme peningkatan NLR pada stroke iskemik akut, karena NLR merupakan hasil akhir dari interaksi biologis antara inflamasi jaringan, aktivasi imun perifer, dan respons stres sistemik.^{42,96}

3. Mekanisme Peningkatan NLR

Peningkatan NLR pada stroke iskemik akut merupakan konsekuensi dari dua proses yang berlangsung bersamaan, yaitu peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan relatif jumlah limfosit dalam sirkulasi perifer. Setelah terjadi oklusi vaskular serebral, jaringan otak yang mengalami iskemia melepaskan *damage-*

associated molecular patterns seperti ATP, HMGB1, dan komponen seluler lain yang berfungsi sebagai sinyal bahaya untuk mengaktivasi respons imun bawaan. Aktivasi awal ini memicu respons inflamasi lokal di jaringan otak sekaligus mengirimkan sinyal sistemik yang melibatkan endotel, sumsum tulang, limpa, dan sirkulasi perifer.^{97,104}

Pada fase awal iskemia, mikroglia, astrosit, dan sel endotel yang teraktivasi menghasilkan sitokin proinflamasi, kemokin, reactive oxygen species, dan mediator adhesi leukosit. Mediator tersebut meningkatkan aktivasi endotel dan ekspresi molekul adhesi, sehingga leukosit perifer, terutama neutrofil, lebih mudah menempel pada dinding vaskular dan bermigrasi ke area iskemik. Proses ini menjelaskan mengapa peningkatan neutrofil perifer pada stroke iskemik akut tidak hanya mencerminkan inflamasi sistemik, tetapi juga berkaitan dengan respons imun terhadap cedera jaringan otak.^{95,97}

Neutrofil merupakan salah satu sel imun perifer pertama yang merespons stroke iskemik akut. Setelah stroke, jumlah neutrofil sirkulasi dapat meningkat lebih awal, sedangkan infiltrasi neutrofil ke jaringan otak iskemik dilaporkan mencapai puncak dalam 24–48 jam setelah onset. Neutrofil yang masuk ke jaringan iskemik dapat melepaskan sitokin proinflamasi, protease, reactive oxygen species, mieloperoksidase, dan matrix metalloproteinases yang memperberat kerusakan sawar darah otak, edema, cedera endotel, dan disfungsi mikrosirkulasi.^{95,105}

Selain migrasi langsung ke jaringan iskemik, neutrofil juga dapat memperberat cedera melalui pembentukan *neutrophil extracellular traps*. NETs dapat berinteraksi dengan trombosit, memperkuat imunotrombosis, menjadi rangka

bagi aktivasi koagulasi, merusak endotel serebrovaskular, dan mengganggu integritas sawar darah otak. Mekanisme ini menunjukkan bahwa peningkatan neutrofil pada stroke iskemik akut tidak hanya bersifat reaktif, tetapi juga dapat berperan dalam memperluas cedera sekunder dan mengganggu reperfusion mikro.^{105,106}

Komponen kedua yang menyebabkan peningkatan NLR adalah penurunan relatif limfosit. Stroke iskemik akut dapat memicu respons stres sistemik melalui aktivasi sistem saraf simpatis dan aksis hipotalamus–pituitari–adrenal, yang kemudian meningkatkan pelepasan katekolamin dan glukokortikoid. Aktivasi neuroendokrin ini berkontribusi terhadap redistribusi limfosit, apoptosis limfosit, dan penurunan fungsi imun adaptif, sehingga sebagian pasien mengalami keadaan immunosupresi pascastroke.^{107,108}

Penurunan limfosit pada fase akut stroke tidak selalu menggambarkan penurunan imunitas semata, tetapi juga mencerminkan pergeseran keseimbangan imun dari respons adaptif-regulatif menuju dominasi respons inflamasi bawaan. Dalam keadaan ini, neutrofil yang meningkat dan limfosit yang menurun akan menghasilkan kenaikan NLR yang lebih menonjol dibandingkan perubahan neutrofil atau limfosit secara terpisah. Oleh karena itu, NLR dapat dipahami sebagai indikator gabungan dari aktivasi inflamasi akut, stres neuroendokrin, dan immunosupresi relatif pascastroke.^{105,109}

Dinamika waktu juga penting dalam memahami peningkatan NLR. Beberapa studi menunjukkan bahwa NLR tidak bersifat statis, karena nilai NLR dapat berubah antara fase admisi, 24 jam pertama, dan periode setelah terapi

reperfusi. Peningkatan NLR pada hari pertama setelah stroke dinilai relevan karena periode tersebut berdekatan dengan peningkatan neutrofil sirkulasi, puncak infiltrasi neutrofil ke jaringan iskemik, dan peningkatan mediator proinflamasi seperti TNF- α dalam 24-48 jam setelah onset.¹⁰⁵

Pada pasien yang menjalani terapi reperfusi, peningkatan NLR juga dapat berkaitan dengan cedera iskemia-reperfusi. Reperfusi tetap merupakan terapi utama untuk menyelamatkan jaringan penumbra, tetapi restorasi aliran darah dapat disertai aktivasi inflamasi, stres oksidatif, gangguan sawar darah otak, dan risiko transformasi hemoragik pada jaringan yang rentan. Dalam konteks ini, NLR yang meningkat dapat mencerminkan respons inflamasi sistemik yang menyertai cedera reperfusi, meskipun hubungan kausal langsung antara NLR dan kerusakan jaringan belum dapat disimpulkan secara pasti.^{42,92}

Dengan demikian, peningkatan NLR pada stroke iskemik akut terjadi melalui kombinasi antara aktivasi inflamasi neutrofilik dan penurunan relatif komponen limfositik. Mekanisme ini berawal dari iskemia jaringan otak, pelepasan sinyal bahaya, aktivasi sel glia dan endotel, disrupsi sawar darah otak, rekrutmen neutrofil, serta respons stres neuroendokrin yang menekan komponen limfositik. Pemahaman ini penting karena NLR tidak hanya merepresentasikan inflamasi perifer, tetapi juga dapat menjadi cerminan tidak langsung dari interaksi antara cedera iskemik, neuroinflamasi, respons imun sistemik, dan proses cedera sekunder setelah stroke iskemik akut.^{95,97,108}

4. Hubungan NLR dengan Neuroinflamasi dan Cedera Iskemik

NLR berhubungan dengan neuroinflamasi pada stroke iskemik akut karena rasio ini mencerminkan respons imun perifer yang muncul sebagai konsekuensi dari cedera jaringan otak. Setelah iskemia serebral terjadi, sel yang mengalami stres dan nekrosis melepaskan *damage-associated molecular patterns* yang dapat dikenali oleh reseptor imun bawaan, kemudian memicu aktivasi mikroglia, astrosit, endotel, dan sel imun perifer. Aktivasi tersebut menghasilkan sitokin, kemokin, mediator oksidatif, dan molekul adhesi yang memperkuat rekrutmen leukosit ke area iskemik.^{97,110}

Keterlibatan neutrofil menjadi salah satu penghubung utama antara peningkatan NLR dan cedera iskemik. Neutrofil merupakan sel imun perifer awal yang bermigrasi ke lesi iskemik, dengan infiltrasi yang dapat terdeteksi sejak fase sangat dini dan mencapai puncak sekitar 24–72 jam setelah onset stroke. Setelah memasuki jaringan iskemik, neutrofil dapat melepaskan reactive oxygen species, IL-1 β , protease, dan matrix metalloproteinases yang berkontribusi terhadap kerusakan sawar darah otak, edema, cedera mikrovaskular, dan perluasan kerusakan jaringan.^{95,110}

Peningkatan NLR juga dapat dipahami sebagai cerminan dominasi respons inflamasi bawaan terhadap respons imun adaptif. Pada stroke iskemik akut, peningkatan neutrofil menunjukkan aktivasi inflamasi akut, sedangkan penurunan relatif limfosit dapat mencerminkan respons stres sistemik dan immunosupresi pascastroke. Kombinasi kedua proses ini menyebabkan NLR meningkat dan

menjadikan rasio tersebut lebih representatif terhadap ketidakseimbangan imun dibandingkan jumlah neutrofil atau limfosit secara terpisah.^{96,97}

Secara patofisiologis, hubungan NLR dengan cedera iskemik tidak hanya bersifat laboratorik, tetapi juga berkaitan dengan proses neurovaskular. Cedera iskemik mengaktifkan endotel dan meningkatkan permeabilitas sawar darah otak, sehingga sel imun perifer lebih mudah masuk ke jaringan otak. Neutrofil yang masuk ke area iskemik kemudian dapat memperkuat respons inflamasi lokal melalui pelepasan protease, ROS, dan MMPs, sedangkan kerusakan sawar darah otak yang lebih berat dapat memperluas edema dan memperburuk disfungsi neuron.^{95,110}

Selain melalui pelepasan mediator inflamasi, neutrofil juga dapat berkontribusi terhadap cedera iskemik melalui pembentukan *neutrophil extracellular traps*. NETs dapat memperkuat tromboinflamasi, mengganggu mikrosirkulasi, meningkatkan permeabilitas sawar darah otak, serta berpotensi memperburuk cedera jaringan setelah stroke iskemik. Mekanisme ini penting karena menunjukkan bahwa peningkatan komponen neutrofilik pada NLR dapat berkaitan dengan proses inflamasi, trombosis, dan gangguan reperfusion mikro secara bersamaan.^{98,106}

Hubungan NLR dengan neuroinflamasi juga relevan pada konteks cedera reperfusion. Reperfusion tetap merupakan strategi utama untuk menyelamatkan jaringan penumbra, tetapi restorasi aliran darah dapat disertai aktivasi inflamasi, stres oksidatif, disrupsi sawar darah otak, dan risiko transformasi hemoragik pada jaringan yang rentan. Meta-analisis pada pasien stroke iskemik akut yang mendapat

terapi reperfusi menunjukkan bahwa NLR, baik pada fase sebelum maupun setelah terapi, berkaitan dengan luaran klinis yang buruk, perdarahan intraserebral simptomatik, dan mortalitas tiga bulan; namun, hubungan ini tetap harus dipahami sebagai asosiasi prognostik, bukan bukti kausal langsung.⁹²

NLR yang tinggi juga berkaitan dengan luaran klinis jangka pendek pada stroke iskemik akut. Studi kohort terhadap pasien stroke iskemik akut menunjukkan bahwa NLR yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko luaran fungsional buruk saat pulang dan lama rawat yang lebih panjang. Temuan tersebut mendukung peran NLR sebagai indikator inflamasi sistemik yang berkaitan dengan beratnya respons cedera akut, meskipun kemampuan prediktifnya bersifat sedang dan tetap memerlukan interpretasi bersama parameter klinis lain seperti NIHSS, usia, komorbiditas, infeksi, dan terapi reperfusi.⁹⁵

Dengan demikian, NLR dapat diposisikan sebagai biomarker perifer yang menggambarkan interaksi antara neuroinflamasi, respons imun sistemik, dan cedera neurovaskular pada stroke iskemik akut. Nilai NLR yang meningkat dapat mencerminkan aktivasi neutrofilik, limfopenia relatif, stres sistemik, disrupsi sawar darah otak, inflamasi mikrovaskular, dan potensi perluasan cedera iskemik. Namun, karena NLR bersifat nonspesifik, penggunaannya lebih tepat sebagai biomarker tambahan untuk memahami respons inflamasi dan stratifikasi risiko, bukan sebagai penanda tunggal yang dapat memastikan derajat neuroinflamasi intrakranial secara langsung.⁹⁵⁻⁹⁷

5. NLR sebagai Biomarker Prognostik pada Stroke Iskemik Akut

NLR berpotensi digunakan sebagai biomarker prognostik pada stroke iskemik akut karena nilai ini mencerminkan intensitas respons inflamasi sistemik yang muncul setelah cedera iskemik serebral. Pada fase akut, peningkatan neutrofil dapat menunjukkan aktivasi inflamasi bawaan, sedangkan penurunan relatif limfosit dapat mencerminkan respons stres neuroendokrin dan imunosupresi pascastroke. Kombinasi kedua perubahan tersebut membuat NLR sering dikaitkan dengan derajat keparahan stroke, risiko komplikasi, dan luaran klinis.^{42,95}

Sebagai biomarker prognostik, NLR memiliki beberapa keunggulan praktis karena diperoleh dari pemeriksaan darah rutin, tidak memerlukan teknologi khusus, relatif murah, cepat tersedia, dan dapat dinilai sejak fase awal perawatan. Karakteristik ini membuat NLR menarik sebagai parameter tambahan untuk stratifikasi risiko awal pada pasien stroke iskemik akut, terutama bila dikombinasikan dengan penilaian klinis seperti NIHSS dan pemeriksaan pencitraan otak.¹¹¹

Hubungan antara NLR dan luaran stroke iskemik akut telah dilaporkan dalam beberapa meta-analisis. Pada pasien stroke iskemik akut yang menjalani terapi reperfusi, peningkatan NLR dasar berhubungan dengan peningkatan risiko luaran fungsional buruk tiga bulan, perdarahan intraserebral simptomatik, dan mortalitas tiga bulan. Temuan tersebut mendukung bahwa NLR dapat mencerminkan beban inflamasi yang berkaitan dengan kerentanan jaringan iskemik terhadap cedera sekunder dan komplikasi setelah reperfusi.⁹³

Meta-analisis lain yang menilai NLR pada pasien stroke iskemik akut pascaterapi reperfusi menunjukkan bahwa NLR saat admisi maupun NLR tertunda berhubungan dengan luaran klinis yang lebih buruk. NLR yang lebih tinggi berkaitan dengan mortalitas, perdarahan intraserebral, perdarahan intraserebral simptomatik, serta infeksi atau pneumonia terkait stroke. Temuan ini menunjukkan bahwa NLR tidak hanya berkaitan dengan luaran neurologis, tetapi juga dapat mencerminkan risiko komplikasi sistemik dan keamanan klinis pada fase akut.⁴²

Dinamika NLR juga memiliki nilai prognostik karena respons inflamasi pascastroke bersifat berubah dari waktu ke waktu. Nilai NLR yang diukur setelah terapi atau pada periode tertunda dapat memiliki hubungan yang lebih kuat dengan luaran dibandingkan satu kali pengukuran saat admisi, karena nilai tersebut lebih mencerminkan respons inflamasi yang berkembang setelah cedera awal, reperfusi, dan perubahan imun sistemik selama fase akut.^{42,92}

Pada pasien yang menjalani trombektomi mekanik, systematic review dan meta-analisis tahun 2026 menunjukkan bahwa NLR praterapi secara konsisten berkaitan dengan luaran fungsional buruk dan mortalitas setelah terapi reperfusi. Dalam analisis tersebut, NLR memiliki asosiasi yang lebih konsisten dibandingkan beberapa rasio sel darah lain, sedangkan rasio lain seperti PLR, MLR, dan PNR menunjukkan hubungan yang lebih bervariasi atau tidak konsisten¹¹¹

Hubungan NLR dengan luaran fungsional juga dilaporkan pada pasien stroke iskemik akut secara umum, tidak hanya pada populasi reperfusi. Studi kohort terhadap 861 pasien stroke iskemik akut menunjukkan bahwa kuartil NLR tertinggi memiliki risiko luaran fungsional buruk saat pulang yang lebih tinggi dibandingkan

kuartil terendah, dengan AUC NLR untuk membedakan prognosis fungsional buruk sebesar 0,644. Nilai tersebut menunjukkan bahwa kemampuan diskriminatif NLR bersifat sedang, sehingga NLR lebih tepat digunakan sebagai biomarker tambahan, bukan sebagai alat prediksi tunggal.⁹⁵

NLR juga berkaitan dengan derajat keparahan klinis awal pada stroke iskemik akut. Beberapa studi menunjukkan bahwa NLR yang lebih tinggi berhubungan dengan skor NIHSS yang lebih tinggi dan luaran fungsional yang lebih buruk. Hubungan ini relevan karena NIHSS merepresentasikan beratnya defisit neurologis, sedangkan NLR merepresentasikan respons inflamasi sistemik; kombinasi keduanya dapat memberikan gambaran yang lebih luas mengenai kondisi biologis dan klinis pasien dibandingkan salah satu parameter saja.^{112,113}

Pendekatan kombinasi antara NLR dan parameter klinis tampak lebih rasional dibandingkan penggunaan NLR secara terpisah. Studi prospektif tahun 2026 pada pasien stroke iskemik akut usia lanjut menunjukkan bahwa model yang menggabungkan NLR, MMP-9, PAI-1, dan NIHSS dievaluasi untuk memprediksi luaran fungsional buruk 90 hari, dengan luaran dinilai menggunakan mRS. Temuan ini mendukung konsep bahwa NLR lebih bermanfaat bila ditempatkan sebagai bagian dari panel prediktif multimodal yang mencakup keparahan neurologis dan biomarker cedera neurovaskular.¹¹²

Meskipun demikian, nilai prognostik NLR tetap memiliki keterbatasan. NLR bersifat nonspesifik dan dapat dipengaruhi oleh infeksi, komorbiditas inflamasi, penggunaan obat, usia, derajat stres akut, serta waktu pengambilan darah. Selain itu, nilai batas optimal NLR berbeda antar penelitian karena variasi populasi,

desain studi, terapi yang diterima, waktu pemeriksaan, dan definisi luaran klinis.^{93,111}

Penelitian melaporkan bahwa nilai NLR menunjukkan perubahan dinamis dengan peningkatan hingga puncak pada hari ke-1, kemudian menurun secara bertahap hingga kembali ke nilai dasar pada hari ke-7, baik pada pasien yang menerima trombolisis intravena (IVT) maupun tidak. Pasien dengan luaran klinis yang buruk memiliki nilai NLR yang lebih tinggi pada berbagai waktu pengamatan. Dalam prediksi luaran, NLR hari ke-3 memiliki daya prediksi yang kuat pada kelompok terapi IVT, sedangkan NLR hari ke-7 bersifat prediktif pada kelompok non-IVT.¹¹⁴ Oleh karena itu, hasil evaluasi NLR yang diperiksa dalam waktu <24 jam tidak dapat diinterpretasikan secara linear, mengingat NLR menunjukkan dinamika perubahan seiring waktu serta dapat dipengaruhi oleh fase respons inflamasi dan kondisi klinis pasien.

Sebagian penelitian juga menunjukkan bahwa NLR tidak selalu menjadi prediktor independen luaran jangka panjang setelah penyesuaian terhadap faktor klinis lain. Salah satu studi tahun 2024 melaporkan bahwa NLR saat admisi berhubungan dengan derajat keparahan stroke, tetapi tidak secara independen memprediksi luaran klinis 90 hari setelah faktor lain diperhitungkan. Temuan ini menegaskan bahwa NLR harus dipahami sebagai biomarker pendukung yang memperkaya stratifikasi risiko, bukan sebagai pengganti penilaian klinis komprehensif.¹¹⁵

Dengan demikian, NLR dapat digunakan sebagai biomarker prognostik tambahan pada stroke iskemik akut karena berkaitan dengan inflamasi sistemik,

derajat keparahan neurologis, risiko komplikasi, luaran fungsional, dan mortalitas. Namun, interpretasinya perlu dilakukan secara hati-hati dengan mempertimbangkan kondisi klinis, komorbiditas, infeksi, terapi reperfusi, waktu pengambilan darah, NIHSS, serta hasil pencitraan. Dalam konteks penelitian ini, NLR relevan untuk menilai respons inflamasi sistemik yang mungkin berhubungan dengan terapi penurunan suhu, perubahan BDNF, dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut.

6. Faktor yang Memengaruhi Nilai NLR

Nilai NLR pada stroke iskemik akut tidak hanya dipengaruhi oleh proses neuroinflamasi akibat cedera iskemik, tetapi juga oleh berbagai faktor biologis, klinis, terapeutik, dan metodologis yang dapat mengubah jumlah neutrofil maupun limfosit dalam darah perifer. Karena NLR dihitung dari rasio neutrofil absolut terhadap limfosit absolut, setiap kondisi yang meningkatkan neutrofil, menurunkan limfosit, atau menyebabkan keduanya secara bersamaan dapat menaikkan nilai NLR.¹¹⁶

Waktu pengambilan darah merupakan salah satu faktor penting dalam interpretasi NLR pada stroke iskemik akut. Respons inflamasi pascastroke bersifat dinamis, sehingga NLR saat admisi, 24 jam pertama, beberapa hari setelah onset, dan setelah terapi reperfusi dapat memberikan informasi prognostik yang berbeda. Meta-analisis mengenai NLR dinamis pada stroke iskemik akut pascaterapi reperfusi menunjukkan bahwa baik NLR awal maupun NLR tertunda berkaitan dengan luaran klinis, sehingga waktu pemeriksaan perlu dicatat secara jelas ketika NLR digunakan sebagai variabel penelitian atau parameter klinis.⁹²

Derajat keparahan stroke juga dapat memengaruhi nilai NLR. Stroke dengan defisit neurologis yang lebih berat umumnya mencerminkan cedera jaringan yang lebih luas, aktivasi neuroinflamasi yang lebih besar, respons stres sistemik yang lebih kuat, serta kemungkinan gangguan sawar darah otak dan edema yang lebih bermakna. Oleh karena itu, hubungan antara NLR dan luaran klinis perlu ditafsirkan bersama derajat keparahan awal stroke, terutama skor NIHSS, karena NLR yang tinggi dapat menjadi cerminan beban cedera awal, bukan semata-mata prediktor independen luaran.^{113,117}

Infeksi merupakan faktor perancu penting dalam interpretasi NLR. Neutrofil meningkat pada respons inflamasi akut dan infeksi, terutama infeksi bakteri, sedangkan limfosit dapat menurun pada respons stres sistemik atau inflamasi berat. Pada pasien stroke, infeksi seperti pneumonia terkait stroke, infeksi saluran kemih, atau sepsis dapat meningkatkan NLR secara bermakna, sehingga nilai NLR yang tinggi perlu dievaluasi bersama tanda klinis infeksi, suhu tubuh, leukosit total, CRP atau prokalsitonin bila tersedia, serta riwayat antibiotik.^{116,118}

Usia, jenis kelamin, dan kondisi frailty juga dapat memengaruhi nilai NLR dasar. Studi populasi menunjukkan bahwa jumlah limfosit cenderung menurun dengan bertambahnya usia, sedangkan jumlah neutrofil dapat meningkat, sehingga NLR dapat menjadi lebih tinggi pada populasi usia lanjut meskipun tanpa infeksi akut yang jelas. Temuan ini penting pada penelitian stroke karena usia lanjut juga merupakan faktor risiko stroke, faktor prognostik luaran buruk, dan faktor yang dapat memengaruhi respons imun sistemik.^{119,120}

Komorbiditas sistemik dapat mengubah nilai NLR melalui inflamasi kronik derajat rendah atau gangguan imun yang mendasarinya. Penyakit seperti diabetes melitus, penyakit ginjal kronik, penyakit kardiovaskular, keganasan, penyakit autoimun, penyakit paru kronik, dan kondisi inflamasi kronik lain dapat meningkatkan beban inflamasi basal dan menyebabkan NLR lebih tinggi sebelum onset stroke. Dengan demikian, interpretasi NLR pada stroke iskemik akut sebaiknya mempertimbangkan riwayat komorbiditas, karena nilai NLR dapat mencerminkan kombinasi antara inflamasi akibat stroke dan inflamasi sistemik pra-stroke.^{116,119}

Respons stres akut juga berperan dalam perubahan NLR. Cedera otak akut dapat mengaktifasi sistem saraf simpatis dan aksis hipotalamus–pituitari–adrenal, sehingga terjadi peningkatan katekolamin dan kortisol. Kadar kortisol yang tinggi diketahui dapat meningkatkan jumlah neutrofil sirkulasi dan menurunkan jumlah limfosit, sedangkan katekolamin juga dapat memengaruhi distribusi leukosit perifer. Mekanisme ini menjelaskan mengapa NLR dapat meningkat pada fase akut stroke meskipun tidak selalu disertai infeksi.¹¹⁶

Obat-obatan tertentu dapat menjadi faktor perancu dalam penilaian NLR. Glukokortikoid dapat meningkatkan jumlah neutrofil perifer melalui demarginasi neutrofil, penundaan apoptosis neutrofil, dan perubahan migrasi leukosit, serta dapat menurunkan jumlah limfosit. Karena itu, penggunaan kortikosteroid sebelum atau selama perawatan dapat menyebabkan peningkatan NLR yang tidak sepenuhnya mencerminkan neuroinflamasi akibat stroke.^{116,121}

Terapi akut stroke juga dapat memengaruhi dinamika NLR. Pada pasien yang menjalani trombolisis intravena atau trombektomi mekanik, NLR dapat berubah setelah reperfusi karena proses iskemia-reperfusi, perubahan inflamasi sistemik, dan komplikasi seperti perdarahan intrakranial simptomatik atau infeksi pascastroke. Meta-analisis menunjukkan bahwa NLR pada fase awal maupun tertunda setelah terapi reperfusi berkaitan dengan luaran fungsional buruk, mortalitas, dan komplikasi perdarahan, tetapi hubungan tersebut tetap harus dipahami sebagai asosiasi prognostik yang dapat dipengaruhi oleh waktu pemeriksaan dan kondisi klinis pasien.^{42,93}

Faktor hematologis dan teknis pemeriksaan juga perlu diperhatikan. NLR sangat bergantung pada akurasi hitung jenis leukosit, sehingga kondisi hematologis seperti leukositosis, neutropenia, limfopenia, gangguan sumsum tulang, keganasan hematologi, atau terapi yang memengaruhi leukosit dapat mengubah nilai rasio. Variasi antar laboratorium umumnya lebih kecil dibandingkan variasi biologis pasien, tetapi waktu pengambilan sampel, kondisi akut pasien, serta konsistensi metode pemeriksaan tetap penting bila NLR digunakan sebagai variabel penelitian.^{116,122}

Nilai batas atau *cut-off* NLR juga belum seragam antar penelitian. Perbedaan populasi, usia, komorbiditas, terapi reperfusi, waktu pengambilan darah, definisi luaran, dan metode statistik menyebabkan nilai ambang NLR bervariasi. Oleh karena itu, NLR lebih tepat digunakan sebagai biomarker tambahan untuk memperkuat stratifikasi risiko, bukan sebagai parameter tunggal dengan nilai batas universal yang dapat diterapkan sama pada semua pasien stroke iskemik akut.^{92,123}

Dalam konteks penelitian mengenai terapi penurunan suhu pada stroke iskemik akut, faktor-faktor tersebut perlu diperhatikan karena perubahan NLR dapat dipengaruhi oleh respons inflamasi akibat stroke, infeksi, efek stres akut, terapi yang diberikan, dan waktu pemeriksaan. Interpretasi perubahan NLR sebelum dan sesudah intervensi sebaiknya mempertimbangkan suhu tubuh, tanda infeksi, derajat keparahan awal stroke, penggunaan obat yang memengaruhi leukosit, serta kondisi komorbid. Dengan pendekatan tersebut, NLR dapat digunakan secara lebih proporsional sebagai indikator respons inflamasi sistemik yang mendampingi penilaian kecepatan penurunan suhu, BDNF, dan outcome klinis.

7. Pengaruh Terapi Hipotermia terhadap NLR

Terapi hipotermia pada stroke iskemik akut memiliki dasar biologis sebagai intervensi neuroprotektif yang dapat memodulasi sebagian kaskade inflamasi pascastroke. Penurunan suhu aksila secara terkontrol diperkirakan dapat menurunkan kebutuhan metabolik jaringan iskemik, menghambat pelepasan glutamat, mengurangi pembentukan radikal bebas, menekan aktivasi mediator inflamasi, mempertahankan integritas sawar darah otak, dan mengurangi kerusakan sel akibat iskemia maupun reperfusi.⁴⁴

Secara mekanistik, hipotermia ringan dapat memengaruhi jalur inflamasi yang relevan dengan perubahan NLR, terutama melalui penurunan pelepasan sitokin proinflamasi, penurunan infiltrasi sel imun ke jaringan otak, dan perlindungan terhadap kerusakan sawar darah otak. Karena NLR mencerminkan keseimbangan antara aktivasi neutrofilik dan respons limfositik, modulasi inflamasi

oleh hipotermia secara teoritis dapat memengaruhi nilai NLR melalui penurunan komponen inflamasi neutrofilik atau berkurangnya rekrutmen leukosit perifer ke area iskemik.⁴⁴

Hipotermia juga dilaporkan dapat memodulasi aktivasi dan polarisasi mikroglia. Pada model stroke iskemik, *targeted temperature management* pada 33°C dan 36°C menunjukkan efek neuroprotektif dibandingkan normotermia, disertai penurunan kematian sel, penurunan aktivasi mikroglia atau makrofag, perubahan polarisasi mikroglia, dan penurunan ekspresi sebagian sitokin inflamasi. Temuan ini mendukung konsep bahwa pengendalian suhu tidak hanya bekerja melalui penurunan metabolisme, tetapi juga melalui modulasi respons neuroinflamasi.¹²⁴

Hubungan hipotermia dengan NLR dapat dijelaskan lebih lanjut melalui efeknya terhadap neutrofil. Setelah stroke iskemik, neutrofil berperan dalam inflamasi akut, disfungsi mikrovaskular, gangguan sawar darah otak, dan fenomena *no-reflow*. Ulasan mengenai hipotermia pascastroke menyebutkan bahwa inflamasi pascarekanalisasi dan fenomena *no-reflow* berkaitan dengan akumulasi neutrofil, eritrosit, dan trombosit pada tingkat mikrosirkulasi; hipotermia ringan dapat menghambat respons inflamasi dengan menurunkan pelepasan sitokin, infiltrasi sel imun ke otak, dan kerusakan sawar darah otak.⁴⁴

Efek hipotermia terhadap adhesi dan infiltrasi leukosit juga relevan terhadap interpretasi NLR. Pada model iskemia serebral, hipotermia ringan dikaitkan dengan penurunan neutrofil, monosit atau mikroglia, serta ekspresi ICAM-1 dibandingkan normotermia. Karena ICAM-1 berperan dalam adhesi

leukosit ke endotel, penurunan ekspresi molekul adhesi tersebut dapat mengurangi migrasi leukosit ke jaringan iskemik dan secara teoritis dapat menurunkan dominasi respons neutrofilik yang tercermin dalam NLR.⁴⁴

Selain menekan komponen neutrofilik, hipotermia dapat memodulasi mediator inflamasi yang berkaitan dengan kerusakan neurovaskular. Pada penelitian klinis yang dirangkum dalam ulasan tahun 2024, pasien stroke iskemik akut yang mendapat hipotermia ringan bersama trombolisis menunjukkan kadar IL-1 β , IL-6, CRP, ICAM-1, dan MMP-2 yang lebih rendah dibandingkan kelompok normotermia setelah terapi. Temuan ini mendukung bahwa hipotermia dapat menurunkan sebagian mediator inflamasi sistemik dan vaskular, meskipun parameter tersebut tidak identik dengan NLR.⁴⁴

Namun, bukti langsung mengenai pengaruh terapi hipotermia terhadap perubahan NLR pada stroke iskemik akut masih terbatas. Sebagian besar bukti yang tersedia lebih banyak menjelaskan efek hipotermia terhadap sitokin, mikroglia, molekul adhesi, BBB, dan infiltrasi sel imun, bukan secara spesifik menilai NLR sebagai luaran utama. Oleh karena itu, hubungan antara hipotermia dan NLR pada stroke iskemik akut lebih tepat dipahami sebagai hubungan biologis yang rasional dan didukung oleh mekanisme inflamasi, tetapi belum dapat disimpulkan sebagai hubungan kausal yang pasti.⁴⁴

Interpretasi perubahan NLR setelah terapi hipotermia juga perlu mempertimbangkan kemungkinan efek berlawanan akibat komplikasi terapi. Hipotermia dapat menimbulkan komplikasi seperti menggigil, gangguan kardiovaskular, gangguan elektrolit, peningkatan kerentanan infeksi, gangguan

gastrointestinal, gangguan koagulasi, dan risiko trombosis vena dalam. Bila terjadi infeksi pascastroke atau pneumonia selama perawatan, nilai NLR dapat meningkat akibat respons inflamasi sistemik, sehingga penurunan suhu tidak selalu diikuti oleh penurunan NLR secara linear pada setiap pasien.⁴⁴

Meta-analisis mengenai hipotermia yang dikombinasikan dengan trombolisis atau trombektomi pada stroke iskemik akut menunjukkan bahwa bukti klinis masih bersifat pendahuluan. Analisis terhadap 10 studi dengan 785 pasien menunjukkan peningkatan proporsi luaran fungsional baik pada tiga bulan, tetapi tidak menunjukkan penurunan mortalitas tiga bulan yang bermakna; pada subkelompok hipotermia selama 24–48 jam, angka komplikasi total dan pneumonia lebih tinggi. Temuan ini menegaskan bahwa potensi manfaat hipotermia perlu diseimbangkan dengan risiko komplikasi yang juga dapat memengaruhi biomarker inflamasi seperti NLR.¹²⁵

Bukti dari populasi non-stroke juga menunjukkan bahwa NLR dapat berubah dan tetap bermakna setelah *targeted temperature management*, tetapi hasil tersebut tidak dapat langsung digeneralisasi ke stroke iskemik akut. Pada pasien *out-of-hospital cardiac arrest* yang menjalani TTM, NLR pasca-TTM menjadi salah satu faktor independen yang memprediksi mortalitas intrahospital, sementara rerata NLR meningkat dari pemeriksaan dasar ke pasca-TTM. Temuan ini menunjukkan bahwa NLR setelah intervensi suhu dapat mencerminkan beban inflamasi dan keparahan sistemik, tetapi tidak membuktikan bahwa hipotermia secara langsung menurunkan NLR.¹²⁶

Dalam konteks stroke iskemik akut, NLR lebih tepat dinilai sebagai biomarker dinamis yang dipengaruhi oleh waktu pemeriksaan, derajat iskemia, terapi reperfusi, komplikasi, dan respons sistemik pasien. Meta-analisis mengenai NLR dinamis setelah terapi reperfusi menunjukkan bahwa NLR saat admisi dan NLR pascaterapi dapat digunakan sebagai biomarker yang mudah diperoleh untuk memprediksi luaran fungsional buruk tiga bulan, perdarahan intraserebral simptomatik, dan mortalitas tiga bulan. Dengan demikian, bila NLR digunakan untuk menilai efek terapi hipotermia, waktu pengambilan sampel sebelum dan sesudah intervensi perlu distandarkan agar perubahan nilai NLR dapat diinterpretasikan secara lebih valid.⁹²

Dengan demikian, terapi hipotermia berpotensi memengaruhi NLR melalui modulasi neuroinflamasi, penurunan aktivasi neutrofilik, pengurangan infiltrasi sel imun perifer, penurunan sitokin proinflamasi, perlindungan sawar darah otak, dan pengurangan cedera iskemia-reperfusi. Namun, karena NLR bersifat nonspesifik dan mudah dipengaruhi oleh infeksi, stres akut, terapi reperfusi, komplikasi hipotermia, serta waktu pemeriksaan, perubahan NLR setelah terapi hipotermia harus ditafsirkan secara hati-hati. Dalam penelitian ini, NLR dapat diposisikan sebagai parameter inflamasi sistemik tambahan untuk menilai arah respons biologis setelah terapi penurunan suhu, tetapi tidak dapat berdiri sendiri sebagai bukti tunggal keberhasilan efek antiinflamasi terapi hipotermia.

E. Brain-derived Neurotrophic Factor

1. Definisi

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) merupakan salah satu faktor neurotropik yang mendukung diferensiasi, maturasi, dan kelangsungan hidup neuron dalam sistem saraf serta menunjukkan efek neuroprotektif dalam kondisi yang buruk, seperti stimulasi glutamatergik, iskemia serebral, hipoglikemia, dan neurotoksisitas. BDNF menstimulasi dan mengendalikan pertumbuhan neuron baru dari sel punca saraf (neurogenesis), dan protein serta mRNA BDNF telah diidentifikasi di sebagian besar area otak termasuk bulbus olfaktorius, korteks, hipokampus, otak frontal basal, mesensefalon, hipotalamus, batang otak, dan medulla spinalis. Kadar BDNF menurun pada berbagai penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Parkinson (PD), *multiple sclerosis* (MS) dan penyakit Huntington. Selain efek neuroprotektif, BDNF memainkan peran utama dalam homeostasis energi.⁸

Penelitian yang membandingkan kadar BDNF serum/plasma dengan BDNF cairan serebrospinal (LCS) menyatakan bahwa kadar BDNF serum ditemukan lebih rendah pada kelompok yang menunjukkan luaran klinis buruk dibandingkan dengan kelompok dengan luaran klinis baik. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan fungsi otonom serta kerusakan sawar darah-otak yang menyebabkan penurunan kadar BDNF serum. Sebaliknya, kadar BDNF cairan LCS ditemukan lebih tinggi pada kelompok dengan luaran klinis buruk dibandingkan dengan kelompok dengan luaran klinis baik. Hal ini dikaitkan dengan peningkatan kerusakan sawar darah-otak yang memfasilitasi transfer BDNF serum ke otak,

sehingga menyebabkan peningkatan kadar BDNF cairan LCS.¹²⁷ Penelitian lain pada hewan coba menyatakan bahwa terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar BDNF dalam sirkulasi darah dan kadar BDNF pada jaringan otak. Kadar BDNF darah berkorelasi positif dengan kadar BDNF hipokampus pada tikus ($r^2=0,44$; $p=0,025$), sedangkan kadar BDNF plasma berkorelasi positif dengan kadar BDNF hipokampus pada babi ($r^2=0,41$; $p=0,025$). Selain itu, ditemukan korelasi positif yang kuat antara kadar BDNF korteks frontal dan hipokampus pada mencit ($r^2=0,81$; $p=0,0139$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kadar BDNF yang diukur dalam darah atau plasma dapat mencerminkan kadar BDNF pada jaringan otak, sehingga berpotensi digunakan sebagai biomarker perifer untuk menggambarkan perubahan neurobiologis yang terjadi di sistem saraf pusat.¹²⁸

2. Produksi

BDNF merupakan anggota keluarga faktor pertumbuhan neurotrofin bersama dengan faktor pertumbuhan saraf (NGF); neurotrofin-3 (NT-3), NT4/5, dan NT-6. BDNF disintesis dalam retikulum endoplasma (ER) sebagai protein prekursor 32–35 kDa (pro BDNF) yang bergerak melalui aparatus Golgi dan jaringan trans-Golgi (TGN). Akibat adanya reseptor penyortiran terkait lipid karboksi peptidase E (CPE), pro-BDNF disortir oleh vesikel dan selanjutnya diangkut oleh dendrit pascasinaps. Domain terminal pro-BDNF dipotong oleh enzim konvertase protein yang berbeda untuk membentuk BDNF yang aktif secara biologis 13 kDa (mBDNF).⁸

BDNF memiliki homologi struktural yang dekat dengan NGF dan memiliki sekitar 50% identitas asam amino dengan NGF, NT-3, dan NT-4/5. Setiap

neurotrofin terdiri dari homodimer yang tidak terikat secara kovalen dengan peptida sinyal yang mengikuti kodon inisiasi dan pro-region yang mengandung area glikosilasi terkait-N. Pada tikus, gen BDNF terletak pada kromosom 11 dan dikendalikan oleh beberapa promotor yang bergantung pada aktivitas dan spesifik jaringan I, II, III, IV; protein pengikat elemen respons cAMP (CREB) dan faktor stimulasi hulu-1/2 (USF-1/2) yang mengatur promotor I dan III, dan faktor transkripsi responsif kalsium (CaRF) yang memediasi transkripsi dengan mengikat promotor III. Semua ekson yang telah didefinisikan pada manusia juga diekspresikan pada tikus dan mencit, kecuali ekson manusia VIIB dan VIII. Struktur BDNF manusia terkait erat dengan BDNF tikus dan mencit. Delapan mRNA berbeda ditranskripsi, dengan transkrip yang mengandung ekson I–III yang diekspresikan terutama di otak dan ekson IV ditemukan di paru-paru dan jantung. Eksperimen hibridisasi *in situ* telah menunjukkan bahwa mRNA BDNF diekspresikan dengan kuat di otak. Kadar ekspresi BDNF rendah selama perkembangan janin, meningkat tajam setelah lahir, dan kemudian menurun pada orang dewasa.⁸

3. Faktor Memengaruhi Produksi

- a. **Usia.** Telah ditemukan bahwa bertambahnya usia dikaitkan dengan volume hipokampus yang lebih kecil, kadar BDNF serum yang semakin menurun, dan fungsi memori yang lebih buruk. Penurunan kadar BDNF yang berkaitan dengan usia sebagian berkontribusi pada penyusutan volumetrik hipokampus yang berkaitan dengan bertambahnya usia. Pada manusia, kadar BDNF serum dan plasma

menurun seiring bertambahnya usia dan studi genetik telah mengidentifikasi polimorfisme nukleotida tunggal pada gen BDNF yang memoderasi penurunan kognitif terkait usia selama periode 10 tahun. Kadar BDNF dikaitkan dengan hilangnya volume hipokampus terkait usia. Konsisten dengan hipotesis ini, ditemukan bahwa bertambahnya usia dikaitkan dengan kadar BDNF yang lebih rendah, dan kadar BDNF yang rendah terkait dengan penurunan volume hipokampus dan peningkatan defisit memori.¹²⁹

- b. Jenis Kelamin.** Perbedaan jenis kelamin terbukti memengaruhi BDNF yang bersirkulasi dengan sirkulasi BDNF yang lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria.¹³⁰ Kadar sirkulasi BDNF yang tinggi dikaitkan dengan gaya hidup sehat dan kadar BDNF yang rendah dikaitkan dengan faktor risiko metabolik dan gangguan makan.¹³¹ Evaluasi terhadap 50 subjek menemukan bahwa, pada awal, kadar BDNF 25% lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan pria ($p = 0,006$).¹³²
- c. Indeks Massa Tubuh.** Beberapa penelitian menyebutkan adanya peran penting faktor neurotropik yang berasal dari otak (BDNF) dalam mengatur nafsu makan dan berat badan. Evaluasi yang dilakukan terhadap 108 individu dewasa sehat rentang usia 21-45 tahun mendapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan signifikan dalam kadar BDNF berdasarkan kelompok IMT yang berbeda $X^2(2) = 24.201, p < 0.001$. Kadar BDNF secara signifikan lebih rendah pada

orang dengan obesitas kelas II dan III dibandingkan dengan orang dengan berat badan normal ($p < 0.05$). Uji korelasi Spearman secara statistik signifikan dengan korelasi negatif antara IMT dan BDNF ($r = -0.478$, ($p < 0.01$)). Terdapat pola hubungan tergantung pada dosis negatif antara kategori IMT dan kadar protein BDNF yang bersirkulasi.¹³³

- d. **Diabetes melitus.** BDNF merupakan faktor neurotropik yang diekspresikan dalam beberapa jaringan, termasuk otak, usus, dan pankreas. Aktivasi BDNF/TrkB/CREB akan menekan glukoneogenesis hepar, menginduksi transduksi sinyal insulin hepar, dan melindungi terhadap hilangnya sel beta pankreas pada kasus diabetes melitus (DM). Penelitian sistematik review dan meta analisis terhadap 28 artikel yang melibatkan 2.734 pasien dengan DM dan 6.004 kontrol mendapatkan hasil bahwa kadar BDNF serum secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan DM dibandingkan dengan kontrol (SMD = -1,00, $p < 0,001$). Kadar BDNF plasma tidak berbeda pada pasien dengan DM dibandingkan dengan kontrol. Saat melakukan analisis subkelompok, kadar BDNF serum lebih rendah di pada pasien dengan T2DM (SMD = -1,26, $P < 0,001$), DM dan depresi (SMD = -1,69, $P < 0,001$), dan pasien dengan retinopati diabetik (DR) dibandingkan dengan kontrol (SMD = -1,03, $P = 0,01$).¹³⁴

- e. **Hipertensi.** Sistem renin-angiotensin (RAS) diketahui berperan penting dalam pengaturan tekanan darah dengan menjaga homeostasis natrium dan air serta tonus simpatis. BDNF dapat mengatur aktivitas RAS yang terlibat dalam perkembangan hipertensi dan sensitisasi hipertensi.¹³⁵ Evaluasi terhadap 181 individu mendapatkan hasil bahwa individu dengan asupan lemak trans tinggi, meskipun memiliki kadar BDNF rendah, memiliki kemungkinan tertinggi untuk mengalami hipertensi.¹³⁶
- f. **Merokok.** Perokok aktif cenderung memiliki kadar plasma BDNF yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang bukan perokok. Peningkatan BDNF ini berkorelasi positif dengan jumlah konsumsi tembakau, yang berarti perokok berat cenderung memiliki kadar BDNF yang lebih tinggi. Penelitian sistematis review dan meta analisis terhadap 23 artikel mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan signifikan antara merokok dan peningkatan kadar BDNF dalam darah (standardized mean difference [SMD] = -0,38, 95 % confidence interval [CI] 0,15 hingga 0,62, p = 0,002). Analisis subkelompok berdasarkan sumber BDNF menunjukkan adanya peningkatan signifikan kadar BDNF yang berasal dari plasma (SMD = 1,02, 95 % CI 0,50 hingga 1,53, p = 0,0001).¹³⁷

4. Mekanisme Aksi

- a. **Neurogenesis.** Salah satu fungsi BDNF *in vivo* yang paling awal diidentifikasi adalah perannya untuk meningkatkan kelangsungan

hidup neuron sensorik perifer selama perkembangan otak. Dilaporkan bahwa pemberian BDNF eksogen mengakibatkan peningkatan panjang dendritik dan kompleksitas neuron piramidal dalam korteks visual yang sedang berkembang dengan cara yang spesifik pada lapisan, yang menunjukkan bahwa BDNF tidak hanya meningkatkan pertumbuhan neuron tetapi juga memodulasi pola tertentu dalam pertumbuhan dendritik. Lebih jauh, penghambatan aktivitas listrik spontan, transmisi sinaptik, atau saluran kalsium tipe-L mencegah peningkatan pertumbuhan dendritik yang ditimbulkan oleh BDNF eksogen, yang menunjukkan bahwa neuron harus cukup aktif untuk merespons tindakan BDNF yang meningkatkan pertumbuhan.⁸

Dalam model trauma sistem saraf pusat, menggunakan sel ganglion retina tikus dewasa (RGC), diamati bahwa injeksi BDNF *in vivo* meningkatkan kelangsungan hidup neuron dengan mengaktifkan jalur TrkB, MAPK, dan PI3K-PKB dan menghambat apoptosis yang diinduksi caspase-3. Neurogenesis di hipotalamus ditingkatkan dengan pemberian BDNF secara terus-menerus selama 12 hari. Pembatasan diet meningkatkan pertumbuhan neuron di hipokampus tikus dewasa, yang menunjukkan bahwa keseimbangan energi merupakan faktor penting yang dapat memodulasi pertumbuhan saraf.⁸

- b. Plastisitas Sinaps.** BDNF terlibat dalam regulasi plastisitas sinaptik yang bergantung pada aktivitas melalui mekanisme pra dan pasca sinaptik. BDNF penting untuk siklus vesikel pra sinaptik, yang bergantung pada aktivasi reseptor NMDA (N-metil D-aspartat) pada neuron neokorteks yang dikultur pada tikus yang tidak memiliki BDNF. Peran parakrin (pembawa pesan *retrograde*) BDNF ini kemudian dikonfirmasi, dan ditunjukkan bahwa pemberian BDNF pada irisan hipokampus memulihkan polimerisasi aktin dan stabilitas LTP (potensiasi jangka panjang) pada tikus. Lebih jauh, kadar BDNF tidak hanya meningkatkan kadar NMDA dan konsentrasi kalsium intraseluler tetapi juga menekan blok Mg^{2+} reseptor NMDA yang mendorong perubahan jangka panjang pada aktivitas sinaptik. Penekanan sekresi TrkB dan BDNF mengurangi induksi LTP. Dengan demikian, BDNF terlibat dalam pengangkutan reseptor NMDA dengan meningkatkan influks kalsium yang menyebabkan pelepasan BDNF pasca-sinaptik yang pada akhirnya meningkatkan siklus vesikel pra-sinaptik, yang meningkatkan LTP dan plastisitas sinaptik.⁸
- c. Sel Endotel.** Neurotrofin meningkatkan angiogenesis dan mengendalikan kelangsungan hidup sel endotel (EC) dan sel otot polos vaskular (VSMC). Dilaporkan bahwa BDNF meningkatkan neovaskularisasi terapeutik melalui reseptor TrkB, sedangkan reseptor afinitas rendah p75 NTR tidak hanya menginduksi

apoptosis sel endotel dan otot polos vaskular, tetapi juga mengganggu angiogenesis. Studi yang dilakukan dalam model *knockout* BDNF murine menunjukkan bahwa NT-3 dan BDNF terlibat dalam pembentukan pembuluh darah jantung dan miokardium. Reseptor TrkB yang diekspresikan pada sel endotel mengaktifkan dua jalur pensinyalan utama, ERK/MAPK dan PI3 kinase/AKT, untuk meningkatkan kelangsungan hidup EC.⁸

5. BDNF pada Stroke

Stroke serebral merupakan salah satu penyebab utama kematian dan morbiditas jangka panjang di seluruh dunia, di mana stroke iskemik serebral (CIS) merupakan penyebab yang paling banyak. Sebuah penelitian menemukan bahwa ekspresi BDNF dan TrkB menurun baik pada sel-sel yang kekurangan glukosa oksigen maupun pada tikus hipokampus yang mengalami operasi oklusi arteri serebral tengah (MCAO).¹³⁸ Lebih jauh lagi, terapi sel punca mesenkimal intra-arterial pasca-stroke memfasilitasi neuroproteksi dan mengatur apoptosis yang dimediasi stres ER melalui jalur pensinyalan BDNF/TrkB.¹³⁹ Selain itu, BDNF juga terlibat dalam depresi pasca-stroke (PSD). Pasien PSD menunjukkan tingkat BDNF serum yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki PSD. Lebih jauh lagi, antidepresan dapat meningkatkan ekspresi BDNF di otak, yang selanjutnya meringankan gejala depresi.¹⁴⁰

Telah dilaporkan bahwa kadar BDNF menurun secara signifikan pada fase akut CIS dan dapat bertindak sebagai faktor prognosis yang buruk untuk status fungsional pasien pada hari ke-90 setelah onset stroke.¹⁴¹ Selain itu, ketika BDNF

eksogen diberikan segera (dalam beberapa jam) setelah CIS, ia dapat bertindak sebagai agen neuroprotektif. BDNF dapat mendorong penonjolan akson dan pembentukan sinapsis. Namun, BDNF tidak dapat menembus sawar darah-otak, sehingga menyebabkan injeksi BDNF perifer tidak efektif.¹⁴²

6. Perubahan Kadar BDNF Seiring Waktu

Perubahan kadar BDNF setelah stroke iskemik akut bersifat dinamis dan dipengaruhi oleh fase penyakit, derajat cedera jaringan, respons inflamasi, serta proses pemulihan neurologis. Pada fase akut, BDNF sering dikaitkan dengan beratnya defisit neurologis awal, sedangkan pada fase subakut hingga kronik BDNF lebih banyak dihubungkan dengan neuroplastisitas, reorganisasi sinaptik, pembelajaran motorik, dan rehabilitasi. Systematic review dan meta-analysis menunjukkan bahwa kadar BDNF serum pada fase akut stroke cenderung lebih rendah dibandingkan kontrol sehat, serta memiliki korelasi negatif dengan skor NIHSS, sehingga pasien dengan defisit neurologis lebih berat cenderung memiliki kadar BDNF yang lebih rendah.¹⁴³

Penurunan BDNF pada fase akut tidak dapat langsung disamakan dengan luas infark, karena hubungan antara BDNF serum dan volume infark belum konsisten. Hal ini menunjukkan bahwa BDNF lebih tepat dipahami sebagai biomarker biologis yang merefleksikan kapasitas neurotropik, respons terhadap cedera, dan potensi neuroplastisitas, bukan sebagai penanda anatomis langsung dari luas lesi otak. Oleh karena itu, interpretasi BDNF perlu mempertimbangkan waktu pengambilan sampel, jenis sampel serum atau plasma, metode pemeriksaan, derajat keparahan stroke, respons inflamasi sistemik, serta parameter klinis seperti NIHSS.

Pada fase subakut dan pemulihan, perubahan BDNF tidak selalu mengikuti pola peningkatan linear. Studi longitudinal tahun 2026 yang menilai mature BDNF, proBDNF, dan MMP-9 pada pasien stroke menunjukkan bahwa mature BDNF dapat menurun selama fase subakut awal menuju tiga bulan pasca-onset, sedangkan proBDNF relatif lebih stabil. Temuan ini menegaskan bahwa dinamika BDNF pascastroke dipengaruhi oleh interaksi antara mekanisme neuroplastisitas, proses proteolitik, cedera neurovaskular, dan pemulihan fungsional, sehingga BDNF tidak dapat diposisikan sebagai prediktor tunggal outcome klinis.¹⁴⁴

Penelitian yang membandingkan kadar BDNF antara individu sehat dan stroke iskemik menunjukkan bahwa kadar BDNF lebih rendah didapatkan pada hari pertama kejadian stroke iskemik (307.87 ± 245.44) dibandingkan kontrol sehat (734.65 ± 417.53). Pada hari ke-14 sejak serangan stroke iskemik, kadar BDNF mengalami peningkatan (470.94 ± 376.17) dibandingkan sebelumnya.¹⁴⁵ Pola ini menunjukkan bahwa perubahan BDNF bersifat temporal dan adaptif, sehingga tidak dapat diinterpretasikan secara linear hanya berdasarkan satu titik waktu pengukuran.

BDNF tetap relevan dalam pemulihan pascastroke karena berperan dalam kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik, dan adaptasi jaringan saraf. Meta-analysis menunjukkan bahwa latihan aerobik intensitas tinggi dapat meningkatkan kadar BDNF sirkulasi pada penyintas stroke, yang mendukung peran BDNF sebagai salah satu mediator biologis dalam rehabilitasi dan neuroplastisitas. Dalam konteks penelitian terapi penurunan suhu, BDNF dapat diposisikan sebagai biomarker neurotropik yang melengkapi NLR sebagai biomarker inflamasi dan

NIHSS sebagai indikator outcome klinis, tetapi hubungan langsung antara hipotermia dan peningkatan BDNF pada stroke iskemik akut masih perlu ditafsirkan secara hati-hati.¹⁴⁶

F. Outcome Klinis

1. Definisi

Outcome klinis pasien stroke umumnya dievaluasi menggunakan *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS), yaitu sistem penilaian yang digunakan untuk menentukan tingkat keparahan stroke akut.¹⁴⁷ Penggunaan NIHSS tidak terbatas pada evaluasi tingkat keparahan saja, namun NIHSS pada kasus stroke akut juga dapat membantu merencanakan penatalaksanaan dan menentukan prognosis pasien di masa mendatang. Setiap klinisi di bidang neurologi, dalam menentukan pencegahan, penilaian penatalaksanaan pada fase akut dan fase pemulihan pasien, memerlukan penilaian tingkat keparahan stroke dimana NIHSS telah menjadi standar emas dalam menentukan tingkat keparahan stroke akut.¹⁴⁸ Kemampuan NIHSS untuk memprediksi kondisi pasien pasca-stroke dapat membantu klinisi memberikan informasi yang akurat kepada pasien sehingga dapat menetapkan tujuan terapi dan perencanaan pemulihan optimal.¹⁴⁷

2. Komponen

NIHSS memiliki 15 item penilaian yang perlu dipertimbangkan untuk menentukan tingkat keparahan stroke akut. Pemeriksaan NIHSS meliputi: 1) Tingkat kesadaran; 2) Gerakan mata; 3) Integritas lapang pandang; 4) Gerakan wajah; 5) Kekuatan otot lengan dan kaki; 6) Sensasi; 7) Koordinasi; 8) Bahasa; 9) Bicara; dan 10) *Neglect*. Skor NIHSS pasien dihitung dengan menambahkan setiap

skor pada item penilaian di lembar NIHSS. Setiap gangguan dinilai berdasarkan skala ordinal yang berkisar antara 0 hingga 2, 0 hingga 3, atau 0 hingga 4. Skor item dijumlahkan menjadi skor total yang berkisar antara 0 hingga 42, dengan skor total yang lebih besar menunjukkan tingkat keparahan stroke yang lebih besar.¹⁴⁷

3. Sensitivitas dan Spesifisitas

NIHSS memiliki derajat reliabilitas sedang hingga tinggi ketika dilakukan oleh staf medis dan non-medis (intra-rater $\kappa = 0,66$ hingga $0,77$; antar-rater $\kappa = 0,69$). Reliabilitas yang sangat tinggi juga telah ditunjukkan ketika dokter menilai berdasarkan video pasien (ICC intra-rater = $0,93$; ICC antar-rater = $0,95$). NIHSS memiliki validitas konkuren sedang ketika dibandingkan dengan data CT dan MRI mengenai ukuran dan volume infark ($r = 0,61$ dan $0,68$). Item-item NIHSS juga telah terbukti cukup mewakili fungsi otak kanan dan otak kiri. Beberapa bukti menunjukkan bahwa NIHSS responsif dalam mendeteksi perubahan yang penting secara klinis dari waktu ke waktu.¹⁴⁷

Evaluasi terhadap 100 pasien dengan stroke iskemik akut mendapatkan bahwa skor NIHSS pada hari ke-1 memiliki hubungan yang signifikan dengan tingkat mortalitas dengan risiko relatif $0,79$ (IK 95% = $0,70$ – $0,89$). Skor NIHSS memiliki sensitivitas $73,7\%$ dan spesifisitas $74,1\%$ dengan nilai *cut off* $15,5$ untuk membedakan luaran stroke iskemik.¹⁴⁹

4. Faktor Memengaruhi

- a. **Usia.** Bertambahnya usia dikaitkan dengan skor NIHSS awal yang lebih tinggi. Usia telah diakui sebagai faktor risiko independen untuk stroke iskemik, dengan prevalensi stroke terbukti meningkat seiring

bertambahnya usia, sebagaimana dilaporkan oleh American Heart Association. Penelitian yang dilakukan oleh Ospel dkk. telah menyoroti adanya dampak peningkatan satu poin pada skor NIHSS kira-kira setara dengan peningkatan usia pasien selama 3 tahun dalam hal pengaruhnya terhadap kemungkinan luaran klinis pasca-stroke. Pasien yang lebih tua sering kali menunjukkan penyakit pembuluh darah kecil serebral yang lebih parah, yang dapat memperburuk luaran klinis stroke dan akibatnya meningkatkan skor NIHSS.¹⁵⁰

- b. Jenis Kelamin.** Pada populasi kontrol yang tidak mendapatkan penanganan, pasien stroke iskemik perempuan menunjukkan luaran fungsional yang lebih buruk dibandingkan laki-laki. Beberapa penelitian telah mengonfirmasi bahwa perempuan mengalami tingkat keparahan stroke yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa perempuan umumnya hidup lebih lama dan risiko stroke meningkat seiring bertambahnya usia. Selain itu, perempuan menunjukkan gangguan neurologis yang lebih parah setelah stroke dan lebih kecil kemungkinannya untuk menerima terapi stroke akut serta memiliki luaran fungsional yang lebih buruk setelah rawat inap.¹⁵¹
- c. Diabetes melitus.** Meta-analisis terhadap 13 artikel *case-control* yang melibatkan 3.249 pasien iskemik stroke disertai DM dan 8.463 pasien stroke iskemik tanpa DM mendapatkan hasil bahwa terdapat

perbedaan signifikan kadar glukosa darah 48 jam pasca stroke antara pasien DM dengan komplikasi stroke iskemik dan pasien stroke iskemik tanpa DM (standard mean difference [SMD] =1,27, 95% confidence interval [CI] =0,02–2,51, P = 0,047); Namun, efektivitas, mortalitas, dan skor National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) pada pasien DM dengan komplikasi stroke iskemik, dan pasien dengan stroke iskemik tidak memiliki perbedaan signifikan (efektivitas: rasio risiko [RR] = 0,88, 95% CI = 0,75–1,03, P = 0,121; mortalitas: RR = 1,29, 95% CI = 0,97–1,71, P = 0,081; skor NIHSS: SMD = -0,14, 95% CI = -1,56-1,28, P = 0,849).¹⁵²

- d. Lokasi Lesi.** Sistem penilaian NIHSS dapat menunjukkan hasil bias terhadap defisit yang disebabkan oleh lesi pada sirkulasi anterior, seperti fungsi motorik dan tanda-tanda kortikal. Sebaliknya, defisit sirkulasi posterior, yang ditandai dengan kelainan saraf kranial dan ataksia, umumnya memiliki skor NIHSS yang lebih sedikit atau bahkan mungkin tidak dinilai karena koeksistensi defisit motorik. Pengamatan dari uji coba TOAST lebih lanjut menyoroti disparitas sistem NIHSS dalam evaluasi skor antara pasien yang mengalami stroke sirkulasi anterior atau posterior. Median NIHSS awal adalah 3 (rentang interkuartil [IQR] 1–6) pada stroke sirkulasi anterior, sementara itu sedikit lebih rendah yaitu 2,5 (IQR 1–5) pada stroke sirkulasi posterior. Oxfordshire Community Stroke Project juga menunjukkan skor NIHSS median yang lebih tinggi yang diberikan

untuk stroke sirkulasi anterior dibandingkan dengan stroke sirkulasi posterior (skor NIHSS 16 vs. 10). Studi lain yang melibatkan 1569 pasien stroke iskemik mengungkapkan bahwa skor median NIHSS saat masuk secara konsisten lebih rendah sebesar 5 poin pada pasien stroke sirkulasi posterior dibandingkan dengan pasien stroke sirkulasi anterior. Lebih dari 75% individu yang didiagnosis stroke sirkulasi posterior memiliki skor NIHSS awal berkisar antara 0 hingga 5. Nilai *cut off* untuk mencapai sensitivitas >80% terhadap luaran buruk adalah >4 pada stroke sirkulasi anterior dan >2 pada stroke sirkulasi posterior.¹⁵³

- e. **Lesi Hemisfer.** Banyak penelitian secara konsisten menunjukkan bahwa stroke hemisfer kanan sering kali muncul lebih jarang. Dalam uji coba NINDS, CLASS-1, registrasi Beth Israel Deaconess Medical Centre, dan registrasi rt-PA dari rumah sakit Helsinki University Central, rasio infark sisi kiri:kanan saat presentasi berkisar antara 1,08 hingga 1,2. Presentasi yang *delay* disebabkan oleh gangguan persepsi hemibody kiri (*hemineglect*), yang mengakibatkan penurunan kesadaran terhadap stroke. Temuan dari studi Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) juga mengungkapkan lesi iskemik yang secara klinis jarang diamati pada stroke sisi kanan. Kedua, perbedaan antara poin yang diberikan oleh NIHSS untuk fungsi bahasa (hingga 7 poin) versus *neglect* (hingga 2 poin) menambah risiko bias. Oleh karena itu, pasien dengan stroke

sisi kanan memiliki kemungkinan 45% lebih kecil untuk mengalami trombolisis dibandingkan dengan pasien stroke sisi kiri.¹⁵³

- f. Luas Lesi.** Ukuran lesi secara nyata mampu memprediksi skor NIHSS pada fase stroke akut. Ukuran lesi menjadi faktor risiko pada 48% varians skor NIHSS ($R^2 = 0,48$, R^2 tervalidasi silang = 0,49). Konektivitas fungsional saja kurang mampu menjadi prediktif skor NIHSS, tetapi peningkatan kinerja model dapat terjadi ketika dikombinasikan dengan ukuran lesi (mencapai $R^2 = 0,71$, R^2 tervalidasi silang = 0,73). Dalam kondisi klinis, penentuan lokasi lesi dan kuantifikasi ukuran lesi memungkinkan penilaian awal derajat kerusakan otak.¹⁵⁴
- g. Suhu Tubuh.** Penelitian skala besar terhadap 7.177 pasien dengan stroke iskemik akut dengan onset <24 jam mendapatkan hasil bahwa suhu tubuh rata-rata secara signifikan berhubungan dengan perbaikan neurologis yang lebih sulit dari Q2 (rasio odds [interval kepercayaan 95%], 0,77 [0,65–0,99] vs. Q1) hingga Q5 (0,33 [0,28–0,40], $p < 0,001$) bahkan setelah disesuaikan dengan faktor pengganggu potensial, termasuk tingkat keparahan neurologis awal, kadar protein C-reaktif, dan infeksi akut pasca-stroke. Risiko luaran fungsional buruk meningkat secara linear dari Q2 (1,36 [1,03–1,79]) hingga Q5 (6,44 [5,19–8,96], $p < 0,001$) berdasarkan analisis multivariat. Risiko luaran fungsional buruk lebih tinggi pada pasien dengan peningkatan suhu tubuh dini pada hari ke-1–3 dan dengan

durasi yang lebih lama dengan suhu tubuh $>37,0^{\circ}\text{C}$ berdasarkan analisis multivariat.⁴³

- h. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF).** Penelitian sistematis review dan meta-analisis mendapatkan bahwa terdapat korelasi negatif yang signifikan secara statistik antara kadar NIHSS dan BDNF selama fase stroke akut (COR: -0,3013, 95%CI: (-0,4725; -0,1082), $z = -3,01$, $p = 0,0026$). Kadar BDNF secara signifikan juga lebih rendah pada pasien stroke dibandingkan dengan individu sehat. Pada stroke akut, kadar BDNF yang rendah telah berkorelasi dengan skor yang lebih buruk pada skala NIHSS, volume infark yang lebih besar, dan luaran fungsional jangka panjang yang buruk.¹⁴³

G. Hubungan Terapi Hipotermia dengan Kecepatan Penurunan Suhu, NLR, BDNF, dan *Outcome* Klinis

1. Hubungan Terapi Hipotermia dengan Kecepatan Penurunan Suhu

Kecepatan penurunan suhu merupakan parameter penting dalam terapi hipotermia karena menggambarkan kemampuan suatu metode pendinginan untuk menurunkan suhu tubuh menuju target terapi dalam periode waktu tertentu. Pada stroke iskemik akut, kontrol suhu menjadi relevan karena suhu tubuh yang lebih tinggi pada fase awal pascastroke berhubungan dengan luaran klinis yang lebih buruk, sehingga pengendalian suhu dipandang sebagai salah satu pendekatan suportif untuk membatasi beban metabolik dan cedera sekunder pada jaringan iskemik.⁴³

Secara biologis, penurunan suhu tubuh berpotensi menurunkan kebutuhan metabolik otak, menghambat eksitotoksisitas, mengurangi stres oksidatif, menekan respons inflamasi, dan membantu mempertahankan integritas sawar darah otak. Efek tersebut menjadi dasar penggunaan terapi hipotermia atau *targeted temperature management* pada stroke iskemik akut, meskipun target suhu, waktu inisiasi, durasi pendinginan, dan metode yang digunakan masih bervariasi antar studi.^{5,45}

Kecepatan penurunan suhu dipengaruhi oleh suhu awal pasien, target suhu, luas kontak alat dengan permukaan tubuh, efisiensi perpindahan panas, suhu media pendingin, durasi intervensi, serta respons fisiologis pasien seperti menggigil, vasokonstriksi perifer, massa tubuh, dan stabilitas hemodinamik. Pendinginan permukaan seperti selimut pendingin lebih mudah diterapkan dan relatif noninvasif, tetapi penurunan suhu dapat lebih lambat dibandingkan metode endovaskular atau selektif karena bergantung pada perpindahan panas melalui kulit dan respons vasomotor perifer.^{5,45}

Dalam konteks penelitian ini, kecepatan penurunan suhu digunakan sebagai indikator performa langsung untuk membandingkan selimut penurun suhu aksila inovasi dengan BLANKETROL. Parameter ini tidak hanya menunjukkan apakah suhu aksila dapat diturunkan, tetapi juga menilai seberapa cepat respons pendinginan tercapai dalam periode observasi yang sama. Namun, interpretasi kecepatan penurunan suhu tetap perlu dikaitkan dengan keamanan terapi, karena hipotermia dapat disertai menggigil, gangguan hemodinamik, gangguan elektrolit,

dan risiko infeksi atau pneumonia, terutama bila pendinginan berlangsung lama atau tidak terkontrol secara optimal.¹²⁵

2. Hubungan Terapi Hipotermia dengan NLR

Terapi hipotermia berpotensi memengaruhi NLR melalui modulasi respons inflamasi pascastroke. Setelah stroke iskemik akut, aktivasi mikroglia, astrosit, endotel, dan sel imun perifer dapat memicu pelepasan sitokin proinflamasi, gangguan sawar darah otak, serta rekrutmen leukosit ke jaringan iskemik. Hipotermia dilaporkan memiliki efek antiinflamasi melalui penekanan respons inflamasi pascastroke, termasuk modulasi aktivasi mikroglia, penurunan mediator inflamasi, dan perlindungan terhadap disfungsi sawar darah otak.⁴⁴

Secara teoritis, efek antiinflamasi tersebut dapat berkaitan dengan perubahan NLR karena NLR merepresentasikan keseimbangan antara aktivasi neutrofilik dan komponen limfositik. Jika terapi hipotermia menurunkan aktivasi inflamasi, infiltrasi leukosit, atau kerusakan neurovaskular, maka dominasi respons neutrofilik yang tercermin dalam NLR berpotensi berkurang. Namun, hubungan ini harus ditafsirkan hati-hati karena sebagian besar bukti hipotermia pada stroke lebih banyak menilai sitokin, mikroglia, BBB, dan luaran klinis, bukan NLR sebagai luaran utama.^{44,124}

NLR tetap relevan sebagai biomarker pendamping karena peningkatan NLR pada stroke iskemik akut berhubungan dengan luaran fungsional buruk, mortalitas, perdarahan intraserebral simptomatik, dan komplikasi setelah terapi reperfusi. Meta-analisis menunjukkan bahwa NLR awal maupun NLR tertunda setelah reperfusi berkaitan dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut,

sehingga perubahan NLR dapat mencerminkan dinamika inflamasi sistemik selama fase akut.⁹²

Interpretasi NLR setelah terapi hipotermia juga perlu mempertimbangkan faktor perancu. Hipotermia dapat disertai efek samping seperti menggigil, gangguan hemodinamik, gangguan elektrolit, serta peningkatan risiko infeksi atau pneumonia pada kondisi tertentu; komplikasi infeksi dapat menaikkan NLR dan mengaburkan interpretasi efek antiinflamasi terapi penurunan suhu. Meta-analisis hipotermia yang dikombinasikan dengan trombolisis atau trombektomi menunjukkan potensi peningkatan luaran fungsional baik, tetapi tidak menurunkan mortalitas secara bermakna dan pada beberapa subkelompok berkaitan dengan peningkatan komplikasi total serta pneumonia.¹²⁵

Dengan demikian, hubungan terapi hipotermia dengan NLR lebih tepat dipahami sebagai hubungan biologis yang rasional, tetapi belum dapat dianggap sebagai hubungan kausal yang pasti. Dalam penelitian ini, NLR dapat digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik tambahan untuk menilai respons biologis setelah terapi penurunan suhu, tetapi interpretasinya harus dikaitkan dengan waktu pengambilan sampel, derajat stroke awal, infeksi, terapi reperfusi, suhu aksila, serta outcome klinis berdasarkan NIHSS.

3. Hubungan Terapi Hipotermia dengan BDNF

Terapi hipotermia berpotensi memengaruhi BDNF secara tidak langsung melalui penurunan beban metabolik, eksitotoksisitas, stres oksidatif, apoptosis, dan neuroinflamasi pada jaringan otak iskemik. BDNF sendiri merupakan faktor neurotropik yang berperan dalam kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik,

dan pemulihan jaringan saraf, sehingga perubahan BDNF setelah stroke dapat mencerminkan respons biologis terhadap cedera dan kapasitas neuroplastisitas. Pada fase akut stroke, kadar BDNF serum dilaporkan lebih rendah pada pasien stroke dibandingkan kontrol sehat dan berkorelasi negatif dengan derajat keparahan stroke berdasarkan NIHSS.^{45,143}

Secara mekanistik, hipotermia diduga dapat menciptakan lingkungan yang lebih mendukung preservasi neuron dan proses pemulihan melalui stabilisasi metabolisme energi, penekanan inflamasi, perlindungan sawar darah otak, dan pengurangan cedera iskemia-reperfusi. Ulasan terbaru mengenai *targeted temperature management* pada stroke iskemik akut menjelaskan bahwa hipotermia dapat memengaruhi jalur antiapoptosis, antiinflamasi, antioksidan, serta perbaikan neural; beberapa bukti eksperimental juga menunjukkan bahwa hipotermia dapat meningkatkan ekspresi BDNF dan NGF, yang kemudian berhubungan dengan aktivasi jalur PI3K/Akt, MAPK/ERK, dan PLC γ .¹⁵⁵

Meskipun demikian, hubungan langsung antara terapi hipotermia dan peningkatan BDNF pada pasien stroke iskemik akut belum dapat disimpulkan secara kuat. Sebagian besar bukti mengenai efek hipotermia terhadap BDNF masih berasal dari studi eksperimental atau kajian mekanistik, sedangkan studi klinis pada stroke iskemik akut lebih banyak menilai keamanan, pencapaian suhu target, luaran neurologis, dan komplikasi dibandingkan perubahan BDNF sebagai luaran utama. Oleh karena itu, BDNF dalam konteks terapi hipotermia lebih tepat diposisikan sebagai biomarker neurotropik yang mungkin mencerminkan arah respons biologis, bukan sebagai bukti tunggal keberhasilan neuroproteksi.¹⁵⁵

Interpretasi BDNF juga perlu mempertimbangkan bahwa kadar BDNF perifer tidak sepenuhnya identik dengan BDNF sentral. BDNF serum dapat dipengaruhi oleh trombosit, jenis sampel, waktu pengambilan darah, metode pemeriksaan, fase stroke, aktivitas rehabilitasi, derajat inflamasi, dan kondisi klinis pasien. Studi klinis menunjukkan bahwa kadar BDNF serum yang lebih tinggi berkaitan dengan penurunan risiko prognosis buruk setelah stroke iskemik, sedangkan intervensi rehabilitatif seperti latihan aerobik intensitas tinggi dapat meningkatkan BDNF sirkulasi pada penyintas stroke; namun, hubungan tersebut tetap perlu ditafsirkan bersama parameter klinis dan fase pemulihan pasien.^{146,156}

Dengan demikian, terapi hipotermia berpotensi berhubungan dengan BDNF melalui pengurangan cedera sekunder dan pembentukan lingkungan biologis yang lebih mendukung neuroplastisitas. Dalam penelitian ini, perubahan BDNF dapat digunakan sebagai parameter pendamping untuk menilai respons neurotropik setelah terapi penurunan suhu, tetapi interpretasinya harus dikaitkan dengan waktu pengambilan sampel, derajat stroke awal, respons inflamasi, perubahan NLR, kecepatan penurunan suhu, dan outcome klinis berdasarkan NIHSS.

4. Hubungan NLR dan BDNF dengan Outcome Klinis

NLR dan BDNF merepresentasikan dua sisi respons biologis yang berbeda pada stroke iskemik akut. NLR mencerminkan dominasi respons inflamasi sistemik, terutama melalui peningkatan neutrofil dan penurunan relatif limfosit, sedangkan BDNF mencerminkan kapasitas neurotropik yang berkaitan dengan kelangsungan hidup neuron, plastisitas sinaptik, dan pemulihan neurologis. Oleh

karena itu, hubungan kedua biomarker ini dengan outcome klinis perlu dipahami sebagai hubungan komplementer antara beban inflamasi dan kapasitas pemulihan jaringan saraf.

NLR yang lebih tinggi berkaitan dengan luaran klinis yang lebih buruk pada stroke iskemik akut, terutama pada pasien yang menjalani terapi reperfusi. Meta-analisis menunjukkan bahwa NLR saat admisi dan NLR pascaterapi berhubungan dengan luaran fungsional buruk tiga bulan, perdarahan intraserebral simptomatik, dan mortalitas tiga bulan, dengan NLR pascaterapi memiliki daya prediksi yang lebih baik dibandingkan NLR admisi.⁹²

Hubungan NLR dengan outcome klinis dapat dijelaskan melalui peran inflamasi dalam memperberat cedera neurovaskular, gangguan sawar darah otak, edema, cedera reperfusi, dan komplikasi pascastroke. Namun, NLR tetap bersifat nonspesifik dan dapat dipengaruhi oleh infeksi, usia, komorbiditas, waktu pengambilan darah, serta terapi yang diterima pasien, sehingga NLR lebih tepat digunakan sebagai biomarker tambahan bersama NIHSS, pencitraan, dan parameter klinis lain.¹¹¹

Sebaliknya, kadar BDNF yang lebih tinggi cenderung berkaitan dengan prognosis yang lebih baik setelah stroke iskemik. Systematic review dan meta-analisis menunjukkan bahwa kadar BDNF serum pada fase akut stroke lebih rendah dibandingkan kontrol sehat dan berkorelasi negatif dengan skor NIHSS, sehingga pasien dengan defisit neurologis lebih berat cenderung memiliki kadar BDNF yang lebih rendah.¹⁴³ Studi kohort tahun 2023 juga melaporkan bahwa kadar BDNF

serum yang lebih tinggi berhubungan dengan penurunan risiko adverse outcome setelah stroke iskemik.¹⁵⁶

Dengan demikian, NLR dan BDNF dapat diposisikan sebagai biomarker pendamping untuk memahami outcome klinis pada stroke iskemik akut. NLR yang tinggi dapat menggambarkan beban inflamasi yang lebih besar, sedangkan BDNF yang lebih rendah dapat mencerminkan kapasitas neuroplastisitas atau respons neurotropik yang lebih rendah. Dalam penelitian ini, kombinasi NLR, BDNF, kecepatan penurunan suhu, dan NIHSS dapat digunakan untuk menilai apakah terapi penurunan suhu berkaitan dengan perubahan inflamasi sistemik, respons neurotropik, dan perbaikan klinis, tetapi hubungan tersebut tetap harus ditafsirkan sebagai asosiasi biologis-klinis dan bukan bukti kausal tunggal.

5. Model Integratif Terapi Hipotermia, Respons Biomarker, dan Outcome Klinis pada Stroke Iskemik Akut

Model integratif hubungan terapi hipotermia, respons biomarker, dan outcome klinis pada stroke iskemik akut dapat dipahami melalui rangkaian mekanisme yang saling berkaitan. Stroke iskemik akut menyebabkan hipoperfusi serebral, kegagalan energi, eksitotoksisitas, stres oksidatif, gangguan sawar darah otak, dan neuroinflamasi; peningkatan suhu tubuh pada fase awal pascastroke dapat memperberat proses tersebut dan berhubungan dengan outcome fungsional yang kurang baik.⁴³

Terapi hipotermia atau *targeted temperature management* berpotensi memodulasi kaskade cedera tersebut melalui penurunan kebutuhan metabolik otak, pengurangan edema, penekanan jalur cedera seluler, dan modulasi inflamasi pascastroke. Dalam kerangka ini, kecepatan penurunan suhu menjadi indikator

performa intervensi, karena respons pendinginan yang lebih cepat secara teoritis dapat mempercepat pengendalian beban metabolik dan inflamasi pada fase akut, meskipun dampak klinisnya tetap bergantung pada target suhu, durasi, waktu inisiasi, metode pendinginan, dan keamanan terapi.⁴⁵

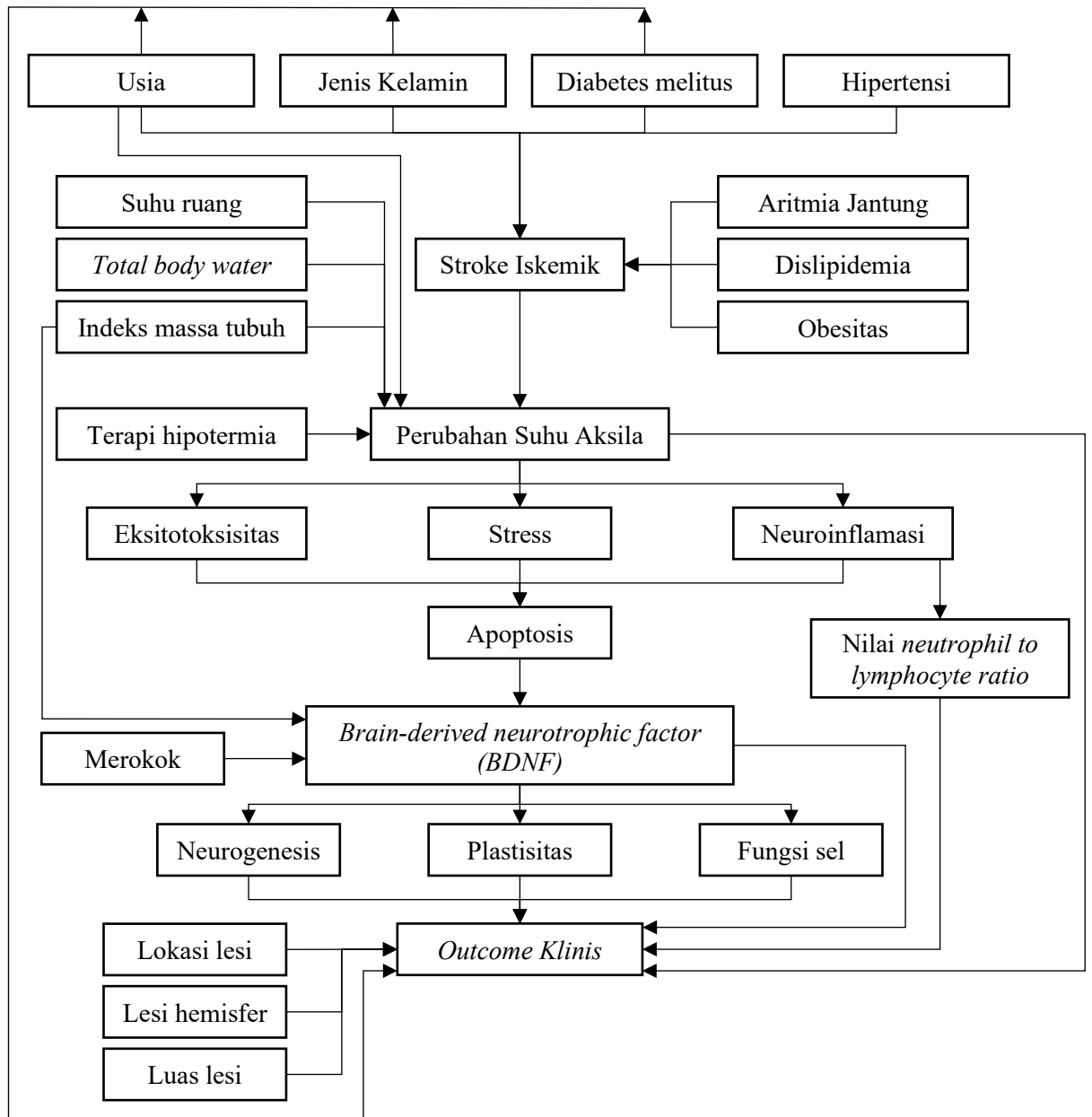
NLR dapat ditempatkan sebagai biomarker inflamasi sistemik dalam model ini. Jika terapi penurunan suhu mampu menekan aktivasi inflamasi, infiltrasi leukosit, dan kerusakan neurovaskular, maka perubahan NLR dapat mencerminkan arah respons inflamasi perifer setelah intervensi. Namun, NLR tetap bersifat nonspesifik dan dipengaruhi oleh infeksi, stres akut, terapi reperfusi, komorbiditas, serta waktu pengambilan sampel; karena itu, perubahan NLR tidak boleh ditafsirkan sebagai bukti tunggal efek antiinflamasi terapi hipotermia.^{92,93}

BDNF dapat ditempatkan sebagai biomarker neurotropik yang merefleksikan kapasitas adaptasi dan neuroplastisitas pascastroke. Kadar BDNF serum pada fase akut stroke dilaporkan lebih rendah dibandingkan kontrol sehat dan berkorelasi negatif dengan NIHSS, sedangkan kadar BDNF yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko prognosis buruk yang lebih rendah setelah stroke iskemik. Dengan demikian, BDNF dapat melengkapi NLR dalam menggambarkan dua dimensi biologis yang berbeda, yaitu inflamasi sistemik dan kapasitas neurotropik, meskipun kadar BDNF perifer tetap dipengaruhi jenis sampel, waktu pemeriksaan, trombosit, fase stroke, dan proses rehabilitasi.^{143,157}

Dengan demikian, model integratif penelitian ini dapat diringkas sebagai berikut: terapi penurunan suhu menargetkan pengendalian hipertermia dan penurunan beban cedera sekunder; kecepatan penurunan suhu menggambarkan

performa intervensi; NLR menggambarkan respons inflamasi sistemik; BDNF menggambarkan respons neurotropik dan neuroplastisitas; sedangkan NIHSS menggambarkan outcome klinis neurologis. Hubungan antarvariabel tersebut perlu ditafsirkan sebagai asosiasi biologis-klinis yang saling melengkapi, bukan sebagai hubungan kausal linear, karena outcome stroke iskemik akut juga dipengaruhi oleh derajat stroke awal, lokasi dan luas infark, reperfusi, komorbiditas, infeksi, serta komplikasi selama perawatan.

H. Kerangka Teori



Gambar 10. Kerangka teori

Terapi Hipotermia : selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan penggunaan selimut penurun suhu aksila standar.

Kerangka teori menggambarkan hubungan antara berbagai faktor yang memengaruhi *outcome* klinis pada pasien stroke iskemik. Faktor risiko utama

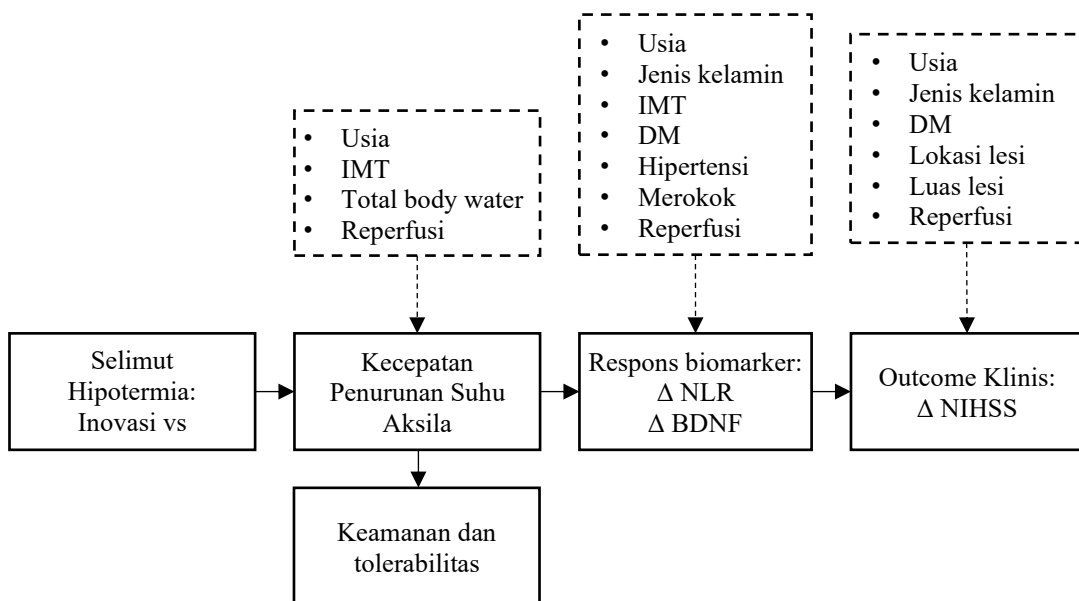
seperti usia, jenis kelamin, diabetes melitus, hipertensi, aritmia jantung, dislipidemia, dan obesitas berperan penting dalam terjadinya stroke iskemik. Kondisi tersebut dapat memicu perubahan fisiologis yang menyebabkan gangguan aliran darah otak, sehingga menimbulkan kerusakan jaringan saraf. Selain itu, faktor lingkungan seperti suhu ruang juga dapat memengaruhi regulasi suhu pasien, yang pada akhirnya berdampak terhadap perjalanan penyakit.

Pada penatalaksanaan stroke iskemik, terapi hipotermia memiliki peran potensial dalam menurunkan suhu aksila untuk mengurangi kerusakan jaringan otak. Penurunan suhu aksila dapat menghambat proses eksitotoksik, stres oksidatif, dan neuroinflamasi, yang pada kondisi normal berujung pada apoptosis atau kematian sel saraf. Pengendalian suhu melalui terapi hipotermia diharapkan dapat meminimalkan cedera neuron dan memperbaiki fungsi otak pascastroke. Dalam penelitian ini, suhu ruang akan dikendalikan *by method*, sehingga faktor eksternal terhadap suhu pasien dapat diminimalkan.

Proses apoptosis yang terhambat akan mempertahankan kadar *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), suatu protein penting dalam neuroproteksi dan pemulihan neuron. BDNF berperan dalam mendukung neurogenesis, plastisitas sinaptik, dan fungsi sel saraf, yang secara keseluruhan berkontribusi terhadap perbaikan jaringan otak. Peningkatan plastisitas dan fungsi sel diharapkan mampu memulihkan neurologis menjadi lebih baik, yang pada akhirnya ditunjukkan oleh *outcome* klinis pasien. Faktor perilaku seperti kebiasaan merokok juga berpengaruh terhadap kadar BDNF dan efektivitas proses neuroregeneratif.

Outcome klinis yang diukur melalui skor NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) mencerminkan derajat keparahan defisit neurologis. Namun, hasil akhir tidak hanya dipengaruhi oleh terapi dan respon biologis, tetapi juga oleh faktor anatomis seperti lokasi lesi, dan luas lesi. Variabel lain seperti usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, *total body water*, diabetes melitus, hipertensi, merokok, lokasi lesi, dan luas lesi akan dikendalikan secara statistik agar efek utama dari perubahan suhu aksila dan terapi hipotermia terhadap *outcome* klinis dapat dievaluasi secara lebih akurat.

I. Kerangka Konsep



Gambar 11. Kerangka konsep

Terapi Hipotermia : selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan penggunaan selimut penurun suhu aksila standar.

Kerangka konsep penelitian menempatkan jenis selimut penurun suhu aksila sebagai variabel bebas dan kecepatan penurunan suhu aksila sebagai *outcome*

utama. Perubahan NLR, BDNF, NIHSS, serta aspek keamanan dan tolerabilitas diposisikan sebagai *outcome* sekunder eksploratif yang dapat berubah selama fase akut stroke. Hubungan antarvariabel dalam kerangka konsep tidak ditafsirkan sebagai hubungan kausal linear yang definitif, karena respons biomarker dan *outcome* klinis juga dapat dipengaruhi oleh onset stroke, derajat keparahan awal, reperfusi, luas lesi, komorbiditas, infeksi, dan kondisi sistemik selama perawatan.

J. Hipotesis

1. Hipotesis Mayor

Tidak terdapat perbedaan signifikan kecepatan penurunan suhu aksila, nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, dan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* pasien stroke iskemik akut antara penggunaan selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan penggunaan BLANKETROL.

2. Hipotesis Minor

1. Tidak terdapat perbedaan kecepatan penurunan suhu aksila sebagai *outcome* utama pasien stroke iskemik akut antara penggunaan selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan BLANKETROL sebagai *outcome* utama penelitian.
2. Tidak terdapat perbedaan perubahan nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio* sebagai *outcome* sekunder antara sebelum dan sesudah terapi hipotermia pada kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi dan kelompok BLANKETROL.

3. Tidak terdapat perbedaan perubahan kadar *brain-derived neurotrophic factor* sebagai *outcome* sekunder antara sebelum dan sesudah terapi hipotermia pada kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi dan kelompok BLANKETROL.
4. Tidak terdapat perbedaan perubahan *outcome* klinis berdasarkan skor National Institutes of Health Stroke Scale sebagai *outcome* sekunder antara sebelum dan sesudah terapi hipotermia pada kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi dan kelompok BLANKETROL.
5. Tidak terdapat pengaruh variabel perancu secara sendiri atau bersama-sama terhadap kecepatan penurunan suhu aksila, nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, dan *outcome* klinis pasien stroke iskemik akut.
6. Terdapat aspek keamanan dan tolerabilitas sebagai *outcome* sekunder penggunaan selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan BLANKETROL selama terapi hipotermia.

BAB III METODE PENELITIAN

A. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian adalah ilmu neurologi

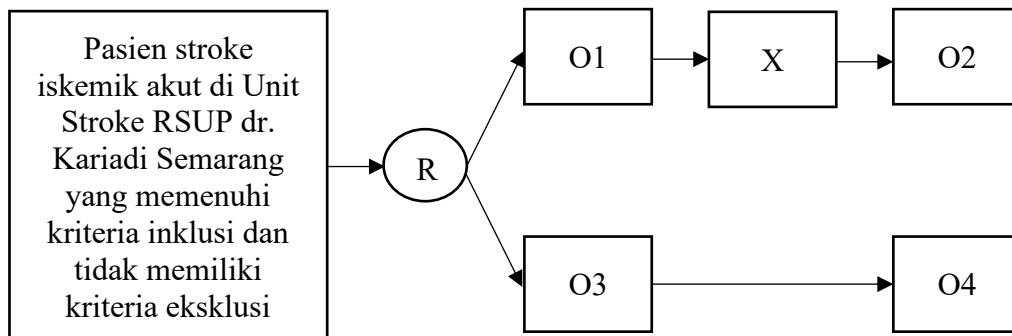
B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Unit Stroke RSUP dr. Kariadi Semarang. Pengambilan data dilakukan pada Desember 2025 sampai Mei 2026, sedangkan keseluruhan proses penyusunan, pelaksanaan, analisis data, dan seminar hasil berlangsung selama Desember 2025 sampai Mei 2026.

C. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan *randomized controlled trial* yang diposisikan sebagai studi eksploratif pada sampel terbatas. Desain acak terkontrol digunakan untuk membandingkan performa awal selimut penurun suhu aksila inovasi dengan BLANKETROL, terutama berdasarkan *outcome* utama berupa kecepatan penurunan suhu aksila. Analisis terhadap NLR, BDNF, dan NIHSS dilakukan sebagai *outcome* sekunder eksploratif, sehingga hasilnya ditafsirkan sebagai temuan awal dan bukan sebagai dasar untuk menarik kesimpulan kausal yang definitif.¹⁵⁸

Blinding dilakukan terhadap pasien melalui penggunaan selimut dengan bentuk dan ukuran yang dibuat serupa, serta terhadap pemeriksa NIHSS melalui pemeriksa independen yang tidak mengetahui alokasi kelompok subjek. Operator atau tenaga kesehatan yang memasang alat tidak dapat dibuktikan sepenuhnya karena perbedaan karakteristik teknis alat.



Gambar 12. Bagan Rancangan Penelitian¹⁵⁸

Keterangan:

R = randomisasi

X : intervensi terapi hipotermia disertai evaluasi kecepatan penurunan suhu aksila

O1 : suhu aksila awal, nilai neutrophil-to-lymphocyte ratio awal, kadar brain-derived neurotrophic factor awal, dan skor NIHSS awal kelompok selimut inovasi.

O2 : suhu aksila akhir, nilai neutrophil-to-lymphocyte ratio akhir, kadar brain-derived neurotrophic factor akhir, dan skor NIHSS akhir kelompok selimut inovasi.

O3 : suhu aksila awal, nilai neutrophil-to-lymphocyte ratio awal, kadar brain-derived neurotrophic factor awal, dan skor NIHSS awal kelompok BLANKETROL.

O4 : suhu aksila akhir, nilai neutrophil-to-lymphocyte ratio akhir, kadar brain-derived neurotrophic factor akhir, dan skor NIHSS akhir kelompok BLANKETROL.

D. Populasi dan Subjek

1. Populasi Target

Populasi target penelitian adalah pasien stroke iskemik akut.

2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian adalah pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP dr. Kariadi Semarang.

3. Subjek

Subjek penelitian adalah pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi.

4. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi penelitian adalah:

1. usia pasien >18 tahun
2. terdiagnosis stroke iskemik akut
3. pasien/wali pasien bersedia memberikan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian
4. menjalani rawat inap pada suhu ruang yang terkontrol pada 20°C
5. skor NIHSS awal ≥ 5
6. onset stroke < 72 jam

5. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian adalah:

1. Pasien dengan demam sebelum intervensi, yaitu suhu aksila $>37,5^{\circ}\text{C}$.

2. Terdapat riwayat kejang, tumor/keganasan, atau riwayat stroke sebelumnya dengan defisit neurologis residual berat yang dapat mengganggu penilaian NIHSS awal maupun interpretasi outcome klinis.
3. Pasien telah mendapatkan antipiretik atau terapi lain yang dapat memengaruhi suhu aksila secara rutin sebelum pengukuran suhu awal atau sebelum intervensi, seperti parasetamol, ibuprofen, metamizol, atau bromokriptin.
4. Pasien dengan gangguan regulasi suhu aksila, seperti hipertiroid, hipotiroid, atau gangguan imunitas.
5. Pasien dengan kadar CRP >10 mg/dL

6. Kriteria *Dropout*

1. Pasien dipindahkan dari ruang Unit Stroke sebelum periode intervensi selesai.
2. Pasien meninggal dunia selama periode intervensi
3. Pemberian terapi hipotermia tidak adekuat. Kriteria tidak adekuat meliputi:
 - a. Inisiasi terapi hipotermia tidak dapat dilakukan sesuai protokol penelitian
 - b. Kegagalan mencapai atau mempertahankan target suhu aksila 35°C secara adekuat selama periode intervensi.
 - c. Durasi tidak adekuat, yaitu pendinginan tidak dapat dipertahankan selama 24 jam sesuai protokol penelitian.

- d. *Rewarming* yang tidak adekuat, yaitu pemanasan ulang dilakukan terlalu cepat, yang dapat menyebabkan hipertensi intrakranial berulang atau komplikasi lainnya.
- e. Intervensi tidak dapat dilanjutkan atau tidak dapat dipertahankan sesuai protokol karena pasien tidak toleran terhadap paparan dingin, menggigil yang tidak terkontrol meskipun telah dilakukan penatalaksanaan, ketidaknyamanan berat, kontrol suhu yang tidak stabil, atau ketidakstabilan hemodinamik selama terapi.

7. Cara Sampling

Subjek penelitian didapatkan dengan metode *consecutive sampling* dilanjutkan *simple random sampling*. Randomisasi dilakukan menggunakan daftar alokasi acak sederhana yang disusun sebelum rekrutmen subjek. Daftar randomisasi dibuat oleh peneliti yang tidak terlibat langsung dalam penilaian *outcome* klinis. Alokasi kelompok dimasukkan ke dalam amplop tertutup, tidak tembus pandang, bernomor urut berurutan, dan dibuka setelah subjek memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta telah memberikan persetujuan penelitian. Alokasi kelompok tidak diketahui sebelum proses skrining dan persetujuan subjek selesai.

Seluruh pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi akan dijadikan sebagai subjek penelitian. Calon subjek penelitian dilakukan randomisasi sederhana untuk mengalokasikan subjek ke dalam kelompok intervensi atau kelompok kontrol.

8. Besar Subjek

Besar subjek pada penelitian ini dihitung berdasarkan estimasi perbedaan kecepatan penurunan suhu aksila sebagai *outcome* utama. Jumlah subjek per kelompok terutama ditujukan untuk mengevaluasi performa pendinginan alat. Analisis terhadap biomarker NLR, BDNF, dan *outcome* klinis NIHSS bersifat sekunder eksploratif.¹⁵⁹

$$n = \frac{\sigma^2(Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan:

Z α : signifikansi klinis 95% = 1.96

Z β : power 80% = 0.84

μ_1 : rerata kecepatan penurunan suhu pada kelompok metode hipotermia pabrik = 233.4 menit¹²

μ_2 : rerata kecepatan penurunan suhu pada kelompok metode hipotermia inovasi = 134.2 menit¹²

σ : standar deviasi kecepatan penurunan suhu = 150 menit

$$n = \frac{150^2(1.96 + 0.84)^2}{(233.4 - 134.2)^2} = \frac{150^2(2.8)^2}{(99.2)^2} = 17.92 \sim 18 \text{ subjek}$$

Penambahan subjek sebesar 10% dilakukan untuk antisipasi *dropout*, sehingga pada penelitian ini diperlukan 20 subjek penelitian / kelompok. Maka dari itu pada penelitian ini diperlukan total 40 subjek penelitian (20 subjek kelompok selimut hipotermia pabrik dan 20 subjek kelompok selimut hipotermia inovasi).

E. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas

Variabel bebas penelitian adalah selimut penurun suhu aksila.

2. Variabel Terikat

- a. **Outcome Utama.** *Outcome* utama penelitian adalah kecepatan penurunan suhu aksila selama terapi hipotermia.
- b. **Outcome Sekunder.** *Outcome* sekunder eksploratif penelitian adalah perubahan nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, perubahan kadar *brain-derived neurotrophic factor*, perubahan skor National Institutes of Health Stroke Scale dan aspek keamanan serta tolerabilitas.

3. Variabel Perancu

Variabel perancu penelitian adalah

- a. **Variabel perancu kecepatan penurunan suhu aksila:** usia, indeks massa tubuh, *total body water* dan reperfusi.
- b. **Variabel perancu kadar BDNF:** usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, diabetes melitus, hipertensi, merokok, riwayat stroke berulang, dan reperfusi.
- c. **Variabel perancu *outcome* klinis:** usia, jenis kelamin, diabetes melitus, lokasi lesi, luas lesi, riwayat stroke berulang, dan reperfusi.

F. Definisi Operasional

Tabel 4. Definisi operasional

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
Variabel Bebas				
1.	Terapi hipotermia Tindakan penurunan suhu aksila yang dianggap mampu melindungi jaringan otak melalui beberapa mekanisme termasuk penurunan volume infark serebral, penurunan eksitotoksisitas melalui penekanan ekspresi reseptor glutamat, penurunan sinyal yang bergantung pada kalsium, penurunan derajat peradangan melalui penekanan aktivasi astrosit dan mikroglia, dan penurunan tingkat metabolisme	Terapi hipotermia adalah tindakan penurunan suhu aksila menggunakan selimut atau BLANKETROL dengan target suhu aksila 35°C selama 24 jam. Terapi dimulai dengan pengaturan suhu media pendingin/selimut pada 20°C selama sekitar 30 menit untuk menciptakan gradien suhu awal yang cukup tanpa paparan dingin yang terlalu agresif. Apabila pasien dapat menoleransi proses pendinginan dan tidak ditemukan efek samping bermakna, suhu media pendingin diturunkan menjadi 15°C selama sekitar 30 menit. Selanjutnya, suhu media pendingin diturunkan dan dipertahankan pada sekitar 10°C untuk membantu pencapaian target suhu aksila 35°C.	1) Selimut inovasi 2) Selimut penurun suhu pabrik	Nominal

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
		<p>Pada awal pelaksanaan penelitian, suhu media pendingin sempat diatur lebih rendah, yaitu pada kisaran 5–7°C, untuk mempercepat proses penurunan suhu. Namun, pada sebagian pasien kondisi tersebut menimbulkan ketidaknyamanan berupa rasa terlalu dingin dan menggigil. Oleh karena itu, pada pelaksanaan berikutnya suhu media pendingin dibatasi dengan pengaturan minimal sekitar 10°C sebagai batas yang lebih tolerabel bagi pasien. Apabila selama intervensi pasien mengalami menggigil, dilakukan penatalaksanaan berupa pemberian parasetamol sesuai tata laksana klinis, peningkatan sementara suhu media pendingin menjadi 15°C, dan evaluasi ulang setelah sekitar 15 menit. Setelah menggigil berhenti dan pasien kembali nyaman, suhu media pendingin diturunkan kembali secara bertahap menuju</p>		

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
		10°C untuk melanjutkan proses pendinginan. Pemberian parasetamol pada kondisi ini dicatat sebagai penatalaksanaan adverse event atau rescue therapy terhadap menggigil, bukan sebagai terapi antipiretik awal sebelum intervensi. Durasi terapi hipotermia dipertahankan selama 24 jam. Setelah intervensi selesai, dilakukan rewarming secara bertahap dengan target perubahan suhu 0,25–0,5°C per jam.		
Variabel Terikat Utama				
2.	Kecepatan penurunan suhu aksila Rasio penurunan suhu terhadap satuan waktu. Kecepatan penurunan suhu aksila menunjukkan performa alat yang digunakan.	Rasio antara selisih antara suhu aksila awal dengan suhu aksila target (35°C) terhadap waktu yang dibutuhkan untuk menurunkan suhu. Pemantauan penurunan suhu dilakukan dengan melihat suhu yang tercatat pada <i>bedside monitor</i> . Perubahan suhu diukur menggunakan alat <i>Thermocouple</i> yang	°C/jam	Rasio

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
		diletakkan pada area aksila. Pengukuran suhu aksila dipilih karena lebih mudah diterapkan dalam praktik klinis dan bersifat kurang invasif, namun hasilnya lebih merepresentasikan suhu perifer dibandingkan suhu inti tubuh. Pengukuran dilakukan hingga tercapai suhu target. Alat ukur menggunakan merk REED INSTRUMENTS C-370 Digital RTD Thermometer, Waterproof, -100 to 300 deg. C		
Variabel Terikat Sekunder				
3.	Nilai <i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i> . Rasio antara jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut yang menggambarkan status inflamasi sistemik.	Nilai neutrophil-to-lymphocyte ratio dihitung dari hasil pemeriksaan darah perifer dengan rumus jumlah neutrofil absolut dibagi jumlah limfosit absolut. Pemeriksaan dilakukan dua kali, yaitu sebelum terapi hipotermia dan setelah 24 jam terapi hipotermia.	Rasio	Rasio
4.	Kadar <i>brain-derived neurotrophic factor</i>	Pengukuran kadar BDNF pada darah vena	pg/mL	Rasio

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
	Faktor neurotropik yang mendukung diferensiasi, maturasi, dan kelangsungan hidup neuron dalam sistem saraf serta menunjukkan efek neuroprotektif	dilakukan 2 kali yaitu awal dan pasca 24 jam menjalani terapi hipotermia. Evaluasi dilakukan menggunakan reagen Human BDNF ELISA Kit 96T		
5.	<i>Outcome</i> klinis Konsekuensi dan hasil dari kejadian stroke terhadap kesehatan dan fungsi pasien.	<i>Outcome</i> klinis dievaluasi menggunakan alat ukur NIHSS. NIHSS awal adalah skor NIHSS yang dinilai setelah stabilisasi awal pasien di Unit Stroke. Pada subjek yang mendapatkan terapi reperfusi, NIHSS awal dinilai setelah reperfusi atau sebelum intervensi hipotermia, sehingga digunakan sebagai <i>baseline</i> klinis pra-hipotermia. NIHSS akhir adalah skor NIHSS yang dinilai setelah intervensi hipotermia selama 24 jam dan hari ke-7. Skor item dijumlahkan menjadi skor total yang berkisar antara 0 hingga 42	1) Ringan: skor 1-4 2) Sedang/Berat: skor 5-14 3) Berat: skor 15-24 4) Sangat berat: skor >25	Ordinal
6.	Keamanan dan tolerabilitas Kondisi subjektif dan objektif pasien	Penilaian dilakukan dengan kejadian menggigil, aritmia, hipotensi,	1) Ya 2) Tidak	Nominal

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
	selama 24 jam penggunaan alat hipotermia yang mencerminkan kemampuan pasien untuk mentoleransi terapi tanpa munculnya efek samping bermakna.	hiperglikemia, hipoglikemia, gangguan elektrolit, gangguan kulit, infeksi, penghentian intervensi atau <i>serious adverse event</i> . Menggigil dinilai berdasarkan observasi klinis berupa kontraksi otot involunter, keluhan menggigil, atau ketidaknyamanan bermakna akibat paparan dingin selama proses pendinginan. Hiperglikemia dan hipoglikemia dinilai berdasarkan pemeriksaan glukosa darah sesuai standar klinis rumah sakit. Aritmia dinilai berdasarkan monitor jantung atau pemeriksaan EKG apabila terdapat kecurigaan klinis. Gangguan elektrolit dinilai berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium. Infeksi dinilai berdasarkan tanda klinis, suhu aksila, leukosit, CRP, serta pertimbangan klinis dokter penanggung jawab pasien. Gangguan kulit		

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
		<p>dinilai berdasarkan adanya kemerahan, iritasi, lecet, nyeri tekan, atau kelainan kulit lain pada area kontak dengan selimut pendingin.</p> <p><i>Serious adverse event</i> didefinisikan sebagai kejadian tidak diinginkan yang menyebabkan kematian, mengancam nyawa, memerlukan perawatan intensif atau tindakan emergensi, memperpanjang lama rawat inap, menyebabkan kecacatan menetap, atau menimbulkan kondisi medis serius lainnya antara lain perdarahan aktif, penurunan kadar hemoglobin yang bermakna atau kebutuhan transfusi darah, trombositopenia dan gangguan koagulasi, kejang, gangguan fungsi ginjal akut yang ditandai peningkatan kadar kreatinin serum atau penurunan produksi urin, gangguan fungsi hati akut yang ditandai peningkatan enzim transaminase, serta</p>		

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
		kematian selama periode perawatan. Seluruh <i>adverse event</i> dan <i>serious adverse event</i> dicatat dalam lembar pemantauan penelitian, meliputi waktu kejadian, jenis kejadian, derajat keparahan, dugaan hubungan dengan intervensi, tindakan yang diberikan, respons terhadap tindakan, dan hasil akhir.		
Variabel Perancu				
7.	Indeks massa tubuh Ukuran antropometri yang menentukan status gizi	Rasio antara berat badan terhadap tinggi badan. IMT $= \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan (m)}^2}$	kg/m ²	Rasio
8.	<i>Total body water</i> Jumlah semua air dalam tubuh manusia, termasuk air di dalam dan luar sel	TBW dapat dihitung menggunakan rumus Watson. TBW untuk laki-laki (liter) = 2,447 - (0,09516 x usia (tahun)) + (0,1074 x tinggi (cm)) + 0,3362 berat (kg). TBW untuk perempuan (liter) = -2,097 + (0,1069 x tinggi (cm)) + (0,2466 x berat (kg)).	Liter	Rasio
9.	Usia Umur kronologis manusia	Anamnesis dan pemeriksaan data pendukung (KTP)	Tahun	Rasio

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
10.	Jenis kelamin biologis manusia	Anamnesis dan pemeriksaan pendukung (KTP)	1) Laki-laki 2) Perempuan	Nominal
11.	Diabetes melitus Kadar HbA1c \geq 6.5% atau gula darah puasa $>$ 125 mg/dL atau gula darah 2PP $>$ 200 mg/dL atau gula darah sewaktu $>$ 200 mg/dL disertai gejala klasik (polidipsi, poliuri, polifagi atau penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas)	Pemeriksaan kadar gula darah dengan sampel darah vena	1) Ya 2) Tidak	Nominal
12.	Hipertensi Tekanan darah sistolik \geq 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg	Pemeriksaan tekanan darah <i>brachial</i> dengan posisi tangan setinggi jantung menggunakan <i>sphygmomanometer</i> terkalibrasi minimal 2x dengan jarak $>$ 24 jam	1) Ya 2) Tidak	Nominal
13.	Merokok Kegiatan membakar tembakau untuk dihisap asapnya	Anamnesis pada pasien dan keluarga	1) Ya 2) Tidak	Nominal
14.	Lokasi lesi Area kerusakan, cedera, atau perubahan abnormal pada bagian otak yang terbagi berdasarkan keterlibatan pembuluh darah yang terjadi.	Hasil CT-scan non-kontras atau MRI	1) Arteri cerebral anterior 2) Arteri cerebral media 3) Arteri cerebral posterior 4) Arteri cerebellar	Nominal

No	Variabel	Cara Pengukuran	Satuan	Skala
			5) Arteri basilar / vertebral	
15.	Luas lesi Diameter lesi iskemik (<i>necrotic lesion core</i> dengan warna <i>isointense</i> terhadap LCS) yang menjadi penyebab stroke iskemik saat ini.	Hasil CT-scan non-kontras atau MRI	cm ³	Numerik
16.	Reperfusi adalah upaya pemulihan aliran darah ke jaringan otak iskemik melalui terapi reperfusi sesuai indikasi klinis, baik berupa trombolisis intravena, trombolisis intraarterial, trombektomi mekanik, atau kombinasi tindakan reperfusi lain sesuai standar pelayanan. Status reperfusi dicatat sebagai “ya” apabila subjek mendapatkan salah satu terapi reperfusi tersebut, dan “tidak” apabila subjek tidak mendapatkan terapi reperfusi.	Status reperfusi diperoleh dari data rekam medis dan dicatat sebagai “ya” apabila subjek mendapatkan salah satu terapi reperfusi, baik trombolisis intravena, trombolisis intraarterial, trombektomi mekanik, atau kombinasi tindakan reperfusi lain. Status dicatat sebagai “tidak” apabila subjek tidak mendapatkan terapi reperfusi.	1) Ya 2) Tidak	Nominal

G. Cara Pengumpulan Data

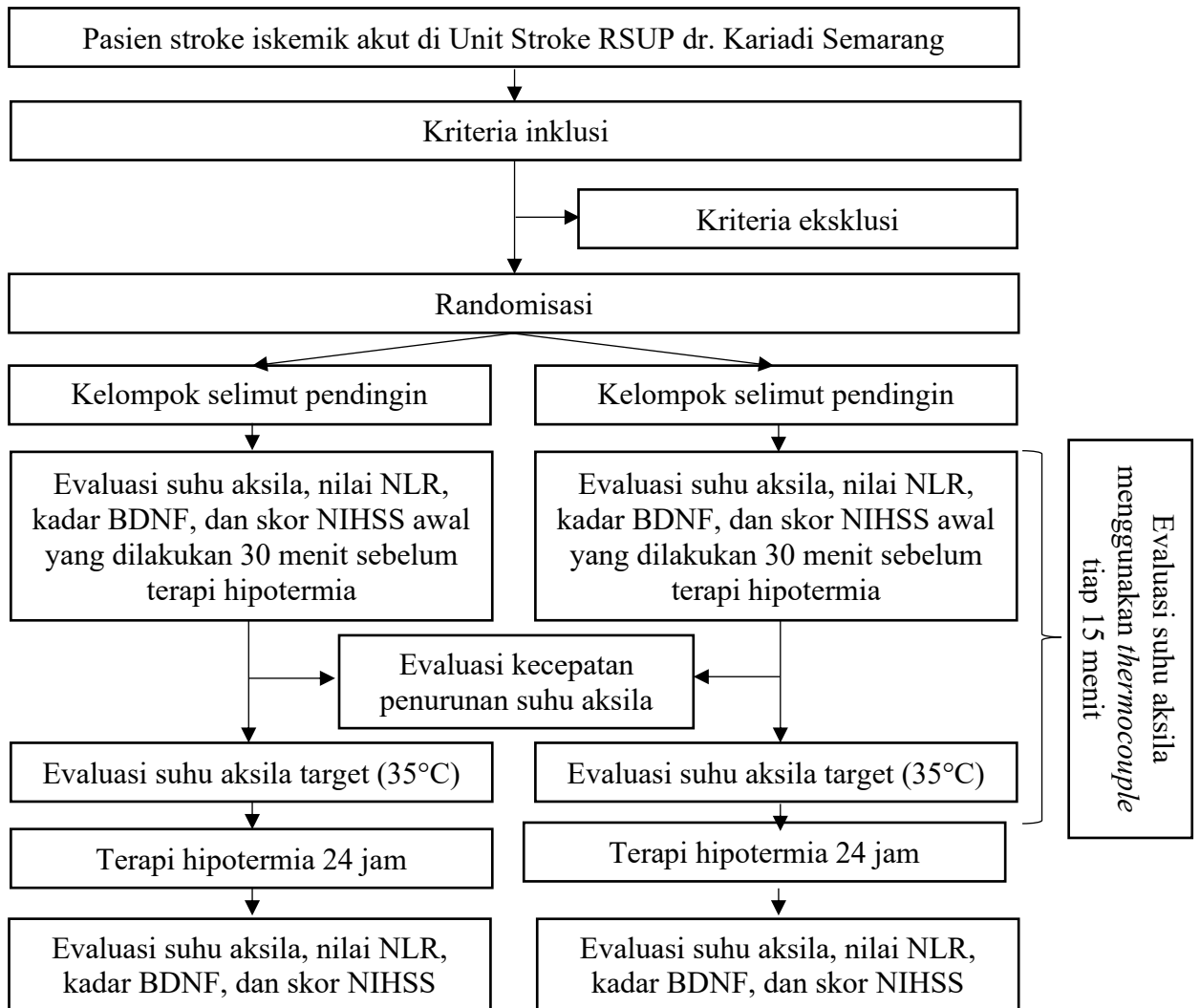
1. Bahan dan Alat

1. Selimut pendingin inovasi
2. Selimut pendingin pabrik BLANKETROL
3. Termometer suhu aksila menggunakan *thermocouple*
4. *Stopwatch*
5. Reagen Human BDNF ELISA Kit 96T
6. Kit sampling darah: torniquet, spuit 3cc, alkohol swab, plester, tabung *serum separator tube*
7. Pemeriksaan darah perifer lengkap dengan hitung jenis leukosit untuk menghitung nilai neutrophil-to-lymphocyte ratio
8. Lembar evaluasi skor NIHSS
9. CT-scan non-kontras atau MRI kepala

2. Jenis Data

Data pada penelitian ini adalah data primer yang didapatkan secara langsung dengan mengukur kecepatan penurunan suhu aksila, nilai neutrophil-to-lymphocyte ratio, kadar brain-derived neurotrophic factor, dan outcome klinis berdasarkan skor NIHSS pada subjek penelitian.

3. Cara Kerja



Gambar 13. Bagan Cara Kerja

Penelitian ini menerapkan blinding terhadap pasien dan pemeriksa skor NIHSS. *Blinding* dilakukan terhadap pasien dan terhadap pemeriksa skor NIHSS. *Blinding* pada pasien dilakukan dengan 2 cara yaitu 1) penggunaan ukuran dan bentuk selimut yang serupa antara selimut hipotermia pabrik dan selimut hipotermia inovasi, 2) tidak menginformasikan kepada pasien maupun keluarga terkait apakah pasien masuk menjadi kelompok selimut hipotermia pabrik dan

selimut hipotermia inovasi. *Blinding* pada pemeriksa NIHSS dilakukan dengan meminta bantuan kepada residen tahap akhir/pin hijau lain untuk melakukan evaluasi skor NIHSS awal dan akhir pasien dimana mereka tidak tahu apakah pasien masuk ke dalam kelompok selimut hipotermia pabrik atau selimut hipotermia inovasi.

a. Pelaksanaan Terapi Hipotermia

Seluruh subjek penelitian dirawat di ruangan yang sama, yaitu *Unit Stroke* RSUP dr. Kariadi Semarang. Selama intervensi, suhu ruangan diupayakan dipertahankan sekitar 20°C untuk mengurangi variasi lingkungan yang dapat memengaruhi proses penurunan suhu aksila.

Pada penelitian ini, suhu aksila pasien dipantau melalui pengukuran suhu aksila menggunakan termokopel selama proses terapi hipotermia. Pengukuran suhu aksila dipilih karena lebih mudah diterapkan dalam praktik klinis, bersifat kurang invasif, dan memungkinkan pemantauan berulang selama intervensi. Namun, pengukuran ini lebih merepresentasikan suhu perifer dibandingkan suhu inti tubuh, sehingga interpretasi hasil penurunan suhu pada penelitian ini dibatasi sebagai perubahan suhu aksila/perifer.

Sebelum intervensi dimulai, dilakukan kalibrasi termokopel dan alat dihubungkan ke monitor. Area aksila dibersihkan dan dikeringkan menggunakan alkohol swab dan kasa steril. Probe termokopel ditempatkan tepat pada lipatan aksila dan dipastikan kontak langsung dengan kulit tanpa adanya celah udara. Setelah alkohol mengering, lengan pasien

dirapatkan ke tubuh untuk meningkatkan akurasi pengukuran, kemudian probe difiksasi menggunakan plester agar tidak bergeser selama terapi. Posisi probe dievaluasi secara berkala selama intervensi untuk memastikan kontak sensor tetap baik.

Pasien kemudian diposisikan di atas selimut pendingin sesuai kelompok randomisasi. Terapi hipotermia dimulai dengan pengaturan suhu media pendingin pada 20°C selama sekitar 30 menit. Pengaturan awal ini dipilih untuk menciptakan gradien suhu yang cukup antara suhu aksila pasien dan media pendingin, sehingga proses perpindahan panas dapat dimulai tanpa memberikan paparan dingin yang terlalu agresif.

Setelah fase awal tersebut, apabila pasien dapat menoleransi proses pendinginan dan tidak terdapat efek samping bermakna, suhu media pendingin diturunkan menjadi 15°C selama sekitar 30 menit. Selanjutnya, suhu media pendingin diturunkan dan dipertahankan pada sekitar 10°C untuk membantu pencapaian target suhu aksila 35°C. Pendekatan bertahap ini digunakan sebagai upaya menyeimbangkan efektivitas pendinginan dengan tolerabilitas pasien selama terapi hipotermia.

Pada awal pelaksanaan penelitian, suhu media pendingin sempat diatur lebih rendah, yaitu pada kisaran 5–7°C, untuk mempercepat proses penurunan suhu. Namun, pada sebagian pasien kondisi tersebut menimbulkan ketidaknyamanan berupa rasa terlalu dingin dan menggigil. Oleh karena itu, pada pelaksanaan berikutnya suhu media pendingin

dibatasi dengan pengaturan minimal sekitar 10°C sebagai batas yang lebih tolerabel bagi pasien.

Selama proses terapi hipotermia, suhu aksila dipantau secara kontinu dan dicatat secara berkala setiap 15 menit bersama parameter klinis lain, yaitu tekanan darah, nadi, saturasi oksigen, status neurologis, serta keluhan atau efek samping seperti menggigil, nyeri kepala, ketidaknyamanan akibat dingin, atau gangguan kulit pada area kontak selimut. Pemantauan suhu dilakukan untuk memastikan proses pendinginan berjalan sesuai target, membantu pencapaian suhu aksila 35°C, serta mencegah penurunan suhu berlebihan atau proses rewarming yang terlalu cepat.

Apabila selama intervensi pasien mengalami menggigil, dilakukan penatalaksanaan berupa pemberian parasetamol sesuai tata laksana klinis, peningkatan sementara suhu media pendingin menjadi 15°C, dan evaluasi ulang setelah sekitar 15 menit. Setelah menggigil berhenti dan pasien kembali nyaman, suhu media pendingin diturunkan kembali secara bertahap menuju 10°C untuk melanjutkan proses pendinginan. Pemberian parasetamol pada kondisi ini dicatat sebagai penatalaksanaan adverse event atau rescue therapy terhadap menggigil, bukan sebagai terapi antipiretik awal sebelum intervensi.

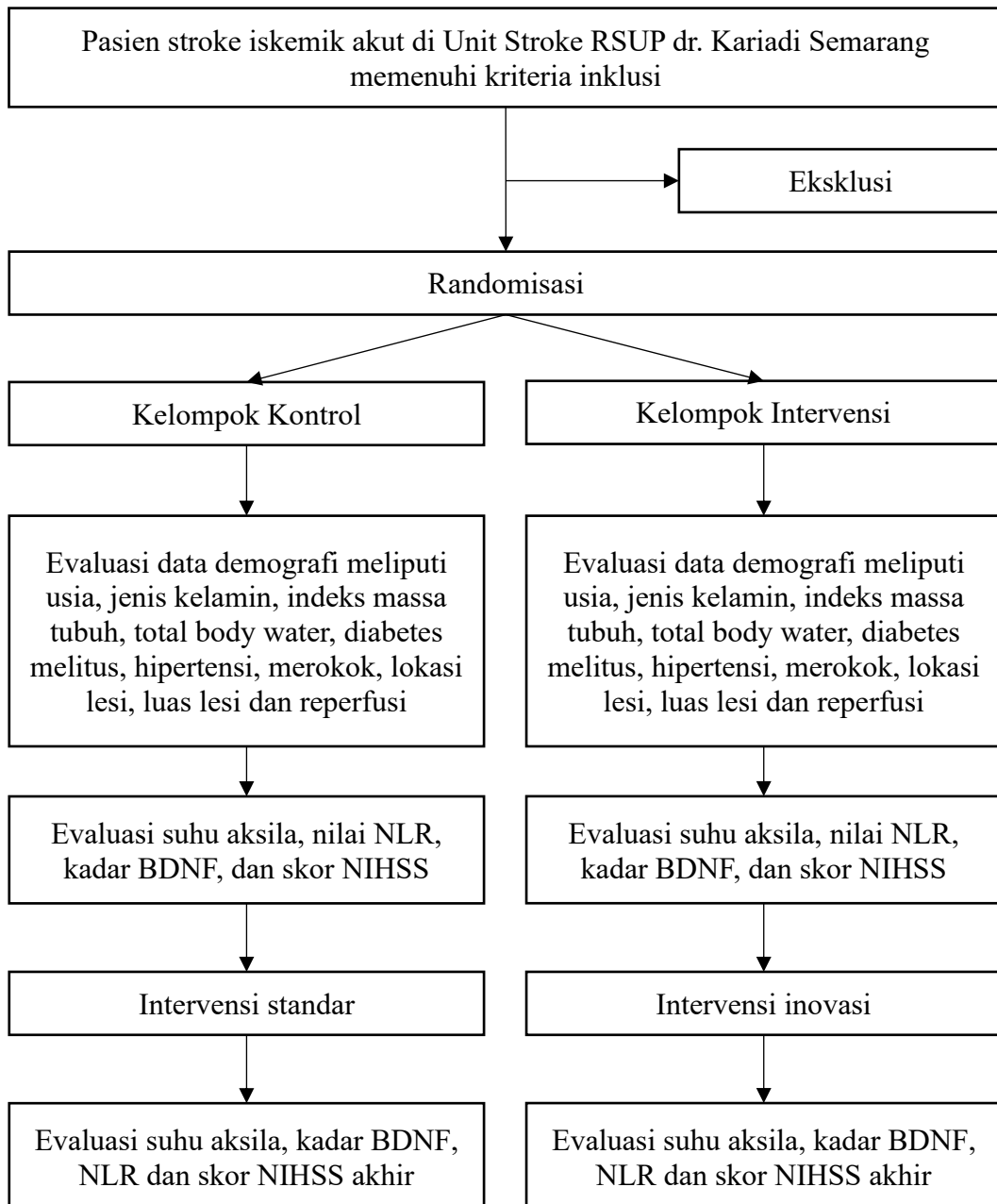
Bila terjadi intoleransi dingin, menggigil yang tidak terkontrol, ketidaknyamanan berat, kontrol suhu tidak stabil, atau ketidakstabilan hemodinamik, intervensi dapat disesuaikan atau dihentikan sesuai

pertimbangan klinis. Seluruh kejadian tidak diinginkan selama intervensi dicatat dalam lembar pemantauan penelitian

Target terapi hipotermia pada penelitian ini adalah tercapainya suhu aksila 35°C dan dipertahankan selama periode intervensi 24 jam. Selama fase maintenance, suhu media pendingin disesuaikan berdasarkan hasil pemantauan suhu aksila pasien agar suhu tetap mendekati target, tanpa menyebabkan penurunan suhu berlebihan atau ketidaknyamanan bermakna.

Setelah periode intervensi 24 jam selesai, dilakukan rewarming secara bertahap. Penghangatan dilakukan dengan target perubahan suhu sekitar 0,25–0,5°C per jam sampai suhu aksila pasien kembali menuju kisaran normotermia. Setelah intervensi selesai, dilakukan evaluasi suhu akhir, kadar BDNF akhir, nilai NLR akhir, skor NIHSS akhir, serta pencatatan seluruh adverse event dan serious adverse event selama periode observasi.^{160–162}

H. Alur Penelitian



Gambar 14. Bagan Alur Penelitian

Pemeriksaan NLR diperoleh dari pemeriksaan darah perifer lengkap dengan hitung jenis leukosit. Nilai NLR dihitung sebagai rasio jumlah neutrofil absolut

terhadap jumlah limfosit absolut. Pemeriksaan dilakukan sebelum intervensi dan setelah terapi hipotermia 24 jam.

Pemeriksaan BDNF dilakukan dari sampel darah vena menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay dengan reagen Human BDNF ELISA Kit 96T, dan hasil dinyatakan dalam satuan pg/mL. Pengambilan darah dilakukan sebelum intervensi dan setelah terapi hipotermia 24 jam. Pemeriksaan dilakukan sesuai prosedur kit dan standar laboratorium yang berlaku. Bila sampel disimpan sebelum pemeriksaan, suhu dan durasi penyimpanan perlu dicatat sesuai prosedur laboratorium.

Pemeriksaan NIHSS digunakan untuk evaluasi outcome klinis. NIHSS awal dinilai setelah stabilisasi awal pasien di Unit Stroke. Pada subjek yang mendapatkan terapi reperfusi, NIHSS awal dinilai setelah reperfusi atau sebelum intervensi hipotermia, sehingga digunakan sebagai baseline klinis pra-hipotermia. NIHSS akhir dinilai setelah intervensi hipotermia selama 24 jam dan hari ke-7. Pemeriksa NIHSS merupakan pemeriksa independen yang tidak mengetahui alokasi kelompok subjek.

I. Analisis Data

Seluruh data penelitian dilakukan evaluasi kelengkapan data dan koding data. Analisis dilakukan menggunakan bantuan aplikasi statistik SPSS edisi 29.

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik masing-masing variabel penelitian. Data numerik dilaporkan sebagai rerata, standar deviasi, median, nilai minimal, dan nilai maksimal. Data kategorik dilaporkan sebagai frekuensi dan persentase. Seluruh variabel numerik dilakukan analisis normalitas

data menggunakan uji Shapiro-Wilk karena jumlah subjek penelitian <50 orang. Data dianggap memiliki sebaran normal apabila $p > 0,05$.

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui perbedaan kecepatan penurunan suhu aksila, nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, dan skor National Institutes of Health Stroke Scale antar kelompok penelitian. Analisis terhadap variabel numerik antar dua kelompok tidak berpasangan dilakukan menggunakan uji T independen apabila sebaran data normal atau uji Mann-Whitney apabila sebaran data tidak normal. Analisis terhadap perubahan nilai sebelum dan sesudah intervensi dalam kelompok yang sama dilakukan menggunakan uji T berpasangan apabila sebaran data normal atau uji Wilcoxon apabila sebaran data tidak normal. Analisis terhadap variabel kategorik dilakukan menggunakan uji Chi-square atau Fisher exact apabila terdapat frekuensi bernilai 0 atau terdapat sel dengan nilai ekspektasi <5. Analisis korelasi terhadap variabel numerik dilakukan menggunakan uji Pearson apabila data berdistribusi normal atau Spearman apabila data tidak berdistribusi normal. Hasil dianggap signifikan apabila $p < 0,05$.

Analisis multivariat dilakukan terhadap variabel yang memenuhi uji kandidat berdasarkan hasil analisis bivariat. Variabel dengan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat dimasukkan sebagai kandidat analisis multivariat. Analisis multivariat dilakukan menggunakan regresi linear multivariat karena variabel luaran yang dianalisis berupa data numerik, yaitu perubahan kadar *brain-derived neurotrophic factor* dan perubahan skor National Institutes of Health Stroke Scale. Hasil dianggap signifikan apabila $p < 0,05$.

J. Etika Penelitian

Ethical clearance diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUP dr. Kariadi Semarang dengan No.16578/EC/KEPK-RSDK/2025. Subjek penelitian telah diberi penjelasan mengenai tujuan, manfaat, protokol penelitian dan efek samping yang dapat terjadi. Subjek berhak menolak keikutsertaan tanpa ada konsekuensi dan tetap mendapatkan pelayanan kesehatan yang sesuai dengan protap untuk penyakit yang diderita. Subjek berhak untuk keluar dari penelitian atas dasar keinginannya. Seluruh subjek dirahasiakan identitas pribadinya dan dilakukan koding. Seluruh biaya penelitian ini berasal dari peneliti utama.

1. Pemantauan Keamanan dan Efek Samping

- a. Monitoring Keamanan.** Seluruh subjek penelitian dilakukan pemantauan keamanan selama terapi hipotermia berlangsung dan minimal sampai periode observasi 24 jam selesai. Pemantauan dilakukan di Unit Stroke RSUP dr. Kariadi Semarang oleh tim klinis dan tim penelitian sesuai standar pelayanan.

Parameter yang dievaluasi meliputi:

- i. Tanda vital, meliputi tekanan darah, nadi, frekuensi napas, suhu aksila, dan saturasi oksigen.
- ii. Status neurologis, meliputi tingkat kesadaran, perburukan defisit neurologis, kejang, nyeri kepala berat, atau perubahan skor NIHSS yang tidak sesuai perjalanan klinis awal.

- iii. Respons terhadap pendinginan, meliputi menggigil, rasa terlalu dingin, gelisah, ketidaknyamanan berat, atau intoleransi terhadap paparan dingin.
 - iv. Stabilitas kardiovaskular, meliputi hipotensi, hipertensi bermakna, bradikardia, takikardia, atau kecurigaan gangguan irama jantung.
 - v. Kondisi metabolik dan laboratorium, meliputi gangguan glukosa darah, gangguan elektrolit, dan perubahan parameter laboratorium lain sesuai indikasi klinis.
 - vi. Tanda infeksi, meliputi demam, leukositosis, peningkatan CRP, pneumonia, infeksi saluran kemih, atau tanda infeksi lain selama perawatan.
 - vii. Keamanan kulit, meliputi kemerahan, iritasi, lecet, nyeri tekan, atau cedera kulit pada area kontak dengan selimut pendingin.
 - viii. Kejadian tidak diinginkan lain, termasuk penghentian intervensi sebelum 24 jam atau kebutuhan tindakan emergensi selama terapi.
- b. Efek Samping yang Mungkin Terjadi.** Efek samping yang mungkin terjadi pada terapi hipotermia dengan selimut penurun suhu aksila dapat dikelompokkan sebagai berikut:
- c. Efek akut selama intervensi 0-24 jam**
- i. Menggigil atau rasa terlalu dingin.
 - ii. Ketidaknyamanan, gelisah, atau nyeri kepala.

- iii. Perubahan tekanan darah sementara.
 - iv. Perubahan denyut jantung atau kecurigaan gangguan irama.
 - v. Hiperglikemia atau hipoglikemia.
 - vi. Gangguan elektrolit.
 - vii. Iritasi atau kemerahan kulit pada area kontak selimut.
 - viii. Penurunan suhu berlebihan apabila pendinginan tidak terkontrol.
 - ix. Perburukan klinis neurologis yang perlu dievaluasi apakah berkaitan dengan perjalanan stroke atau intervensi.
- d. Efek selama periode perawatan setelah intervensi**
- i. Infeksi selama perawatan, seperti pneumonia atau infeksi saluran kemih.
 - ii. Gangguan elektrolit atau gangguan glukosa darah yang muncul setelah terapi.
 - iii. Cedera kulit ringan akibat tekanan atau kontak dengan selimut.
 - iv. Ketidakstabilan hemodinamik yang memerlukan evaluasi klinis.
 - v. Perubahan suhu aksila yang terlalu cepat saat fase rewarming.
- e. Serious adverse event.** Serious adverse event didefinisikan sebagai kejadian tidak diinginkan yang menyebabkan kematian, mengancam nyawa, memerlukan perawatan intensif atau tindakan emergensi, memperpanjang lama rawat inap, menyebabkan kecacatan menetap, atau menimbulkan kondisi medis serius lainnya.

Kejadian yang dikategorikan sebagai serious adverse event pada penelitian ini meliputi kematian, aritmia berat, hipotensi berat atau syok, kejang, penurunan kesadaran akut yang tidak sesuai perjalanan stroke awal, transformasi hemoragik simptomatik, pneumonia berat atau sepsis, gangguan elektrolit berat, cedera kulit berat, atau kondisi lain yang memerlukan perawatan intensif akibat intervensi.

- f. **Penatalaksanaan Efek Samping.** Apabila terjadi efek samping ringan sampai sedang, penatalaksanaan dilakukan sesuai kondisi klinis pasien. Pada pasien yang mengalami menggigil atau tidak nyaman akibat sensasi dingin, diberikan terapi simptomatik berupa parasetamol sesuai tata laksana klinis. Suhu media pendingin dinaikkan sementara menjadi 15°C, kemudian dilakukan evaluasi ulang setelah sekitar 15 menit. Setelah menggigil berhenti dan pasien kembali nyaman, suhu media pendingin diturunkan kembali secara bertahap menuju 10°C untuk melanjutkan proses pendinginan.

Apabila terjadi ketidaknyamanan berat, menggigil yang tidak terkontrol, kontrol suhu tidak stabil, atau ketidakstabilan hemodinamik, intervensi dapat disesuaikan atau dihentikan sementara sesuai pertimbangan klinis. Apabila terjadi efek samping berat seperti aritmia berat, hipotensi berat, kejang, penurunan kesadaran akut, gangguan elektrolit berat, atau kondisi yang mengancam nyawa, terapi hipotermia dihentikan dan pasien

mendapatkan penatalaksanaan emergensi sesuai standar pelayanan rumah sakit.

Setiap adverse event dan serious adverse event dicatat dalam lembar pemantauan penelitian atau case report form, meliputi waktu kejadian, jenis kejadian, derajat keparahan, dugaan hubungan dengan intervensi, tindakan yang diberikan, respons terhadap tindakan, dan hasil akhir. Serious adverse event dilaporkan kepada penanggung jawab penelitian, pembimbing, dan Komite Etik Penelitian sesuai ketentuan yang berlaku di institusi.

- g. Tindak Lanjut dan Pemantauan.** Pemantauan utama dilakukan selama intervensi terapi hipotermia 24 jam dan selama periode observasi setelah intervensi sesuai perawatan klinis pasien. Parameter yang dievaluasi meliputi suhu aksila, tanda vital, status neurologis, kejadian menggigil, gangguan hemodinamik, gangguan elektrolit, gangguan glukosa darah, tanda infeksi, kondisi kulit, penghentian intervensi, adverse event, dan serious adverse event.

Outcome klinis akut dinilai menggunakan skor National Institutes of Health Stroke Scale sebelum intervensi dan setelah periode intervensi 24 jam. Data efek samping dianalisis secara deskriptif dan dilaporkan sebagai bagian dari evaluasi keamanan serta tolerabilitas penggunaan selimut penurun suhu aksila inovasi dibandingkan BLANKETROL.

Penelitian ini tidak dirancang untuk menilai outcome fungsional jangka panjang, sehingga pemantauan seperti NIHSS hari ke-7, modified Rankin Scale, atau Barthel Index pada hari ke-30 sampai hari ke-90 dapat menjadi rekomendasi untuk penelitian lanjutan.

K. Jadwal Penelitian

Tabel 5. Jadwal Penelitian

Kegiatan	Dec 2025	Jan 2026	Feb 2026	Mart 2026	Apr 2026	Mei 2026
Penyusunan dan seminar proposal penelitian						
Pengajuan <i>ethical clearance</i> dan izin penelitian RSUP dr. Kariadi Semarang						
Pengambilan data penelitian						
Analisis data						
Penyusunan dan seminar hasil penelitian						

BAB IV HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap 40 pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP dr. Kariadi Semarang. Sejumlah 40 pasien dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu 20 pasien kelompok selimut inovasi dan 20 pasien kelompok BLANKETROL. Selama jalannya penelitian tidak terdapat subjek yang mengalami *dropout*. Analisis dilakukan terhadap karakteristik subjek penelitian, kecepatan penurunan suhu aksila, nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio*, kadar *brain-derived neurotrophic factor*, dan *outcome* klinis berdasarkan skor National Institutes of Health Stroke Scale.

A. Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 6. Demografi subjek penelitian

Variabel	Selimut Inovasi		Selimut BLANKETROL		p
	n (%)	Mean ± SD; Median (min-max)	n (%)	Mean ± SD; Median (min-max)	
Usia	-	58.80 ± 13.33; 58 (30-82)	-	57.80 ± 13.63; 58.5 (26-77)	0.816 [†]
Jenis kelamin		-		-	0.527 [¶]
• Laki-laki	11 (55)		9 (45)		
• Perempuan	9 (45)		11 (55)		
Tinggi badan	-	164.51 ± 7.56; 163.9 (152-179)	-	160.04 ± 6.84; 161.90 (148-172)	0.057 [†]
Berat badan	-	62.23 ± 12.66; 60.55 (45-86)	-	58.95 ± 13.41; 58.90 (38-85)	0.431 [†]
Indeks massa tubuh	-	22.92 ± 4.09; 21.94 (17.62-31.16)	-	22.95 ± 4.73; 22.90 (16.36-31.23)	0.983 [†]
<i>Total body water</i>	-	33.78 ± 6.16; 32.93 (25.80-43.90)	-	31.76 ± 6.13; 30.35 (23.57-44.27)	0.308 [†]
Luas lesi	-	31.27 ± 40.35; 18.65 (3-168)	-	32.26 ± 34.30; 19.10 (3-126)	0.588 [‡]
Diabetes melitus		-		-	0.168 [¶]
• Ya	4 (20)		8 (40)		
• Tidak	16 (80)		12 (60)		
Hipertensi		-		-	0.752 [¶]
• Ya	11 (55)		10 (50)		
• Tidak	9 (45)		10 (50)		

Variabel	Selimut Inovasi		Selimut BLANKETROL		p
	n (%)	Mean ± SD; Median (min-max)	n (%)	Mean ± SD; Median (min-max)	
Merokok		-		-	0.337 [¶]
• Ya	13 (65)		10 (50)		
• Tidak	7 (35)		10 (50)		
Lokasi lesi		-		-	0.082 ^f
• Arteri cerebral anterior	4 (20)		5 (25)		
• Arteri cerebral media	9 (45)		14 (70)		
• Arteri cerebral posterior	5 (25)		0 (0)		
• Arteri cerebellar	1 (5)		0 (0)		
• Arteri basilar / vertebral	1 (5)		1 (5)		
Onset stroke		-		-	0.695 ^f
• 24 Jam	15 (75)		17 (85)		
• 48 Jam	5 (25)		3 (15)		
Reperfusi		-		-	0.197 ^f
• Ya	10 (50)		14 (70)		
• Tidak	10 (50)		6 (30)		
Jenis stroke		-		-	0.231 ^f
• Baru	20 (100)		17 (85)		
• Berulang	0 (0)		3 (15)		

¶Independent T-test; ‡Mann-Whitney; ¶Chi-square; ^fFisher exact; signifikan p<0,05

Rerata usia subjek pada kelompok Selimut Inovasi adalah 58,80 ± 13,33 tahun dengan median 58 tahun (30–82 tahun), sedangkan pada kelompok Selimut BLANKETROL sebesar 57,80 ± 13,63 tahun dengan median 58,5 tahun (26–77 tahun). Tidak terdapat perbedaan bermakna usia antar kelompok (p=0,816).

Distribusi jenis kelamin pada kelompok Selimut Inovasi terdiri atas 11 laki-laki (55%) dan 9 perempuan (45%). Kelompok Selimut BLANKETROL terdiri atas 9 laki-laki (45%) dan 11 perempuan (55%). Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada distribusi jenis kelamin antar kelompok (p=0,527).

Rerata tinggi badan pada kelompok Selimut Inovasi adalah $164,51 \pm 7,56$ cm dengan median 163,9 cm (152–179 cm), sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL memiliki rerata $160,04 \pm 6,84$ cm dengan median 161,90 cm (148–172 cm). Nilai p sebesar 0,057 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok. Berat badan rata-rata pada kelompok Selimut Inovasi sebesar $62,23 \pm 12,66$ kg dengan median 60,55 kg (45–86 kg), sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL sebesar $58,95 \pm 13,41$ kg dengan median 58,90 kg (38–85 kg). Perbedaan berat badan antar kelompok tidak bermakna secara statistik ($p=0,431$).

Indeks massa tubuh pada kelompok Selimut Inovasi memiliki rerata $22,92 \pm 4,09$ kg/m² dengan median 21,94 kg/m² (17,62–31,16 kg/m²). Kelompok Selimut BLANKETROL menunjukkan rerata $22,95 \pm 4,73$ kg/m² dengan median 22,90 kg/m² (16,36–31,23 kg/m²). Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada indeks massa tubuh kedua kelompok ($p=0,983$). Nilai total body water pada kelompok Selimut Inovasi sebesar $33,78 \pm 6,16$ dengan median 32,93 (25,80–43,90), sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL sebesar $31,76 \pm 6,13$ dengan median 30,35 (23,57–44,27). Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,308$).

Rerata luas lesi pada kelompok Selimut Inovasi adalah $31,27 \pm 40,35$ cm³ dengan median 18,65 cm³ (3–168 cm³), sedangkan pada kelompok Selimut BLANKETROL sebesar $32,26 \pm 34,30$ cm³ dengan median 19,10 cm³ (3–126 cm³). Tidak terdapat perbedaan bermakna luas lesi antar kelompok ($p=0,588$).

Distribusi diabetes melitus pada kelompok Selimut Inovasi terdiri atas 16 subjek tanpa diabetes melitus (80%) dan 4 subjek dengan diabetes melitus (20%), sedangkan pada kelompok Selimut BLANKETROL terdiri atas 12 subjek tanpa diabetes melitus (60%) dan 8 subjek dengan diabetes melitus (40%). Tidak terdapat perbedaan bermakna distribusi diabetes melitus antara kedua kelompok ($p=0,168$).

Riwayat hipertensi ditemukan pada 11 subjek (55%) kelompok Selimut Inovasi dan 10 subjek (50%) kelompok Selimut BLANKETROL. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p=0,752$). Riwayat merokok didapatkan pada 13 subjek (65%) kelompok Selimut Inovasi dan 10 subjek (50%) kelompok Selimut BLANKETROL. Hasil analisis juga menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,337$).

Lokasi lesi paling banyak melibatkan arteri cerebral media pada kedua kelompok, 9 subjek (45%) pada kelompok selimut inovasi dan 14 subjek (70%) pada kelompok selimut BLANKETROL. Lesi pada arteri cerebral anterior ditemukan pada 4 subjek (20%) kelompok Selimut Inovasi dan 5 subjek (25%) kelompok Selimut BLANKETROL. Tidak terdapat perbedaan bermakna distribusi lokasi lesi berdasarkan keterlibatan vaskular antar kelompok ($p=0,082$).

Sebagian besar subjek mengalami onset stroke kurang dari 24 jam, yaitu 15 subjek (75%) pada kelompok Selimut Inovasi dan 17 subjek (85%) pada kelompok Selimut BLANKETROL. Tidak terdapat perbedaan bermakna onset stroke antar kelompok ($p=0,695$). Terapi reperfusi dilakukan pada 10 subjek (50%) kelompok selimut inovasi dan 14 subjek (70%) kelompok selimut BLANKETROL. Tidak terdapat perbedaan dalam sebaran tindakan reperfusi antar kelompok

penelitian ($p=0,197$). Seluruh subjek pada kelompok Selimut Inovasi mengalami stroke baru, sedangkan pada kelompok Selimut BLANKETROL terdapat 17 subjek (85%) stroke baru dan 3 subjek (15%) stroke berulang. Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna jenis stroke antara kedua kelompok ($p=0,231$).

Tabel 7. Aspek keamanan dan tolerabilitas penggunaan selimut penurun suhu

Parameter Keamanan	Selimut Inovasi	Selimut BLANKETROL
Menggigil	1 (5%)	1 (5%)
Aritmia	0 (0%)	0 (0%)
Hipotensi	0 (0%)	0 (0%)
Hiperglikemia	0 (0%)	1 (5%)
Hipoglikemia	0 (0%)	0 (0%)
Gangguan elektrolit	0 (0%)	0 (0%)
Gangguan kulit	0 (0%)	0 (0%)
Infeksi	0 (0%)	0 (0%)
Penghentian intervensi	0 (0%)	0 (0%)
<i>Serious adverse event</i>	0 (0%)	0 (0%)

Penggunaan selimut hipotermia selama tindakan menunjukkan bahwa pada kelompok selimut inovasi terdapat 1 subjek (5%) yang mengalami menggigil, sedangkan pada kelompok BLANKETROL terdapat 1 subjek (5%) yang mengalami menggigil dan 1 subjek (5%) yang mengalami hiperglikemia. Tidak ditemukan aritmia, hipotensi, hipoglikemia, gangguan elektrolit, infeksi, gangguan kulit, penghentian intervensi, maupun serious adverse event pada kedua kelompok selama periode intervensi dan observasi.

Pada subjek yang mengalami menggigil, dilakukan penatalaksanaan berupa pemberian parasetamol sesuai tata laksana klinis, peningkatan sementara suhu media pendingin menjadi 15°C, dan evaluasi ulang setelah sekitar 15 menit. Setelah menggigil berhenti dan pasien kembali nyaman, suhu media pendingin diturunkan

kembali secara bertahap menuju 10°C untuk melanjutkan proses pendinginan. Pemberian parasetamol pada kondisi ini dicatat sebagai penatalaksanaan adverse event atau rescue therapy terhadap menggigil, bukan sebagai terapi antipiretik awal sebelum intervensi.

Kejadian tidak diinginkan atau adverse event didefinisikan sebagai setiap keluhan, tanda, gejala, atau abnormalitas klinis/laboratorium yang muncul selama atau setelah intervensi, baik berhubungan maupun tidak berhubungan langsung dengan penggunaan selimut penurun suhu aksila. Serious adverse event didefinisikan sebagai kejadian tidak diinginkan yang menyebabkan kematian, mengancam nyawa, memerlukan perawatan intensif atau tindakan emergensi, memperpanjang lama rawat inap, menyebabkan kecacatan menetap, atau menimbulkan kondisi medis serius lainnya. Pada penelitian ini, tidak ditemukan serious adverse event pada kedua kelompok.

1. Subjek Stroke Berulang

Tabel 8. Kecepatan penurunan suhu aksila, nilai NLR, BDNF dan NIHSS pada pasien stroke berulang

Variabel	Mean ± SD	Median (min-max)
Kecepatan penurunan suhu aksila	0.60 ± 0.17	0.54 (0.48-0.80)
Delta NLR	1.67 ± 3.05	1 (-1 - 5)
Delta BDNF	-885 ± 316.46	-794 (-1237 - (-624))
Delta NIHSS	0 ± 0	0 (0-0)

Analisis pada subjek dengan stroke berulang bersifat deskriptif karena jumlah subjek terbatas dan penelitian tidak dirancang khusus untuk menilai perbedaan outcome berdasarkan riwayat stroke sebelumnya. Riwayat stroke berulang tetap dicatat karena dapat memengaruhi defisit neurologis awal, cadangan

fungsional otak, respons inflamasi, dinamika BDNF, dan proses pemulihan neurologis.

Pada subjek stroke berulang, rerata kecepatan penurunan suhu aksila adalah $0,60 \pm 0,17$ dengan median 0,54 (0,48–0,80). Perubahan NLR (delta NLR) menunjukkan peningkatan ringan dengan rerata $1,67 \pm 3,05$ dan median 1 (–1 sampai 5). Sementara itu, delta BDNF menunjukkan penurunan yang cukup besar dengan rerata $-885 \pm 316,46$ dan median -794 (–1237 sampai –624), sedangkan delta NIHSS tidak menunjukkan perubahan (0 ± 0 ; median 0).

2. Subjek Reperfusion

Tabel 9. Kecepatan penurunan suhu aksila, nilai NLR, BDNF dan NIHSS pada pasien reperfusion

Variabel	Mean \pm SD	Median (min-max)
Kecepatan penurunan suhu aksila	0.52 ± 0.14	0.50 (0.32-0.90)
Delta NLR	-1.50 ± 3.02	-1 (-8 - 5)
Delta BDNF	-517.04 ± 243.88	-461 (-1237 - (-140))
Delta NIHSS	-0.04 ± 0.20	0 (-1 - 0)

Analisis pada subjek yang mendapatkan terapi reperfusion bersifat deskriptif karena penelitian ini tidak dirancang khusus untuk menilai efek reperfusion terhadap perubahan suhu, NLR, BDNF, maupun NIHSS. Status reperfusion tetap dicatat karena dapat memengaruhi perubahan defisit neurologis akut, respons inflamasi, dan dinamika biomarker fase akut. Reperfusion dapat memberikan perbaikan neurologis dini melalui rekanalisasi pembuluh darah dan penyelamatan jaringan penumbra, tetapi juga dapat disertai cedera reperfusion yang melibatkan stres oksidatif dan inflamasi.

Pada subjek reperfusion, kecepatan penurunan suhu aksila sedikit lebih rendah dengan rerata $0,52 \pm 0,14$ dan median 0,50 (0,32–0,90). Delta NLR cenderung

menurun ringan dengan rerata $-1,50 \pm 3,02$ dan median -1 (-8 sampai 5). Delta BDNF juga mengalami penurunan dengan rerata $-517,04 \pm 243,88$ dan median -461 (-1237 sampai -140), sedangkan delta NIHSS relatif stabil dengan rerata $-0,04 \pm 0,20$ dan median 0 (-1 sampai 0).

B. Nilai *Neutrophil to Lymphocyte Ratio*, Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* dan Kecepatan Penurunan Suhu antara Selimut Inovasi dan BLANKETROL

Tabel 10. Perbedaan nilai *neutrophil to lymphocyte ratio* antar kelompok penelitian

Variabel	Selimut Inovasi	Selimut BLANKETROL	<i>p</i>
NLR pre	4.85 ± 3.91 ; 3 (1-18)	5.90 ± 3.47 ; 5 (2-16)	0.179 [‡]
NLR post	4.00 ± 2.22 ; 3.50 (2-10)	3.95 ± 2.64 ; 4 (1-13)	0.880 [‡]
<i>p</i>	0.123 [‡]	0.013[‡]	
Delta NLR	-0.85 ± 2.27 ; 0 (-8 - 2)	-1.95 ± 3.18 ; -2 (-9 - 5)	0.087 [‡]

[‡]Mann-Whitney; [‡]Wilcoxon; signifikan $p < 0,05$

Nilai NLR sebelum intervensi pada kelompok Selimut Inovasi memiliki rerata $4,85 \pm 3,91$ dengan median 3 (1–18), sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL memiliki rerata $5,90 \pm 3,47$ dengan median 5 (2–16). Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna nilai NLR awal antara kedua kelompok ($p=0,179$).

Setelah intervensi, rerata NLR pada kelompok Selimut Inovasi menjadi $4,00 \pm 2,22$ dengan median 3,50 (2–10), sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL sebesar $3,95 \pm 2,64$ dengan median 4 (1–13). Tidak ditemukan perbedaan bermakna nilai NLR post antar kelompok ($p=0,880$).

Analisis perubahan nilai NLR dalam masing-masing kelompok menunjukkan bahwa kelompok Selimut Inovasi mengalami penurunan NLR, namun tidak bermakna secara statistik ($p=0,123$). Kelompok Selimut BLANKETROL juga menunjukkan penurunan nilai NLR dan didapatkan perbedaan bermakna secara statistik ($p=0,013$). Nilai delta NLR pada kelompok Selimut Inovasi adalah $-0,85 \pm 2,27$ dengan median 0 (-8-2), sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL sebesar $-1,95 \pm 3,18$ dengan median -2 (-9-5). Perbedaan delta NLR antar kelompok tidak bermakna secara statistik ($p=0,087$).

Tabel 11. Perbedaan kadar *brain-derived neurotrophic factor* antar kelompok penelitian

Variabel	Selimut Inovasi	Selimut BLANKETROL	<i>p</i>
BDNF pre	1537.35 ± 1004.12; 1367.50 (250-4805)	2184.45 ± 1832.06; 1700 (840-9247)	0.094 [‡]
BDNF post	1066.90 ± 752.51; 920 (110-3510)	1566.60 ± 1616.19; 1142.50 (522-8010)	0.152 [‡]
<i>p</i>	<0.001 [£]	<0.001 [£]	
Delta BDNF	-470.45 ± 252.53; -435.50 (-1295 - (-140))	-617.85 ± 261.11; -556.50 (-1247 - (-318))	0.017 [‡]

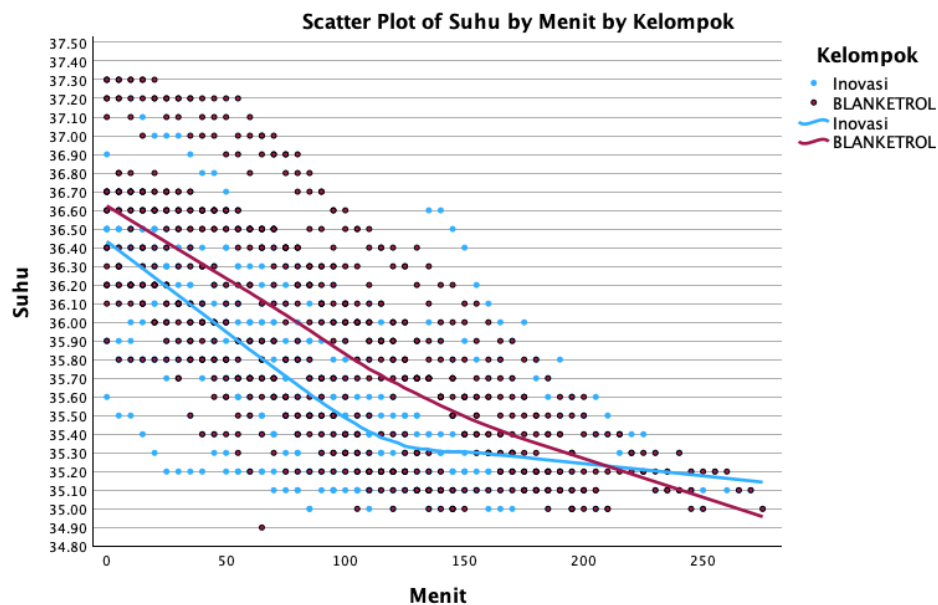
[‡]Mann-Whitney; [£]Wilcoxon; signifikan $p < 0,05$

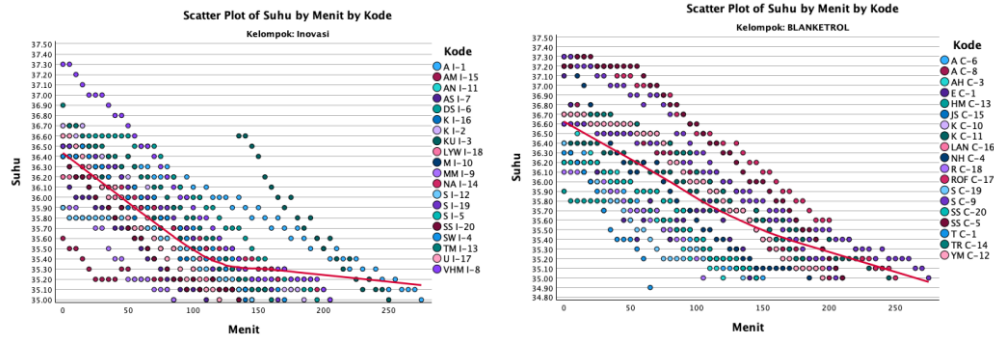
Nilai BDNF sebelum intervensi pada kelompok Selimut Inovasi memiliki rerata $1537,35 \pm 1004,12$ pg/mL dengan median 1367,50 (250–4805) pg/mL, sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL memiliki rerata $2184,45 \pm 1832,06$ pg/mL dengan median 1700 (840–9247) pg/mL. Analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar BDNF awal antara kedua kelompok ($p=0,094$).

Setelah intervensi, rerata kadar BDNF pada kelompok Selimut Inovasi menjadi $1066,90 \pm 752,51$ pg/mL dengan median 920 (110–3510) pg/mL, sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL sebesar $1566,60 \pm 1616,19$ pg/mL

dengan median 1142,50 (522–8010) pg/mL. Tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar BDNF post antar kelompok ($p=0,152$).

Analisis perubahan kadar BDNF dalam masing-masing kelompok menunjukkan bahwa kelompok Selimut Inovasi mengalami penurunan kadar BDNF yang bermakna secara statistik ($p<0,001$). Kelompok Selimut BLANKETROL juga menunjukkan penurunan kadar BDNF yang bermakna secara statistik ($p<0,001$). Nilai delta BDNF pada kelompok Selimut Inovasi adalah $-470,45 \pm 252,53$ pg/mL dengan median $-435,50$ ($-1295 - (-140)$) pg/mL, sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL sebesar $-617,85 \pm 261,11$ pg/mL dengan median $-556,50$ ($-1247 - (-318)$) pg/mL. Perbedaan delta BDNF antar kelompok didapatkan bermakna secara statistik ($p=0,017$).





Gambar 15. Kurva kecepatan penurunan suhu aksila terapi hipotermia

Secara umum, kedua kelompok mengalami penurunan suhu seiring bertambahnya waktu terapi, namun secara visual kelompok inovasi menunjukkan penurunan suhu yang lebih cepat pada fase awal dibandingkan kelompok BLANKETROL, tetapi tidak secara statistik. Hal ini terlihat dari kemiringan kurva kelompok inovasi yang lebih tajam pada menit-menit awal hingga sekitar menit ke-120. Kelompok inovasi mencapai suhu target sekitar 35,3-35,5°C lebih awal, kemudian cenderung memasuki fase stabilisasi suhu. Sebaliknya, kelompok BLANKETROL memperlihatkan penurunan suhu yang lebih gradual dan konsisten hingga akhir pengamatan. Sebaran titik pada masing-masing subjek menunjukkan adanya variasi individual terhadap respons pendinginan, meskipun pola umum tetap memperlihatkan efektivitas kedua metode dalam menurunkan suhu aksila secara progresif selama terapi hipotermia.

Tabel 12. Pola penurunan suhu seiring waktu

Variabel	F	Estimates (β)	S.E	CI95%	p
Waktu	71.803	-0.006	0.001	(-0.014) - 0.002	0.064

Linear mixed model; signifikan $p < 0,05$

Tidak terdapat perbedaan suhu yang bermakna secara statistik berdasarkan waktu pengamatan ($p=0.064$) namun terdapat kecenderungan perubahan suhu

terhadap waktu ($F=71.803$). Setiap penggunaan selimut hipotermia selama 1 menit, suhu turun 0.006°C ($\beta= -0.006$). Pola ini menunjukkan suhu cenderung turun secara lambat dengan bentuk kurva cenderung landai (*flat tren*).

Tabel 13. Perbedaan kecepatan penurunan suhu aksila antar kelompok penelitian

Variabel	Selimut Inovasi	Selimut BLANKETROL	<i>p</i>
Kecepatan penurunan suhu aksila	0.55 ± 0.14 ; 0.54 (0.32-0.80)	0.59 ± 0.20 ; 0.52 (0.34-1.29)	0.839 [‡]

[‡]Mann-Whitney; signifikan $p < 0,05$

Kelompok Selimut Inovasi memiliki rerata kecepatan penurunan suhu aksila sebesar $0.55 \pm 0.14^{\circ}\text{C}/\text{jam}$ dengan median $0.54^{\circ}\text{C}/\text{jam}$ (0.32-0.80 $^{\circ}\text{C}/\text{jam}$), sedangkan kelompok Selimut BLANKETROL sebesar $0.59 \pm 0.20^{\circ}\text{C}/\text{jam}$ dengan median $0.52^{\circ}\text{C}/\text{jam}$ (0.34-1.29 $^{\circ}\text{C}/\text{jam}$). Hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kecepatan penurunan suhu aksila antara kedua kelompok ($p=0,839$).

C. *Outcome* Klinis berdasarkan NIHSS antara Selimut Inovasi dan BLANKETROL

Tabel 14. Perbedaan *outcome* klinis berdasarkan nilai NIHSS 24 jam dan hari ke-7 antar kelompok penelitian

Variabel	Selimut Inovasi	Selimut BLANKETROL	<i>p</i>
NIHSS pre	10.25 ± 5.24 ; 9 (5-21)	10.30 ± 6.05 ; 6.50 (5-26)	0.934 [‡]
NIHSS 24 jam post	10.20 ± 5.22 ; 9 (5-21)	10.25 ± 5.97 ; 6.5 (5-26)	0.978 [‡]
NIHSS hari ke-7 post	10.20 ± 5.22 ; 9 (5-21)	10.25 ± 5.97 ; 6.5 (5-26)	0.978 [‡]
<i>p</i>	0.368 [§]	0.368 [§]	
Delta NIHSS 24 jam (pre-24 jam)	-0.05 ± 0.22 ; 0 (-1 - 0)	-0.05 ± 0.22 ; 0 (-1 - 0)	1.000 [‡]
Delta NIHSS hari ke-7 (24 jam-hari ke 7)	0 ± 0 ; 0 (0 - 0)	0 ± 0 ; 0 (0 - 0)	1.000 [‡]

[‡]Mann-Whitney; [§]Friedman; signifikan $p < 0,05$

Nilai NIHSS sebelum intervensi pada kelompok selimut inovasi dan kelompok BLANKETROL menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,934$). Rerata NIHSS pre pada kelompok selimut inovasi sebesar $10,25\pm 5,24$ dengan median 9 (5–21), sedangkan pada kelompok BLANKETROL sebesar $10,30\pm 6,05$ dengan median 6,50 (5–26).

Setelah intervensi, nilai NIHSS 24 jam post pada kelompok selimut inovasi menurun menjadi $10,20\pm 5,22$ dengan median 9 (5–21), sedangkan pada kelompok BLANKETROL menjadi $10,25\pm 5,97$ dengan median 6,50 (5–26). Pada hari ke-7 post intervensi, nilai NIHSS pada kedua kelompok tetap sama dengan nilai pada 24 jam post, yaitu $10,20\pm 5,22$ dengan median 9 (5–21) pada kelompok selimut inovasi dan $10,25\pm 5,97$ dengan median 6,50 (5–26) pada kelompok BLANKETROL. Perbandingan nilai NIHSS 24 jam post maupun hari ke-7 post antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna (masing-masing $p=0,978$).

Analisis dalam masing-masing kelompok menunjukkan penurunan NIHSS yang tidak bermakna secara statistik dari sebelum intervensi hingga hari ke-7, baik pada kelompok selimut inovasi maupun kelompok BLANKETROL ($p=0,368$). Delta NIHSS 24 jam (pre–24 jam) pada kelompok selimut inovasi sebesar $-0,05\pm 0,22$ dengan median 0 (-1 sampai 0), sedangkan pada kelompok BLANKETROL sebesar $-0,05\pm 0,22$ dengan median 0 (-1 sampai 0). Perbandingan delta NIHSS 24 jam antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p=1,000$). Selain itu, delta NIHSS antara 24 jam hingga hari ke-7 pada kedua kelompok adalah 0 ± 0 dengan median 0 (0–0), yang juga tidak berbeda bermakna

antar kelompok ($p=1,000$). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian selimut inovasi maupun BLANKETROL menghasilkan perubahan outcome klinis berdasarkan NIHSS yang serupa hingga hari ke-7 pengamatan.

Tabel 15. Perbedaan *outcome* klinis berdasarkan kategori NIHSS 24 jam antar kelompok penelitian

Variabel	Selimut Inovasi	Selimut BLANKETROL	<i>p</i>
NIHSS pre			1.000 ^f
• Rendah	0 (0)	0 (0)	
• Sedang/Berat	16 (80)	16 (80)	
• Berat	4 (20)	3 (15)	
• Sangat berat	0 (0)	1 (5)	
NIHSS 24 jam post			1.000 ^f
• Rendah	0 (0)	0 (0)	
• Sedang/Berat	16 (80)	16 (80)	
• Berat	4 (20)	3 (15)	
• Sangat berat	0 (0)	1 (5)	
NIHSS hari ke-7 post			1.000 ^f
• Rendah	0 (0)	0 (0)	
• Sedang/Berat	16 (80)	16 (80)	
• Berat	4 (20)	3 (15)	
• Sangat berat	0 (0)	1 (5)	
<i>p</i>	1.000 [§]	1.000 [§]	

^fFisher exact; [§]Friedman; signifikan $p<0,05$

Distribusi kategori NIHSS sebelum intervensi pada kedua kelompok menunjukkan karakteristik yang hampir sama. Sebagian besar pasien berada pada kategori sedang/berat, masing-masing sebanyak 16 pasien (80%) pada kedua kelompok. Kategori berat ditemukan pada 4 pasien (20%) pada kelompok selimut inovasi dan 3 pasien (15%) pada kelompok BLANKETROL. Kategori sangat berat hanya ditemukan pada 1 pasien (5%) kelompok BLANKETROL. Uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna distribusi kategori NIHSS pre antar kelompok ($p=1,000$).

Setelah intervensi, tidak terjadi perubahan kategori NIHSS baik pada kelompok selimut inovasi maupun kelompok BLANKETROL. Tidak terdapat

perbedaan bermakna distribusi kategori NIHSS post antar kelompok baik pada 24 jam post ($p=1,000$) maupun hari ke-7 post ($p=1.000$).

Analisis perubahan kategori NIHSS dalam masing-masing kelompok juga tidak menunjukkan perubahan bermakna secara statistik. Kelompok selimut inovasi dan kelompok BLANKETROL memiliki nilai $p=1.000$.

D. Faktor-Faktor memengaruhi Kecepatan Penurunan Suhu

Tabel 16. Faktor memengaruhi kecepatan penurunan suhu aksila

Variabel	Kecepatan Penurunan Suhu Aksila	<i>p</i>
Usia	-	0.104 [‡] ($r=-0.261$)
Indeks massa tubuh	-	0.902 [‡] ($r=0.020$)
<i>Total body water</i>	-	0.326 [‡] ($r=-0.159$)
Reperfusi		0.010[‡]
• Ya	0.52 ± 0.14; 0.50 (0.32-0.90)	
• Tidak	0.65 ± 0.20; 0.62 (0.40-1.29)	

[‡]Spearman; [‡]Mann-Whitney; signifikan $p<0,05$

Tindakan reperfusi secara signifikan ($p=0,010$) menunjukkan pengaruh terhadap kecepatan penurunan suhu aksila dimana subjek yang tidak menjalani reperfusi menunjukkan penurunan suhu yang lebih besar secara statistik dibandingkan subjek yang menjalani reperfusi. Usia, indeks massa tubuh, dan *total body water* tidak memiliki hubungan bermakna dengan kecepatan penurunan suhu aksila.

E. Faktor-Faktor memengaruhi Perubahan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

Tabel 17. Faktor memengaruhi perubahan kadar *brain-derived neurotrophic factor*

Variabel	Delta Kadar <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>	<i>p</i>
Usia	-	0.746 [‡] ($r=-0.053$)
Jenis kelamin		0.665 [‡]

Variabel	Delta Kadar <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>	p
• Laki-laki	-529.20 ± 266.51; -456.50 (-1237 - (-140))	
• Perempuan	-559.10 ± 268.11; -483.50 (-1295 - (-318))	
Indeks massa tubuh	-	0.789 [‡] (r=-0.044)
Diabetes melitus		0.098 [‡]
• Ya	-511.35 ± 267.79; -449.50 (-1295 - (-140))	
• Tidak	-620.66 ± 250.04; -541 (-1237 - (-335))	
Hipertensi		0.924 [‡]
• Ya	-539.71 ± 263.41; -475 (-1295 - (-140))	
• Tidak	-549.05 ± 272.41; -462 (-1237 - (-234))	
Merokok		0.989 [‡]
• Ya	-556.21 ± 296.29; -462 (-1295 - (-140))	
• Tidak	-527.82 ± 221.52; -481 (-1175 - (-318))	
Reperfusi		0.525 [‡]
• Ya	-517.04 ± 243.88; -461 (-1237 - (-140))	
• Tidak	-548.81 ± 295.77; -483.5 (-1295 - (-274))	

[‡]Spearman; [‡]Mann-Whitney; signifikan p<0,05

Usia tidak memiliki hubungan bermakna dengan kadar Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (p=0,746; r=-0,053). Indeks massa tubuh juga tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan kadar BDNF (p=0,789; r=-0,044). Hasil tersebut menunjukkan bahwa usia maupun indeks massa tubuh tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar BDNF pada subjek penelitian.

Kadar BDNF berdasarkan jenis kelamin tidak menunjukkan perbedaan bermakna (p=0,665). Subjek laki-laki memiliki kadar BDNF sebesar -529,20±266,51 dengan median -456,50 (-1237 sampai -140), sedangkan subjek perempuan sebesar -559,10±268,11 dengan median -483,50 (-1295 sampai -318). Temuan ini menunjukkan bahwa kadar BDNF relatif serupa pada kedua kelompok jenis kelamin.

Pada variabel diabetes melitus, tidak ditemukan perbedaan bermakna terhadap kadar BDNF (p=0,098). Subjek dengan diabetes melitus memiliki kadar BDNF sebesar -511,35±267,79 dengan median -449,50 (-1295 sampai -140), sedangkan subjek tanpa diabetes melitus sebesar -620,66±250,04 dengan median -

541 (-1237 sampai -335). Hasil tersebut menunjukkan bahwa status diabetes melitus tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar BDNF.

Variabel hipertensi juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kadar BDNF ($p=0,924$). Subjek dengan hipertensi memiliki kadar BDNF sebesar $-539,71 \pm 263,41$ dengan median -475 (-1295 sampai -140), sedangkan subjek tanpa hipertensi sebesar $-549,05 \pm 272,41$ dengan median -462 (-1237 sampai -234). Temuan ini menunjukkan bahwa hipertensi tidak berhubungan signifikan dengan kadar BDNF.

Status merokok tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kadar BDNF ($p=0,989$). Subjek yang merokok memiliki kadar BDNF sebesar $-556,21 \pm 296,29$ dengan median -462 (-1295 sampai -140), sedangkan subjek yang tidak merokok sebesar $-527,82 \pm 221,52$ dengan median -481 (-1175 sampai -318). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kebiasaan merokok tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar BDNF.

Status reperfusi tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap kadar BDNF ($p=0,525$). Subjek yang menjalani reperfusi memiliki kadar BDNF sebesar $-517,04 \pm 243,88$ dengan median -461 (-1237 - (-140)), sedangkan subjek yang tidak menjalani reperfusi sebesar $-548,81 \pm 295,77$ dengan median $-483,5$ (-1295 - (-274)).

F. Faktor-Faktor memengaruhi Perubahan *Outcome* Klinis

Tabel 18. Faktor memengaruhi perubahan *outcome* klinis berdasarkan perubahan NIHSS

Variabel	Delta NIHSS	<i>p</i>
Usia	-	0.207 [¥] (r= 0.204)
Jenis kelamin		1.000 [‡]
• Laki-laki	-0.05 ± 0.22; 0 (-1 - 0)	
• Perempuan	-0.05 ± 0.22; 0 (-1 - 0)	
Diabetes melitus		0.348 [‡]
• Ya	-0.07 ± 0.26; 0 (-1 - 0)	
• Tidak	0 ± 0; 0 (0-0)	
Lokasi lesi		0.824 [Ⓔ]
• Arteri cerebral anterior	0 ± 0; 0 (0-0)	
• Arteri cerebral media	-0.09 ± 0.28; 0 (-1 - 0)	
• Arteri cerebral posterior	0 ± 0; 0 (0-0)	
• Arteri cerebellar	0 ± 0; 0 (0-0)	
• Arteri basilar / vertebral	0 ± 0; 0 (0-0)	
Luas lesi	-	0.156 [¥] (r= -0.229)
Reperfusi		0.770 [‡]
• Ya	-0.04 ± 0.20; 0 (-1 - 0)	
• Tidak	-0.06 ± 0.25; 0 (-1 - 0)	

[¥]Spearman; [‡]Mann-Whitney; [Ⓔ]Kruskal-Wallis; signifikan p<0,05

Usia tidak memiliki hubungan bermakna dengan perubahan NIHSS sebagai indikator *outcome* klinis (p=0,207; r=0,204). Luas lesi juga tidak menunjukkan hubungan bermakna terhadap perubahan NIHSS (p=0,156; r=-0,229). Perubahan NIHSS berdasarkan jenis kelamin tidak menunjukkan perbedaan bermakna (p=1,000). Pasien laki-laki maupun perempuan sama-sama memiliki delta NIHSS sebesar -0,05±0,22 dengan median 0 (-1 sampai 0), sehingga perbaikan klinis pada kedua kelompok relatif serupa.

Pada variabel diabetes melitus, tidak ditemukan perbedaan bermakna terhadap perubahan NIHSS (p=0,348). Pasien dengan diabetes melitus memiliki delta NIHSS sebesar -0,07±0,26 dengan median 0 (-1 sampai 0), sedangkan pasien tanpa diabetes melitus menunjukkan delta NIHSS sebesar 0±0 dengan median 0 (0–

0). Temuan ini menunjukkan bahwa status diabetes melitus tidak berpengaruh signifikan terhadap outcome klinis pasien.

Lokasi lesi juga tidak menunjukkan hubungan bermakna dengan perubahan NIHSS ($p=0,824$). Lesi melibatkan arteri cerebral media memiliki delta NIHSS sebesar $-0,09 \pm 0,28$ dengan median 0 (-1 sampai 0), sedangkan lesi pembuluh darah lainnya menunjukkan delta NIHSS sebesar 0 ± 0 dengan median 0 (0-0). Hasil tersebut menunjukkan bahwa lokasi lesi tidak berpengaruh signifikan terhadap perbaikan klinis pasien.

Status reperfusi tidak menunjukkan perbedaan bermakna terhadap perubahan NIHSS ($p=0,770$). Subjek yang menjalani reperfusi memiliki perubahan NIHSS sebesar $-0,04 \pm 0,20$ dengan median 0 (-1 - 0), sedangkan subjek yang tidak menjalani reperfusi sebesar $-0,06 \pm 0,25$ dengan median 0 (-1 - 0).

G. Analisis Multivariat

1. Faktor Memengaruhi Perubahan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

Analisis multivariat dilakukan pada variabel yang memenuhi uji kandidat yaitu variabel dengan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat, antara lain intervensi selimut inovasi dan diabetes melitus.

Tabel 19. Analisis multivariat faktor-faktor memengaruhi perubahan kadar *brain-derived neurotrophic factor*

Variabel		Unstand. Coeff		Stand. Coeff. B	t	Sig.	CI95%	
		B	SE				Lower	Upper
Delta BDNF	Selimut inovasi	-131.815	83.529	-.253	-1.578	.123	-301.060	37.430
	Diabetes melitus	-77.925	91.137	-.137	-.855	.398	-262.586	106.736

Regresi linear; signifikan $p < 0,05$

Berdasarkan hasil regresi linear multivariat, tidak terdapat variabel yang berpengaruh signifikan terhadap perubahan kadar Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) karena seluruh variabel memiliki nilai $p > 0,05$.

Variabel intervensi selimut inovasi menunjukkan koefisien B sebesar -131,815 dengan nilai $p = 0,123$ serta CI95% -301,060 sampai 37,430. Sementara itu, diabetes melitus memiliki koefisien B sebesar -77,925 dengan nilai $p = 0,398$ serta CI95% -262,586 sampai 106,736. Hasil tersebut menunjukkan bahwa baik intervensi selimut inovasi maupun diabetes melitus tidak memiliki pengaruh bermakna terhadap perubahan kadar BDNF setelah dilakukan analisis multivariat.

Analisis multivariat pada penelitian ini perlu diposisikan sebagai analisis eksploratif. Variabel yang bermakna pada analisis bivariat tetapi tidak tetap bermakna pada analisis multivariat tidak dapat langsung disimpulkan sebagai tidak berpengaruh secara klinis. Jumlah subjek yang relatif kecil dibandingkan jumlah kandidat variabel menyebabkan hasil analisis berisiko mengalami *overfitting* dan memiliki *power* statistik yang terbatas. Sehingga, hasil multivariat tidak dapat digunakan sebagai dasar kesimpulan kausal yang kuat. Interpretasi hasil lebih tepat digunakan untuk melihat kecenderungan awal hubungan antarvariabel yang perlu dikonfirmasi pada penelitian dengan ukuran sampel lebih besar.

2. Faktor Memengaruhi Perubahan *Outcome* Klinis

Analisis multivariat dilakukan pada variabel yang memenuhi uji kandidat yaitu variabel dengan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat, antara lain usia dan luas lesi.

Tabel 20. Analisis multivariat faktor-faktor memengaruhi perubahan *outcome* klinis

Variabel	Unstand. Coeff		Stand. Coeff. B	t	Sig.	CI95%		
	B	SE				Lower	Upper	
Delta	Usia	.004	.003	.229	1.479	.148	-.001	.009
NIHSS	Luas lesi	-.002	.001	-.265	-1.645	.109	-.004	.000

Regresi linear; signifikan $p < 0,05$

Analisis multivariat dilakukan pada variabel yang memenuhi uji kandidat, yaitu variabel dengan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat. Pada analisis perubahan *outcome* klinis berdasarkan delta NIHSS, variabel yang dimasukkan dalam model adalah usia dan luas lesi.

Berdasarkan hasil regresi linear multivariat, tidak terdapat variabel yang berpengaruh bermakna terhadap perubahan NIHSS sebagai indikator *outcome* klinis karena seluruh variabel memiliki nilai $p > 0,05$. Variabel usia memiliki koefisien B sebesar 0,004 dengan nilai $p = 0,148$, sedangkan luas lesi memiliki koefisien B sebesar -0,002 dengan nilai $p = 0,109$. Hasil ini menunjukkan bahwa usia dan luas lesi tidak berhubungan bermakna dengan perubahan NIHSS pada penelitian ini.

Analisis multivariat ini diposisikan sebagai analisis eksploratif karena jumlah subjek relatif terbatas dibandingkan jumlah kandidat variabel, sehingga hasil perlu ditafsirkan secara hati-hati. Jumlah subjek yang relatif kecil dibandingkan jumlah kandidat variabel menyebabkan hasil analisis berisiko mengalami *overfitting* dan memiliki *power* statistik yang terbatas. Sehingga, hasil multivariat tidak dapat digunakan sebagai dasar kesimpulan kausal yang kuat. Interpretasi hasil lebih tepat digunakan untuk melihat kecenderungan awal

hubungan antarvariabel yang perlu dikonfirmasi pada penelitian dengan ukuran sampel lebih besar.

BAB V

PEMBAHASAN

A. Demografi Pasien Stroke Iskemik

Analisis karakteristik subjek penelitian antar kedua kelompok penelitian menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan, hal ini mengindikasikan bahwa sebaran data antar kelompok bersifat homogen. Pasien stroke iskemik didominasi oleh median usia 58 tahun, jenis kelamin yang seimbang antara laki-laki dan perempuan dan indeks massa tubuh dalam kategori normal berdasarkan nilai median. Mayoritas subjek memiliki komorbid hipertensi.

Suherlim R, dkk dalam penelitian melibatkan 338 pasien stroke iskemik di RS Sanglah Denpasar Bali mendapatkan bahwa usia subjek penelitian didominasi oleh rentang usia 40-60 tahun (53.6%), laki-laki (64.5%), memiliki jenis stroke baru (75.1%) dengan skor NIHSS didominasi derajat ringan (48.2%) dan sedang (51.5%). Komorbid yang paling sering dilaporkan adalah hipertensi (60.1%), dislipidemia (59.5%) dan diabetes melitus (44.1%).¹⁶³ Restikasari NT, dkk dalam penelitian melibatkan 355 subjek stroke iskemik dari RS dr. Hasan Sadikit Bandung mendapatkan bahwa mayoritas subjek memiliki rentang usia 55-64 tahun (36.1%), laki-laki (76.7%). Komorbid yang paling banyak dilaporkan adalah hipertensi (85.9%), diikuti dislipidemia (47.3%). Hanya terdapat 24.5% subjek yang menyatakan memiliki diabetes melitus.¹⁶⁴ Perdana PC, dkk yang melakukan penelitian di RSUD dr. Soetomo terhadap 53 pasien stroke iskemik mendapatkan bahwa sebagian besar subjek adalah laki-laki (54.72%) dengan mayoritas usia berada pada rentang 48-62 tahun (54.72%). Komorbid yang paling banyak

dilaporkan adalah hipertensi (84.91%) diikuti dislipidemia (49.06%) dan diabetes melitus (35.85%). Derajat keparahan stroke berdasarkan NIHSS menunjukkan 28.30% subjek memiliki stroke derajat ringan, 64.15% subjek memiliki stroke derajat sedang, 3.77% subjek memiliki stroke derajat sedang-berat dan 3.77% subjek memiliki stroke derajat berat.¹⁶⁵

Penuaan merupakan faktor risiko non-modifiable paling kuat terhadap kejadian stroke. Risiko stroke meningkat dua kali lipat setiap 10 tahun setelah usia 55 tahun. Sekitar tiga perempat kasus stroke terjadi pada individu berusia ≥ 65 tahun. Proses penuaan diketahui menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada sirkulasi serebral, baik mikrosirkulasi maupun makrosirkulasi. Perubahan mikrosirkulasi terkait usia diduga dipengaruhi oleh disfungsi endotel, gangguan autoregulasi serebral, dan gangguan neurovascular coupling. Disfungsi endotel dapat memicu neuroinflamasi. Gangguan autoregulasi serebral berpotensi menyebabkan cedera mikrovaskular.¹⁶⁶

Seiring bertambahnya usia, terjadi perubahan struktural dan fungsional pada pembuluh darah besar maupun kecil yang meningkatkan risiko stroke iskemik. Perubahan tersebut ditandai oleh peningkatan kekakuan arteri, disfungsi endotel, dan akumulasi plak aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan proses utama yang mendasari terjadinya stroke iskemik. Kondisi ini terjadi akibat penumpukan lipid, kolesterol, dan debris seluler pada dinding arteri sehingga membentuk plak yang mempersempit lumen pembuluh darah. Proses tersebut semakin dipercepat oleh peningkatan stres oksidatif dan penurunan respons antiinflamasi. Penyempitan

arteri serebral menyebabkan penurunan aliran darah otak dan meningkatkan risiko kejadian iskemik.¹⁶⁷

Risiko stroke sepanjang hidup lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan risiko mencapai 1 dari 4 perempuan setelah usia 25 tahun.¹⁶⁸ Perubahan risiko stroke berdasarkan usia juga berbeda menurut jenis kelamin. Insidensi stroke lebih tinggi pada perempuan usia <30 tahun, sedangkan pada usia pertengahan angka kejadian lebih tinggi pada laki-laki. Memasuki dekade kedelapan kehidupan, angka kejadian stroke kembali setara atau bahkan lebih tinggi pada perempuan.^{169,170}

Faktor risiko spesifik pada perempuan, baik faktor yang dapat dimodifikasi secara langsung maupun faktor reproduksi berpotensi memengaruhi prediksi risiko stroke. Faktor yang memengaruhi paparan estrogen sepanjang hidup, yaitu periode dari menarke hingga menopause, berhubungan dengan peningkatan risiko stroke. Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa masa reproduksi <30 tahun berkaitan dengan peningkatan risiko stroke sebesar 75% dibandingkan masa reproduksi 36–38 tahun. Hubungan ini terutama dipengaruhi oleh menopause prematur (<40 tahun) atau menopause dini (40-44 tahun), meskipun menarke terlalu dini maupun terlambat juga dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke.¹⁷¹

Data terbaru dari kohort di Amerika Serikat dan berbagai negara lain menunjukkan bahwa hipertensi memiliki hubungan yang lebih kuat dengan risiko stroke total maupun stroke iskemik pada perempuan dibandingkan laki-laki, meskipun telah disesuaikan dengan penggunaan obat antihipertensi.^{172,173} Data longitudinal di Amerika Serikat juga menunjukkan bahwa peningkatan tekanan

darah pada perempuan terjadi lebih cepat mulai dekade ketiga kehidupan. Temuan ini mendukung adanya perbedaan biologis terkait kontribusi tekanan darah terhadap penyakit kardiovaskular dan stroke pada usia lanjut. Penelitian observasional berskala besar menunjukkan bahwa risiko stroke pada perempuan sudah meningkat pada tekanan darah sistolik yang lebih rendah dibandingkan laki-laki, yaitu sekitar 120 mmHg pada perempuan dan 150 mmHg pada laki-laki.¹⁷⁴ Beberapa mekanisme yang diduga mendasari hubungan antara peningkatan tekanan darah pada kejadian akut stroke meliputi aktivasi dini jalur simpatis dan gangguan autoregulasi serebral pada area ischemic penumbra. Gangguan autoregulasi pada iskemia serebral akut, disertai peningkatan tekanan darah dan variabilitas tekanan darah, berkaitan dengan penurunan perfusi serebral. Kondisi ini dapat menurunkan kemungkinan reperfusi pada jaringan penumbra yang masih viabel di sekitar inti iskemik, sehingga meningkatkan risiko perluasan infark dan penurunan fungsi neurologis.¹⁷⁵

Diabetes melitus menyebabkan perubahan metabolik berupa hiperglikemia kronis, resistensi insulin, dan dislipidemia yang mempercepat aterosklerosis serta meningkatkan risiko stroke iskemik. Hiperglikemia menurunkan produksi nitric oxide melalui hambatan terhadap enzim endothelial *nitric oxide synthase* (eNOS) dan meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species*. Resistensi insulin juga meningkatkan stres oksidatif sehingga fungsi vasodilatasi pembuluh darah menurun. Pada saat yang sama, produksi endotelin-1 meningkat dan memicu vasokonstriksi, hipertrofi otot polos vaskular, serta aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron.¹⁷⁶

Pembentukan *advanced glycosylation end-products* (AGEs) pada diabetes memperberat kerusakan endotel dengan meningkatkan inflamasi, adhesi leukosit, dan migrasi makrofag ke plak aterosklerosis. Aktivasi jalur inflamasi melalui *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (Nf-kB) meningkatkan produksi sitokin proinflamasi dan mempercepat aterogenesis. Diabetes juga menyebabkan gangguan fungsi sel otot polos vaskular dan disfungsi otonom yang semakin memperburuk kerusakan pembuluh darah.¹⁷⁶

Pada penelitian ini didapatkan luas lesi memiliki median 18-19 cm³ dimana lokasi lesi paling sering adalah bagian otak belakang (lobus parietal, lobus temporal, lobus occipital, dan insula), keterlibatan pada hemisfer kiri, onset stroke < 24 jam dan jenis stroke baru. Sebagian besar subjek pada kedua kelompok mendapatkan terapi reperfusi. Pada kelompok BLANKETROL, terapi reperfusi diberikan pada 14 subjek, sedangkan pada kelompok selimut inovasi diberikan pada 10 subjek.

Suherlim R, dkk dalam penelitian melibatkan 338 pasien stroke iskemik di RS Sanglah Denpasar Bali mendapatkan bahwa lokasi infark tersering terletak pada sirkulasi anterior (77.5%) dengan jumlah serupa antara hemisfer dekstra dan sinistra.¹⁶³ Danardhono RH, dkk dalam penelitian terhadap 162 pasien stroke sikemik dari Rumah Sakit Pusat Otak Nasional (PON) mendapatkan bahwa sebagian besar kasus terkena pada lobus parietal (142 kasus) diikuti lobus frontal (109 kasus), lobus temporal (96 kasus), lobus oksipital (49 kasus), batang otak (14 kasus) dan serebellum (13 kasus).¹⁷⁷ Udo-Affah GU, dkk yang mengevaluasi 500 pasien stroke mendapatkan bahwa 63.2% kasus memiliki jenis stroke iskemik.

Lokasi yang paling sering terkena adalah lobus parietal kiri (24.8%) dengan bentuk lesi terbanyak adalah oval (30.8%) dan irreguler (21.8%).¹⁷⁸

Lobus parietal dan temporal terutama divaskularisasi oleh arteri serebral media (MCA) dan arteri serebral posterior (PCA). MCA memasok korteks lateral kedua lobus, sedangkan PCA memasok permukaan medial dan inferiornya, serta struktur dalam yang penting seperti hipokampus.¹⁷⁹ Segala bentuk sumbatan pada MCA atau PCA dapat menyebabkan gangguan pada otak bagian belakang (lobus parietal, lobus temporal, lobus occipital, dan insula).

Oklusi MCA merupakan salah satu jenis stroke iskemik akut yang paling sering terjadi. Tromboemboli pada MCA terutama disebabkan oleh emboli kardiogenik, yaitu bekuan darah yang berasal dari jantung, serta emboli arteri-ke-arteri akibat aterosklerosis karotis atau intrakranial. Faktor risiko utama dapat dikelompokkan menjadi faktor kardiovaskular, gaya hidup, dan faktor sistemik.¹⁸⁰

MCA merupakan cabang terbesar dan paling kompleks dari *internal carotid artery* (ICA). Arteri ini menjadi sumber utama suplai darah ke area penting serebrum, meliputi lobus frontal, parietal, dan temporal bagian lateral, ganglia basalis melalui cabang lentikulostriata, serta area fungsional utama seperti korteks motorik, area Broca, dan area Wernicke. MCA juga menjadi lokasi yang sering terlibat pada berbagai penyakit neurologis, seperti stroke tromboemboli yang mencakup sekitar 40% seluruh stroke iskemik, aneurisma sakular terutama pada bifurkasi M1-M2, malformasi arteriovenosa di regio peri-Sylvian, serta penjepitan vaskular akibat tumor seperti glioblastoma dan metastasis. Secara evolusioner, MCA berperan dalam menyuplai korteks serebri yang berkembang dan pada fase

embrional berasal dari ICA sebelum mengalami fusi menjadi struktur tubular tunggal.¹⁸¹

Meskipun cabang kortikal frontoparietal dan temporal memiliki kedekatan anatomis, terdapat dua karakteristik mikrovaskular penting. Pertama, tidak terdapat anastomosis fungsional antar pembuluh kortikal yang berdekatan sehingga terbentuk zona *watershed* yang terpisah pada batas teritorial vaskular. Kedua, terdapat pemisahan vaskular yang lengkap antara sistem trunkus superior (frontoparietal) dan inferior (temporal), serta antar cabang perforator lentikulostriata. Kondisi ini menyebabkan wilayah perfusi MCA bersifat sangat tersegmentasi dan menjelaskan pola infark khas yang sering ditemukan pada praktik klinis.¹⁸¹

MCA merupakan lokasi tromboemboli yang paling sering terjadi karena menjadi kelanjutan terbesar dan paling langsung dari ICA. Jalur anatomi yang lurus dan berdiameter besar ini memudahkan embolus yang berasal dari jantung maupun arteri karotis untuk masuk langsung ke MCA. MCA menerima sebagian besar aliran darah serebral dari ICA sehingga embolus cenderung mengikuti jalur dengan resistensi paling rendah dan aliran terbesar menuju arteri tersebut. Selain itu, MCA menyuplai area otak yang sangat luas, meliputi ganglia basalis, kapsula interna, dan sebagian besar korteks serebri lateral. Wilayah perfusi yang besar dan kebutuhan metabolik yang tinggi menyebabkan MCA lebih sering terpapar emboli sirkulasi.^{182,183}

Selain emboli kardiogenik, MCA juga rentan mengalami aterosklerosis intrakranial. Plak aterosklerosis pada MCA dapat mengalami ruptur dan memicu

pembentukan trombus lokal (*in situ* thrombosis) maupun pelepasan fragmen emboli kecil ke cabang distal (*artery-to-artery embolism*). Segmen awal MCA, yaitu segmen M1, memiliki banyak cabang kecil berupa arteri lentikulostriata sebelum bercabang menjadi M2. Perubahan diameter dan sudut percabangan pembuluh darah pada area ini menyebabkan embolus mudah tersangkut pada titik bifurkasi atau trifurkasi pembuluh darah.¹⁸⁴

Cerebral venous and dural sinuses thrombosis (CVT) merupakan salah satu penyebab stroke iskemik yang jarang dan sering tidak terdiagnosis, dengan angka kejadian sekitar 0,5-1% dari seluruh kasus stroke. Bentuk CVT yang paling sering adalah trombosis sinus transversus kiri yang disertai lesi temporal posterior kiri akibat trombosis vena kortikal temporal kiri. Kondisi berikutnya adalah trombosis sinus sagitalis superior yang berhubungan dengan lesi frontal kiri akibat trombosis vena kortikal frontal kiri. Risiko trombosis pada sinus sagitalis superior meningkat akibat panjang pembuluh yang lebih besar dan diameter yang lebih sempit. Selain itu, sinus transversus kiri sering bersifat hipoplastik dibandingkan sisi kanan dan memiliki kecepatan aliran darah yang lebih rendah sehingga lebih rentan mengalami trombosis.¹⁸⁵ Studi neuroimaging fungsional menunjukkan bahwa pusat utama bahasa pada sebagian besar individu berada di regio perisylvian hemisfer kiri, ditemukan pada sekitar 95% individu *right-handed* dan 75% individu *left-handed*. Sistem bahasa terdiri atas dua jalur utama, yaitu dorsal fronto-parietal pathway dan ventral temporal pathway. Jalur dorsal fronto-parietal berperan dalam proses artikulasi dan sintaksis, sedangkan jalur ventral temporal berfungsi dalam proses dekode suara menjadi representasi leksikal serta pemahaman makna kata.

Maka tidak mengherankan sebagian besar pasien stroke iskemik sering mengalami gangguan bahasa pasca kejadian.¹⁸⁶

Stroke iskemik hemisfer kiri dilaporkan lebih sering terjadi dan umumnya memiliki *outcome* yang lebih buruk dibandingkan stroke pada hemisfer kanan. Insidensi stroke iskemik pembuluh besar juga lebih tinggi pada distribusi MCA kiri, yang berkontribusi terhadap perbedaan karakteristik kedua hemisfer tersebut. Infark hemisfer kiri ditemukan lebih sering dibandingkan hemisfer kanan pada dewasa muda. Beberapa penelitian menunjukkan adanya perbedaan hemodinamik antara sirkulasi arteri karotis kanan dan kiri. Kondisi ini terutama berkaitan dengan perbedaan kompleks intima-media dan kecepatan aliran pada arteri karotis kiri yang menyebabkan stres vaskular dan kerusakan intima lebih tinggi. Perubahan tersebut dapat memicu proses aterosklerosis sehingga meningkatkan risiko kejadian iskemik berat pada hemisfer kiri. Penelitian juga menunjukkan bahwa stroke iskemik pembuluh besar dan kardioemboli lebih sering terjadi pada hemisfer kiri. Data observasi klinis menggunakan transcranial Doppler (TCD) menunjukkan kecenderungan gelembung saline lebih sering mengalir ke hemisfer kiri dibandingkan kanan (57% vs 43%, $p < 0,001$). Hal ini diduga karena arteri karotis komunis kiri merupakan cabang langsung dari aorta sehingga emboli kardiogenik cenderung mengikuti jalur yang lebih lurus menuju hemisfer kiri.¹⁸⁷

Penelitian pada bayi dan anak menunjukkan bahwa hemisfer kiri memiliki kebutuhan metabolik yang lebih tinggi dibandingkan hemisfer kanan. Perbedaan metabolik ini menyebabkan hemisfer kiri lebih rentan mengalami gangguan fungsi saat terjadi penurunan aliran darah serebral. Asimetri kebutuhan metabolik antar

hemisfer juga diduga memengaruhi proses neuroplastisitas pada fase awal maupun lanjut pemulihan pasca stroke, termasuk pada orang dewasa. Selain itu, perubahan aliran darah serebral dan neuroplastisitas yang terjadi seiring proses penuaan kemungkinan turut berperan terhadap risiko stroke dan prognosis pemulihan pasien.¹⁸⁷

Stroke berulang diketahui menyebabkan kerusakan neurologis yang lebih berat dan secara signifikan meningkatkan skor NIHSS. Tidak seperti kejadian awal, stroke berulang akan memperburuk defisit neurologis yang sudah ada sebelumnya, sehingga mengakibatkan disabilitas fisik dan kognitif yang lebih berat. Skor *baseline* pasca-stroke (status neurologis pasien sebelum kejadian sekunder) akan meningkat secara permanen jika pasien tidak pulih sepenuhnya. Stroke berulang akan menyebabkan *spike* akut pada skor NIHSS, tergantung pada ukuran dan lokasi cedera otak baru. Dalam literatur klinis, peningkatan mendadak 4 poin atau lebih pada skala NIHSS seringkali menjadi ambang batas yang digunakan untuk mendiagnosis stroke berulang atau kejadian neurologis sekunder.^{188,189}

Sebagian besar subjek pada kedua kelompok mendapatkan terapi reperfusi. Distribusi ini menunjukkan bahwa proporsi pasien yang mendapatkan reperfusi relatif seimbang antar kelompok, sehingga perbedaan *outcome* antara kedua kelompok tidak kemungkinan besar disebabkan oleh ketidakseimbangan besar dalam pemberian terapi reperfusi.

Namun terapi reperfusi tetap perlu dipertimbangkan dalam interpretasi hasil penelitian. Reperfusi dapat memengaruhi perubahan defisit neurologis akut melalui rekanalisasi pembuluh darah, penyelamatan jaringan penumbra, serta

perbaikan aliran darah serebral. Sehingga perubahan NIHSS dalam 24 jam tidak hanya dapat dipengaruhi oleh intervensi hipotermia, tetapi juga oleh respons terhadap terapi reperfusi. Selain itu, reperfusi juga dapat memengaruhi respons biologis fase akut, termasuk perubahan inflamasi sistemik yang tercermin melalui NLR dan dinamika biomarker neurotropik seperti BDNF.¹⁹⁰

Pada penelitian ini, NIHSS awal pada pasien yang mendapatkan reperfusi dinilai setelah reperfusi atau setelah stabilisasi awal sebelum intervensi hipotermia, sehingga digunakan sebagai *baseline* klinis pra-hipotermia. Pendekatan ini dilakukan untuk mengurangi pencampuran efek langsung reperfusi terhadap perubahan NIHSS setelah intervensi. Namun, keberhasilan reperfusi, waktu reperfusi, derajat kolateral, serta luas jaringan penumbra tidak dianalisis secara khusus, sehingga pengaruh reperfusi terhadap perubahan klinis dan biomarker belum dapat dipisahkan sepenuhnya dari efek intervensi hipotermia.

Evaluasi aspek keamanan penggunaan selimut penurun suhu mendapatkan adanya kejadian menggigil pada kedua kelompok dan satu kasus hiperglikemia pada kelompok selimut BLANKETROL. Selimut inovasi menunjukkan kelayakan dan keamanan awal, tanpa kejadian klinis mayor yang memperburuk kondisi pasien selama pemantauan.

Menggigil merupakan respons fisiologis terhadap hipotermia yang meningkatkan produksi panas, konsumsi oksigen, serta kebutuhan metabolik jaringan. Respons ini penting diperhatikan terutama pada kelompok usia ekstrem karena berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dan luaran klinis yang lebih buruk. Pengaturan suhu tubuh dikendalikan oleh nukleus preoptik

hipotalamus anterior melalui mekanisme umpan balik yang mempertahankan suhu inti dalam rentang sempit. Pada kondisi demam dan cedera otak, titik pengaturan suhu serta ambang menggigil meningkat sehingga kebutuhan oksigen, laju metabolisme, dan produksi karbon dioksida ikut meningkat. Respons menggigil biasanya berkurang pada suhu di bawah 33-34°C. Peningkatan suhu kulit juga dilaporkan dapat menurunkan respons menggigil serta memperbaiki profil metabolik.¹⁹¹

Berbagai agen farmakologis digunakan untuk mengendalikan menggigil. Buspiron, agonis parsial serotonin (5-HT)_{1A}, terbukti menurunkan ambang menggigil dan memberikan efek sinergis bila dikombinasikan dengan terapi lain, meskipun penggunaannya terbatas pada sediaan enteral. Meperidin merupakan opioid yang paling efektif untuk menghambat menggigil melalui aktivasi reseptor opioid dan antagonisme NMDA, namun berisiko menimbulkan kejang, aritmia, hiperrefleksia, dan mioklonus. Fentanil serta morfin juga digunakan, tetapi efektivitasnya bervariasi dan sering memerlukan dosis tinggi.¹⁹¹

Golongan agonis reseptor α_2 , seperti klonidin dan dexmedetomidine, mampu menurunkan ambang vasokonstriksi dan menggigil, dengan efektivitas yang sebanding atau lebih baik dibandingkan meperidin. Kombinasi meperidin dan dexmedetomidine menunjukkan efek sinergis dalam mengurangi menggigil. Magnesium juga digunakan sebagai agen *antishivering* melalui antagonisme reseptor NMDA. Selain membantu koreksi hipomagnesemia yang sering terjadi pada hipotermia, magnesium dilaporkan dapat mempercepat pencapaian suhu target

dan meningkatkan kenyamanan pasien, meskipun manfaat klinisnya terhadap pengendalian menggigil masih bervariasi.¹⁹¹

B. Performa Optimal Alat Terapi Hipotermia berdasarkan Kecepatan Penurunan Suhu

Selimut Inovasi dan selimut BLANKETROL memiliki median kecepatan penurunan suhu aksila yang hampir serupa yaitu 0.54°C/jam pada selimut inovasi dan 0.52 °C/jam pada selimut BLANKETROL. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kecepatan penurunan suhu aksila pada kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi tidak berbeda bermakna dibandingkan kelompok BLANKETROL. Temuan ini perlu ditafsirkan secara proporsional. Tidak adanya perbedaan bermakna tidak menunjukkan bahwa alat inovasi lebih unggul dibandingkan BLANKETROL, tetapi menunjukkan bahwa pada sampel terbatas ini selimut penurun suhu aksila inovasi memiliki performa penurunan suhu yang sebanding secara statistik dengan alat standar. Hal ini menunjukkan bahwa alat inovasi berpotensi mencapai performa pendinginan yang mendekati BLANKETROL, meskipun efektivitas klinis dan kestabilan performanya masih memerlukan pembuktian lebih lanjut pada penelitian dengan jumlah subjek lebih besar.

Pada penelitian ini, pengaturan suhu media pendingin dilakukan secara bertahap dengan mempertimbangkan tolerabilitas pasien. Terapi dimulai pada suhu media pendingin 20°C selama sekitar 30 menit untuk membentuk gradien suhu awal yang cukup, tetapi tidak terlalu agresif. Apabila pasien toleran, suhu media pendingin diturunkan menjadi 15°C selama sekitar 30 menit, kemudian dipertahankan pada sekitar 10°C untuk membantu pencapaian target suhu aksila 35°C. Pendekatan bertahap ini penting karena pendinginan permukaan tidak hanya

dinilai dari kecepatan penurunan suhu aksila, tetapi juga dari kemampuan alat mempertahankan proses pendinginan tanpa menimbulkan ketidaknyamanan bermakna.

Pada awal pelaksanaan penelitian, suhu media pendingin sempat diatur lebih rendah, yaitu 5-7°C, dengan tujuan mempercepat penurunan suhu. Namun, sebagian pasien mengalami rasa terlalu dingin dan menggigil pada pengaturan tersebut. Oleh karena itu, suhu minimal media pendingin selanjutnya dibatasi sekitar 10°C sebagai kompromi antara efektivitas pendinginan dan tolerabilitas pasien. Apabila pasien mengalami menggigil, dilakukan pemberian parasetamol, suhu media pendingin dinaikkan sementara menjadi 15°C, dievaluasi ulang setelah sekitar 15 menit, kemudian diturunkan kembali secara bertahap menuju 10°C setelah menggigil berhenti.

Temuan ini menunjukkan bahwa performa selimut pendingin tidak hanya bergantung pada kemampuan menghasilkan suhu media pendingin yang rendah, tetapi juga pada pengaturan gradien suhu yang dapat ditoleransi pasien. Suhu media pendingin yang terlalu rendah dapat meningkatkan perpindahan panas, tetapi juga meningkatkan risiko menggigil, vasokonstriksi perifer, rasa tidak nyaman, dan peningkatan produksi panas tubuh. Dengan demikian, penggunaan suhu media pendingin sekitar 10°C pada penelitian ini diposisikan sebagai pengaturan yang lebih tolerabel untuk pasien stroke iskemik akut selama terapi hipotermia 24 jam.

Krieger DW, dkk dalam penelitian terhadap 10 pasien stroke iskemik yang menjalani terapi hipotermia derajat sedang menggunakan *cooling blanket* (Aquamatic K-Thermia EC600) mendapatkan hasil bahwa rerata durasi hipotermia

adalah $47,4 \pm 20,4$ jam. Suhu target (32°C) tercapai dalam $3,5 \pm 1,5$ jam.⁷³ Chen L, dkk dalam penelitian terapi hipotermia menggunakan *cooling blanket* mendapatkan hasil bahwa pemberian terapi selama 0.5 jam mampu menurunkan suhu 1.11 ± 1.07 $^{\circ}\text{C}$ sedangkan pada pemberian 2 jam mampu menurunkan suhu 2.83 ± 1.27 $^{\circ}\text{C}$.¹⁹² Jung YS, dkk dalam penelitian yang membandingkan terapi hipotermia antara *gel pad* dan *water blanket* mendapatkan bahwa waktu yang dibutuhkan untuk mencapai suhu target lebih singkat pada kelompok *gel pad* dibandingkan kelompok *water blanket* (134,2 menit vs 233,4 menit; $p=0,056$). Deviasi dari suhu *maintenance* target juga terjadi lebih sering pada kelompok *water blanket* dibandingkan kelompok *gel pad* (23,7% vs 2,0%; $P<0,001$). Selama fase *maintenance*, rerata perbedaan absolut suhu terhadap target 33°C sebesar $0,19^{\circ}\text{C}$ (95% confidence interval [CI], $0,17-0,21^{\circ}\text{C}$) pada kelompok *gel pad* dan $0,76^{\circ}\text{C}$ (95% CI, $0,71-0,80^{\circ}\text{C}$) pada kelompok *water blanket*. Penggunaan *gel pad* secara signifikan menurunkan perbedaan suhu tersebut sebesar $0,59^{\circ}\text{C}$ (95% CI, $0,44-0,75^{\circ}\text{C}$; $p<0,001$).¹² Hoedemaekers CW, dkk dalam penelitian yang mengevaluasi kecepatan penurunan berbagai metode terapi hipotermia pada pasien ICU mendapatkan hasil bahwa penurunan suhu aksila terjadi lebih cepat pada penggunaan *water-circulating blanket* ($1,33 \pm 0,63^{\circ}\text{C}/\text{jam}$), *gel-pad* ($1,04 \pm 0,14^{\circ}\text{C}/\text{jam}$), dan *intravascular cooling* ($1,46 \pm 0,42^{\circ}\text{C}/\text{jam}$) dibandingkan *conventional cooling* ($0,31 \pm 0,23^{\circ}\text{C}/\text{jam}$) maupun *air-circulating blanket* ($0,18 \pm 0,20^{\circ}\text{C}/\text{jam}$) ($p<0,01$). Setelah suhu target tercapai, metode *intravascular cooling* hanya berada di luar rentang suhu target selama $11,2 \pm 18,7\%$ waktu pemantauan,

angka yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan seluruh metode pendinginan lainnya.¹¹

Terdapat dua metode utama untuk induksi hipotermia sistemik pada pasien stroke, yaitu *surface cooling* dan *endovascular cooling*. Pada penelitian ini digunakan metode *surface cooling*, lebih tepatnya adalah *water blanket*. Metode *surface cooling* memiliki kelebihan karena bersifat noninvasif sehingga lebih mudah diterapkan secara luas dan tidak memerlukan keterampilan pemasangan kateter vena besar. Metode ini juga memungkinkan kombinasi dengan terapi trombolisis. Namun, respons fisiologis tubuh terhadap kehilangan panas berupa peningkatan tonus simpatis dan vasokonstriksi kulit dapat menyulitkan pencapaian serta mempertahankan suhu target. Ketidaknyamanan pasien dan menggigil juga lebih sering terjadi pada metode ini. Teknik *surface cooling* yang sederhana meliputi penggunaan kipas, *convective air blanket*, *water mattress*, dan alkohol. Metode tersebut relatif murah tetapi memiliki kecepatan pendinginan yang rendah hingga sedang dan membutuhkan tenaga lebih banyak. Penggunaan *ice pack* dapat mempercepat induksi hipotermia, tetapi kontrol suhu selama fase pemeliharaan dan rewarming kurang optimal. Sistem *surface cooling* otomatis memiliki laju pendinginan lebih tinggi serta mampu mengontrol suhu dengan lebih baik pada seluruh fase terapi.¹⁹³

Prinsip utama *surface cooling* adalah menciptakan gradien suhu antara kulit dan suhu inti tubuh. Metode konvensional meliputi penggunaan *ice pack* dan *cooling blanket/mattress* dengan sirkulasi udara / air. *Ice pack* umumnya ditempatkan di kepala, leher, aksila, dan lipat paha dengan kecepatan pendinginan

sekitar 1°C/jam, sedangkan cooling blanket memiliki laju pendinginan lebih lambat sekitar 0,5°C/jam. Metode ini relatif murah dan mudah digunakan, tetapi memiliki beberapa keterbatasan seperti kontrol suhu yang kurang stabil, pendinginan lambat, risiko *overcooling*, menggigil, gangguan koagulasi, serta kesulitan mengatur fase *rewarming*. Penggunaan kipas, alkohol bath, dan ice immersion dinilai kurang praktis pada perawatan intensif dan tidak efektif untuk mempertahankan suhu target.¹⁹⁴

Perkembangan teknologi menghasilkan sistem *surface cooling* otomatis dengan kemampuan pendinginan lebih cepat dan kontrol suhu yang lebih baik. Arctic Sun Temperature Management System menggunakan bantalan hidrogel bersirkulasi air yang ditempatkan pada punggung, abdomen, dan paha dengan laju pendinginan sekitar 1,5-2,0°C/jam. Penelitian menunjukkan sistem ini mampu menurunkan beban demam hingga 75% dibandingkan *water-circulating blanket*, meskipun kejadian menggigil lebih sering ditemukan. Sistem lain seperti Blanketrol menggunakan mekanisme serupa tetapi efektivitasnya lebih rendah karena tidak melekat langsung pada kulit. Selain itu, tersedia *cooling pad portabel* seperti Emcools Pad System yang dapat digunakan sejak fase pra-rumah sakit dan mencapai suhu target 33°C dalam waktu sekitar 50 menit. Metode tercepat untuk menurunkan suhu inti tubuh adalah water immersion menggunakan Thermosuit System dengan laju pendinginan sekitar 3°C/jam dan waktu mencapai target sekitar 37 menit. Namun, pendinginan yang terlalu cepat meningkatkan risiko gangguan elektrolit, aritmia, dan *overcooling*.¹⁹⁴

Kontak yang kurang optimal antara *cooling blanket* (CB) dan permukaan kulit dapat menurunkan efektivitas pendinginan. Untuk meningkatkan proses pendinginan, Hoedemaekers dkk menggunakan dua *cooling blanket*, masing-masing di bawah dan di atas pasien, disertai satu blanket tambahan di bawah kepala. Pada kohort penelitian lain, hanya digunakan satu blanket di bawah punggung serta *cold cap* yang mengelilingi kepala. Efektivitas pendinginan juga dapat berkurang akibat penggunaan kain pelapis di antara kulit dan blanket untuk mencegah kerusakan kulit, maupun penggunaan bantalan kapas di bawah bokong untuk mencegah kontaminasi akibat ekskresi pasien. Kondisi tersebut mengurangi luas kontak langsung antara *cooling blanket* dan kulit.¹⁹²

Pada metode *conductive cooling*, diperlukan gradien suhu yang besar antara inti tubuh dan kulit agar pendinginan berlangsung efektif. Untuk mencapai pendinginan cepat, suhu blanket harus dibuat lebih rendah. Namun, rangsangan dingin pada kulit akan mengaktifasi bagian dorsomedial hipotalamus posterior sebagai pusat utama menggigil, sehingga meningkatkan tonus otot rangka, sensitivitas refleks regang, serta memicu menggigil atau konvulsi. Insidensi menggigil selama penggunaan *cooling blanket* dilaporkan mencapai 57-100%. Menggigil meningkatkan produksi panas tubuh sehingga menghambat penurunan suhu inti, menimbulkan ketidaknyamanan, dan menurunkan toleransi pasien terhadap terapi pendinginan. Vasokonstriksi akibat stimulasi reseptor dingin pada kulit juga dapat mengurangi efektivitas pendinginan.¹⁹²

Selain efektivitasnya yang tidak lebih baik dibanding metode pendinginan lain, penggunaan *cooling blanket* berhubungan dengan fluktuasi suhu yang lebih

besar dan kejadian *rebound hypothermia* yang lebih sering. Gradien suhu yang besar antara inti tubuh dan perifer selama penggunaan *cooling blanket* meningkatkan risiko *overcooling*. Pada beberapa pasien, pendinginan bahkan baru dihentikan setelah terjadi hipotermia.¹⁹²

Therapeutic hypothermia memberikan efek neuroprotektif dengan mengurangi cedera sekunder setelah *insult* neurologis primer. Hipotermia menurunkan metabolisme serebral, di mana setiap penurunan suhu aksila 1°C dapat menurunkan laju metabolisme otak sebesar 6–7%. Kondisi ini menghambat proses apoptosis, menurunkan disfungsi mitokondria, dan mempertahankan integritas membran sel. Hipotermia juga mengurangi eksitotoksisitas glutamat, stres oksidatif, inflamasi, dan kerusakan sawar darah otak. Selain itu, hipotermia membantu menurunkan edema serebral dan tekanan intrakranial dengan menjaga integritas membran sel serta mengurangi permeabilitas vaskular. Pada jaringan otak yang cedera, suhu lokal dapat meningkat akibat peningkatan metabolisme dan gangguan drainase aliran darah. Hipotermia menghentikan siklus kerusakan tersebut dan membantu mengurangi akumulasi panas pada area cedera otak.¹⁹⁴

Fase subakut stroke, yaitu sekitar 1-7 hari setelah iskemia, merupakan periode penting untuk pemberian terapi yang bertujuan mengurangi cedera sekunder seperti kerusakan *blood-brain barrier*, pembentukan edema, dan transformasi hemoragik. *Targeted temperature management* (TTM) terbukti mampu menurunkan akumulasi glutamat eksitotoksik, mempertahankan kadar ATP jaringan, serta menjaga keseimbangan ion dan mencegah influx kalsium.⁴⁸ TTM juga memengaruhi berbagai respons molekuler awal, termasuk peningkatan

ekspresi protein neuroprotektif seperti HSP70 pada kondisi hipotermia. Selain itu, TTM berperan dalam regulasi microRNAs, *cold-inducible proteins* seperti CIRBP dan RBM3, serta menekan proses inflamasi pasca-iskemia melalui penurunan infiltrasi neutrofil, aktivasi mikroglia, *reactive oxygen species* (ROS), dan sitokin proinflamasi. Pada fase kronis, TTM mampu memengaruhi proses pemulihan jangka panjang seperti neurogenesis dan sinaptogenesis.⁴⁵

Waktu inisiasi TTM menjadi faktor penting dalam menentukan efektivitas terapi. Semakin cepat suhu target tercapai, semakin baik prognosis pasien. *Neuroprotective Therapy Consensus Review* (NTCR) merekomendasikan TTM dimulai dalam 1 jam setelah demam pertama teridentifikasi pada pasien stroke yang memerlukan perawatan intensif, disertai tata laksana menggigil untuk mencegah cedera sekunder. Suhu inti tubuh ideal selama TTM dipertahankan antara 36,0-37,5°C dengan target optimal sekitar 36,5°C. Pengendalian suhu harus dilakukan secara ketat karena suhu otak dapat mencapai 2°C lebih tinggi dibanding suhu inti tubuh. Variasi suhu dianjurkan kurang dari $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ per jam dan kurang dari 1°C dalam 24 jam agar hasil klinis optimal.¹⁹⁵

Hipotermia terapeutik dibagi menjadi hipotermia ringan (33-36°C), sedang (28-33°C), dan berat (<28°C). Sebagian besar penelitian menggunakan hipotermia ringan hingga sedang karena dianggap memberikan efek neuroprotektif optimal dengan risiko efek samping yang lebih rendah.¹⁶² Suhu yang terlalu rendah meningkatkan risiko hipokalemia, aritmia, infeksi, dan koagulopati, serta sering memerlukan sedasi dan ventilasi mekanik sehingga menyulitkan evaluasi neurologis. Risiko infeksi, terutama pneumonia, juga meningkat akibat kombinasi

efek immunosupresif stroke dan hipotermia.¹⁹⁶ Durasi TTM pada stroke iskemik akut bervariasi antara 6-72 jam dan hingga saat ini belum terdapat konsensus mengenai durasi optimal terapi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipotermia berkepanjangan dapat memberikan manfaat tambahan, tetapi juga meningkatkan kejadian efek samping. Oleh karena itu, keseimbangan antara manfaat dan risiko TTM perlu dipertimbangkan secara individual sesuai kondisi pasien dan terapi pendamping yang digunakan.^{50,51}

Penelitian meta-analisis yang membandingkan luaran klinis pasien stroke berdasarkan perbedaan derajat, lama dan kecepatan *rewarming* terapi hipotermia dengan melibatkan 6 artikel RCT terdiri dari 252 pasien stroke iskemik akut menyatakan bahwa terapi hipotermia dikaitkan dengan peningkatan risiko pneumonia (RR = 3,30, 95% CI 1,48-7,34; p = 0,003, p untuk heterogenitas = 0,91, I2 = 0%). Tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara kedua kelompok dalam hal luaran klinis neurologis, mortalitas, dan komplikasi lainnya termasuk perdarahan intrakranial simtomatik atau fatal, trombosis vena dalam, dan fibrilasi atrium.¹⁹⁷ Hal ini menunjukkan bahwa derajat terapi hipotermia tidak memengaruhi perbedaan luaran klinis yang baik pascatindakan namun terdapat risiko peningkatan kejadian infeksi seiring peningkatan derajat terapi hipotermia.

C. Pengaruh Terapi Hipotermia terhadap Penurunan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio*

Terapi hipotermia menunjukkan kecenderungan penurunan nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio* pada kedua kelompok penelitian. Namun, penurunan bermakna secara statistik hanya ditemukan pada kelompok BLANKETROL, sedangkan kelompok selimut inovasi menunjukkan penurunan

numerik yang tidak bermakna. Meskipun penurunan NLR bermakna secara statistik hanya ditemukan pada kelompok BLANKETROL, interpretasi utama tetap harus didasarkan pada perbandingan delta NLR antar kelompok. Pada penelitian ini, perbedaan delta NLR antara kelompok selimut inovasi dan BLANKETROL tidak bermakna secara statistik. Oleh karena itu, hasil ini belum menunjukkan adanya bukti perbedaan efek antiinflamasi antara kedua alat. Penurunan NLR dalam masing-masing kelompok lebih tepat dipahami sebagai perubahan inflamasi sistemik selama fase akut stroke dan periode perawatan, yang dapat dipengaruhi oleh derajat stroke, reperfusi, infeksi, respons stres akut, serta waktu pengambilan sampel. Perubahan NLR pada penelitian ini lebih tepat dipandang sebagai temuan eksploratif yang menggambarkan arah respons inflamasi sistemik, bukan sebagai bukti definitif efek antiinflamasi terapi hipotermia.

Kurt A, dkk yang melakukan evaluasi terkait pengaruh terapi hipotermia terhadap profil darah tepi pasien mendapatkan hasil adanya penurunan signifikan ($p < 0,001$) nilai NLR antara sebelum (3.82 ± 2.67) dan setelah (2.78 ± 2.44) terapi hipotermia. Pada evaluasi terpisah terjadi penurunan nilai limfosit (5.04 ± 3.52 ke 2.66 ± 1.74) dan nilai neutrofil (13.17 ± 5.55 ke 5.73 ± 4.15), namun penurunan lebih besar tampak terjadi pada nilai neutrofil.¹⁹⁸ Hasil yang sedikit berbeda didapatkan oleh Toptan HH, dkk dimana pasca pemberian terapi hipotermia selama 72 jam terjadi penurunan median nilai neutrofil (11,100.00 ke 5500.00) dan penurunan nilai limfosit (5900.00 ke 2300.00). Namun dikarenakan penurunan terjadi lebih besar terjadi pada nilai limfosit, evaluasi NLR menunjukkan nilai yang meningkat antara sebelum dan setelah terapi hipotermia.¹⁹⁹ Binici O, dkk yang menerapkan

terapi hipotermia pada 174 pasien mendapatkan adanya penurunan nilai neutrofil dan limfosit antara sebelum dan pasca 24 jam terapi hipotermia. Nilai neutrofil menurun dari 19.259 ± 15.118 menjadi 15.325 ± 14.689 sedangkan limfosit menurun dari 2.85 ± 2.507 menjadi 2.59 ± 4.65 . Namun nilai NLR cenderung mengalami peningkatan dari 12.27 ± 13.304 menjadi $13.98 \pm 13,441$.²⁰⁰ Penelitian sistematik review dan meta-analisis oleh Bi Y, dkk menyatakan bahwa peningkatan nilai NLR berhubungan positif dengan peningkatan risiko sICH, luaran fungsional yang buruk dalam 3 bulan, dan mortalitas dalam 3 bulan pada pasien stroke iskemik akut yang menjalani perawatan reperfusi.⁹³ Hal ini secara tidak langsung menunjukkan adanya peran terapi hipotermia sebagai salah satu pencegahan luaran klinis yang lebih buruk pada pasien stroke iskemik akut yang menjalani perawatan reperfusi.

Respons inflamasi pascastroke berperan penting terhadap terjadinya *no-reflow phenomenon* setelah proses rekanalisasi. Fenomena ini ditandai dengan kegagalan reperfusi efektif pada tingkat mikrosirkulasi meskipun pembuluh darah besar telah berhasil direkanalisasi. Kondisi tersebut terutama disebabkan oleh akumulasi neutrofil, eritrosit, dan trombosit yang berkaitan erat dengan proses inflamasi.²⁰¹ *Mild hypothermia therapy* diketahui mampu menekan respons inflamasi melalui berbagai mekanisme, seperti menurunkan pelepasan sitokin, mengurangi infiltrasi sel imun ke jaringan otak, dan mempertahankan integritas *blood-brain barrier* (BBB). Efek ini membantu mengurangi cedera parenkim otak, menghambat kaskade inflamasi, serta memperbaiki prognosis stroke. Selain itu, penghambatan inflamasi pascastroke oleh hipotermia ringan juga dapat

menurunkan derajat *no-reflow phenomenon* sehingga pasien yang menjalani revaskularisasi memperoleh manfaat klinis yang lebih baik.⁵⁵

Penerapan *therapeutic hypothermia* (TH) terdiri atas tiga fase utama, yaitu induksi, *maintenance*, dan *rewarming*. Target utama terapi adalah mencapai suhu target secepat mungkin untuk membatasi kerusakan neuron akibat iskemia dan reperfusi, kemudian mempertahankan suhu tersebut secara stabil. Fase *rewarming* harus dilakukan secara bertahap dan terkontrol karena peningkatan suhu yang terlalu cepat dapat menyebabkan vasodilatasi sistemik, hipotensi, peningkatan tekanan intrakranial, dan perburukan fungsi neurologis. Suhu target pada stroke iskemik akut umumnya berada pada rentang 33-36°C selama 24-72 jam.⁴⁴

Hipotermia ringan memodulasi inflamasi melalui beberapa jalur molekuler. Terapi ini menghambat aktivasi mikroglia akibat stroke iskemik dan meningkatkan polarisasi mikroglia tipe M2 yang memiliki sifat antiinflamasi dan reparatif. Kondisi tersebut menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan meningkatkan mediator antiinflamasi. Mild hypothermia juga menekan jalur MAPKs, NF-κB, dan JAK/STAT sehingga produksi mediator inflamasi berkurang. Penurunan inflamasi membantu melindungi BBB, mengurangi infiltrasi sel imun ke sistem saraf pusat, serta membatasi kerusakan sekunder akibat inflamasi. Hipotermia juga terbukti memiliki efek neuroprotektif dengan menurunkan metabolisme otak, mengurangi cedera reperfusi, dan menghambat progresivitas kerusakan neuron setelah iskemia serebral.⁴⁴ Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa satu hari pasca *middle cerebral artery occlusion* (MCAO), hipotermia intraiskemik maupun *delayed hypothermia* menurunkan ekspresi

ICAM-1 masing-masing sebesar 51% dan 60% dibandingkan normotermia ($p < 0,001$). Penurunan juga ditemukan pada jumlah monosit sebesar 63% dan 57% ($p < 0,01$), serta mikroglia sebesar 55% dan 53% ($p < 0,001$). Pada hari ketiga, efek serupa tetap terlihat dengan penurunan ICAM-1 sebesar 91% dan 93% ($p < 0,001$), monosit sebesar 62% dan 54% ($p < 0,01$), serta mikroglia sebesar 55% dan 53% ($P < 0,001$). Pada model *lipopolysaccharide* (LPS), sel ED-1 positif tidak ditemukan di jaringan otak. Namun, hipotermia tetap menurunkan ekspresi ICAM-1 sebesar 26% ($p < 0,05$), OX6 sebesar 56% ($p < 0,01$), dan mikroglia sebesar 47% ($p < 0,01$) dalam satu hari. Temuan ini menunjukkan bahwa hipotermia mampu menekan aktivasi inflamasi dan respons imun pada jaringan otak setelah cedera iskemik.²⁰²

Mild hypothermia diketahui mampu menghambat ekspresi *adhesion molecule* serta aktivasi dan infiltrasi mikroglia-monosit pada stroke eksperimental maupun inflamasi otak murni. Respons inflamasi pascaiskemia sebagian ditandai oleh infiltrasi leukosit ke jaringan otak. ICAM-1 berperan penting dalam rekrutmen leukosit perifer ke parenkim otak dan terbukti menurun pada kedua model setelah pemberian hipotermia. Ekspresi ICAM-1 diketahui meningkat pada mikrovaskular otak selama proses iskemia dan reperfusi. Penurunan ICAM-1 akibat hipotermia diduga bekerja melalui mekanisme yang serupa dengan inhibisi farmakologis maupun genetik ICAM-1 yang sebelumnya terbukti mampu mengurangi infiltrasi leukosit perifer ke otak. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa hipotermia derajat sedang dapat menekan adhesi leukosit pada pembuluh darah setelah *middle cerebral artery occlusion* (MCAO). Selain itu, hipotermia berkepanjangan setelah

MCAO menurunkan ekspresi ICAM-1 mRNA dan mengurangi *rolling* serta adhesi leukosit pada pembuluh darah.²⁰²

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *intraischemic hypothermia* setelah MCAO menurunkan densitas sel positif ICAM-1 dan jumlah leukosit. Pada penelitian terbaru, efek supresi terhadap infiltrasi leukosit dan ekspresi ICAM-1 tetap ditemukan meskipun pendinginan baru dimulai dua jam setelah iskemia, saat cadangan ATP telah habis dan glutamat sudah dilepaskan. Temuan ini menunjukkan bahwa hipotermia tidak hanya bekerja melalui proteksi metabolik, tetapi juga memiliki efek langsung terhadap proses inflamasi. Pada model *lipopolysaccharide* (LPS), hipotermia juga menurunkan ekspresi ICAM-1 meskipun infiltrasi leukosit perifer ke parenkim otak minimal dan tidak ditemukan kerusakan blood-brain barrier. Hasil tersebut mengindikasikan adanya pengaruh langsung suhu terhadap regulasi inflamasi dan mekanisme neuroproteksi hipotermia.²⁰²

Mikroglia turut berperan dalam progresivitas cedera iskemik dan dapat teraktivasi sejak enam jam setelah MCAO. Aktivasi mikroglia menghasilkan berbagai mediator yang bersifat merusak jaringan otak. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa hipotermia mampu menghambat produksi superoksida, *nitric oxide*, dan *inducible nitric oxide synthase* pada mikroglia, menandakan adanya efek langsung hipotermia terhadap sel tersebut. Pada model LPS, aktivasi mikroglia menyebabkan ekspresi antigen MHC kelas II tanpa perubahan penuh menjadi morfologi amuboid. Hipotermia terbukti menurunkan jumlah sel OX6-positif sehingga menunjukkan kemampuan menekan aktivasi mikroglia. Meskipun

respons inflamasi awal diketahui memperberat cedera iskemik, inflamasi kronis kemungkinan juga diperlukan dalam proses perbaikan jaringan otak.²⁰²

Penelitian eksperimental di Jepang mengevaluasi terkait mekanisme penurunan jumlah neutrofil pada subjek yang mengalami hipotermia. Pasca paparan suhu lingkungan rendah selama 72 jam, jumlah neutrofil darah perifer mengalami penurunan signifikan. Untuk mengevaluasi penyebabnya, analisis *bone marrow* (BM) menggunakan *flow cytometry* dilakukan dengan membagi proses granulopoiesis menjadi lima subpopulasi berdasarkan ekspresi c-kit dan Ly6G, mulai dari tahap imatur (#1; c-kit⁺ Ly6G⁻) hingga neutrofil matur (#5; c-kit⁻ Ly6G⁺). Pada tikus yang terpapar suhu rendah ditemukan penurunan signifikan neutrofil matur (#5) disertai peningkatan populasi *intermediate* (#3 dan #4), meskipun jumlah total sel BM tidak berubah. Kultur BM secara *in vitro* pada suhu 35°C juga menunjukkan peningkatan populasi *intermediate* (#2-#4) dan penurunan neutrofil matur dibandingkan kultur pada 37°C, yang menunjukkan bahwa perubahan tersebut merupakan fenomena intrinsik sel.²⁰³

Ketika prekursor neutrofil (#1 atau #2) dimurnikan dan dikultur pada suhu 35°C selama 48 jam, jumlah neutrofil matur yang terbentuk jauh lebih sedikit dibandingkan kultur pada 37°C. Hasil ini menunjukkan bahwa hipotermia menghambat proses diferensiasi dan maturasi neutrofil. Temuan serupa terlihat pada model sepsis akibat *cecal ligation and puncture* (CLP), di mana tikus dengan suhu tubuh lebih rendah memiliki jumlah granulosit darah perifer lebih sedikit dan survival lebih pendek dibandingkan tikus yang mempertahankan suhu tubuh normal setelah CLP.²⁰³

Untuk memahami mekanisme molekuler yang mendasari keterlambatan maturasi neutrofil akibat hipotermia, dilakukan RNA *sequencing* pada prekursor neutrofil (#2) setelah kultur 24 jam pada suhu 35°C dan 37°C. Analisis menunjukkan adanya perubahan pada jalur metabolisme asam amino serta gen target C/EBP, yaitu keluarga faktor transkripsi yang berperan penting dalam granulopoiesis dan metabolisme seluler.²⁰³

Therapeutic hypothermia dapat menurunkan jumlah limfosit sirkulasi (limfopenia) melalui beberapa mekanisme imunologis dan metabolik. Penurunan suhu tubuh menekan aktivitas metabolisme sehingga mengurangi pelepasan sphingosine-1-phosphate (S1P) dari eritrosit. S1P berperan penting dalam mengarahkan limfosit keluar dari jaringan limfoid menuju sirkulasi darah. Penurunan kadar S1P menyebabkan limfosit mengalami *sequestration* atau “terperangkap” di kelenjar getah bening dan limpa sehingga jumlah limfosit perifer menurun.²⁰⁴

Hipotermia juga menyebabkan redistribusi sementara subpopulasi limfosit T dan B dari sirkulasi menuju jaringan limfoid maupun marginal pool pembuluh darah. Selain itu, beberapa subpopulasi limfosit dapat mengalami *stress-induced apoptosis* sehingga semakin menurunkan jumlah limfosit perifer. Respons *cold stress* turut memengaruhi aktivasi sel imun dan profil sitokin inflamasi.²⁰⁴

Pada tingkat molekuler, suhu rendah menghambat aktivasi sel T serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-2 (IL-2). Efek imunomodulator ini berkontribusi terhadap penekanan respons inflamasi sistemik selama *therapeutic hypothermia*, meskipun pada saat

yang sama dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi akibat supresi sistem imun.²⁰⁴

D. Perubahan Kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* setelah Terapi Hipotermia

Terapi hipotermia, baik menggunakan selimut inovasi maupun BLANKETROL, berhubungan dengan penurunan kadar *brain-derived neurotrophic factor* perifer setelah 24 jam intervensi. Penurunan kadar BDNF ditemukan bermakna pada kedua kelompok, dengan delta BDNF yang lebih besar pada kelompok BLANKETROL dibandingkan kelompok selimut inovasi. Namun, interpretasi temuan ini perlu dilakukan secara hati-hati karena BDNF merupakan neurotrofin yang berperan dalam neuroplastisitas, neuroproteksi, dan respons pemulihan jaringan saraf, bukan penanda inflamasi murni. BDNF serum merupakan biomarker perifer yang dapat menggambarkan respons biologis sistemik pascastroke, tetapi interpretasinya terhadap proses sentral perlu dilakukan secara hati-hati karena tidak identik sepenuhnya dengan kadar BDNF di sistem saraf pusat atau cairan serebrospinal. Interpretasi perubahan kadar BDNF pada penelitian ini perlu dilakukan secara hati-hati karena BDNF pada fase akut stroke bersifat dinamis. Kadar BDNF fase akut dapat dipengaruhi oleh waktu pengambilan sampel, derajat cedera iskemik, luas dan lokasi lesi, inflamasi sistemik, komorbiditas, stres akut, terapi reperfusif, serta terapi yang diberikan selama perawatan. Hipotermia juga dapat menurunkan metabolisme/inflamasi/mediator biologis sehingga penurunan BDNF tidak otomatis berarti efek buruk. Hasil BDNF pada penelitian ini lebih tepat ditafsirkan sebagai respons biomarker eksploratif

yang masih memerlukan konfirmasi melalui pengukuran serial, waktu *follow-up* lebih panjang, dan korelasi dengan *outcome* fungsional jangka panjang.

Penelitian yang mengevaluasi pengaruh terapi hipotermia terhadap perubahan kadar BDNF belum banyak yang melaporkan. Hanya terdapat satu penelitian lama yang melaporkan perubahan kadar BDNF pasca terapi hipotermia. D'Cruz BJ, dkk dalam penelitian eksperimental terhadap 24 hewan coba mendapatkan hasil bahwa pada awal penelitian kadar BDNF lebih tinggi didapatkan pada kelompok hipotermia dibandingkan normotermia, namun perbedaan ini tidak signifikan. Pada jam ke-12 terapi hipotermia, peningkatan BDNF terjadi pada kedua kelompok dengan kadar BDNF akhir lebih tinggi didapatkan pada kelompok normotermia dibandingkan kelompok hipotermia. Pada jam ke-24 terapi hipotermia, kadar BDNF secara signifikan lebih tinggi didapatkan pada kelompok hipotermia dibandingkan normotermia. Kadar BDNF kelompok normotermia mengalami penurunan antara jam ke-12 dibandingkan jam ke-24. Evaluasi faktor pertumbuhan saraf secara *immunoblots* mendapatkan bahwa hipotermia mampu meningkatkan kadar BDNF dan ERK yang teraktivasi (terfosforilasi).²⁰⁵ Wang CF, dkk dalam penelitian efek terapi hipotermia terhadap pencegahan degenerasi saraf mendapatkan hasil bahwa terapi hipotermia meningkatkan ekspresi BDNF jaringan kortikal dan hippocampus. Hipotermia juga secara signifikan meningkatkan ekspresi protein sinaptik GluR1 dan PSD-95 pada 1 dan 7 hari setelah *controlled cortical impact* (CCI) di korteks dan hippocampus ipsilateral dibandingkan dengan kelompok TBI normotermia.²⁰⁶ Sebagian besar penelitian yang mendapatkan adanya peningkatan BDNF pasca terapi hipotermia umumnya terjadi melalui

pengukuran BDNF langsung pada ekspresi jaringan otak atau cairan LCS. Penelitian ini mendapatkan adanya penurunan kadar BDNF diduga karena perbedaan sampel yang digunakan dalam analisis dimana penelitian ini menggunakan sampel BDNF sirkulasi darah tepi.

BDNF bebas yang bersirkulasi memiliki waktu paruh serum/plasma yang sangat singkat, yaitu kurang dari 10 menit, bahkan beberapa penelitian melaporkan $t_{1/2}=0,92$ menit. BDNF bebas cepat dieliminasi oleh hepar sehingga kadarnya dalam plasma hanya mencerminkan perubahan akut dan segera setelah pelepasan. Sebagian besar BDNF dalam serum sebenarnya tersimpan di dalam trombosit. Oleh karena itu, kadar BDNF serum merefleksikan aktivitas perifer kumulatif selama sekitar 9-11 hari, sesuai usia hidup trombosit. Kadar BDNF serum umumnya 20–50 kali lebih tinggi dibandingkan plasma karena selama proses pembekuan darah, trombosit melepaskan cadangan BDNF yang tersimpan. Sebaliknya, pemeriksaan plasma lebih menggambarkan kadar BDNF bebas yang beredar secara langsung pada saat pengambilan sampel. Perbedaan karakteristik ini penting dalam interpretasi biomarker BDNF pada penelitian neurologi maupun stroke.²⁰⁷

Therapeutic hypothermia (TH) mampu meningkatkan kelangsungan hidup neuron melalui interaksinya dengan *nerve growth factors*. Neurotrophin merupakan kelompok faktor pertumbuhan dan *survival* neuron, dengan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) sebagai neurotrophin utama. BDNF memengaruhi jalur enzimatik *mitogen-activated protein kinase*, terutama *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), yang berperan dalam mempertahankan integritas neuron setelah cedera iskemik. Hipotermia terbukti meningkatkan kadar BDNF dan

neurotrophin lainnya setelah cedera iskemik sehingga mampu mengurangi kerusakan neuron. Selain itu, hipotermia diduga dapat merangsang angiogenesis pada area iskemik melalui aktivasi BDNF.²⁰⁸

BDNF merupakan anggota keluarga neurotrofin yang berperan dalam berbagai proses aktivitas-dependent di otak, termasuk pertumbuhan akson dan dendrit, pembentukan serta plastisitas sinaps, hingga fungsi memori dan pembelajaran jangka panjang.²⁰⁹ Peningkatan ekspresi BDNF di otak dapat merangsang ekspresi protein sinaptik dan memperbaiki pemulihan fungsi neurologis maupun kognitif.²¹⁰ Kadar BDNF yang meningkat juga mampu meningkatkan ekspresi protein GluR1 pada neuron hipokampus kultur *in vitro* selama 7 hari serta meningkatkan kadar PSD-95 pada *dendritic spine* melalui invasi mikrotubulus. Sebaliknya, ketiadaan BDNF pada *conditional BDNF-knockout mice* menyebabkan penurunan kompleksitas dendrit dan densitas spine secara spesifik pada area tertentu. Namun, pemberian BDNF intravena secara langsung tidak meningkatkan kadar BDNF serebral karena BDNF tidak dapat melewati *blood-brain barrier* secara *in vivo*.²⁰⁶

Hypothermia diketahui dapat memicu pelepasan BDNF oleh neuron, yang kemudian mengaktivasi tropomyosin receptor kinase B (TrkB). Aktivasi TrkB selanjutnya merangsang protein phospholipase C γ 1 (PLC γ 1) dan cAMP *Response Element-Binding protein* (CREB), sekaligus menghambat *phosphorylated extracellular signal-regulated kinase* (p-ERK), sehingga meningkatkan ekspresi RNA-binding motif protein 3 (RBM3). RBM3 diketahui memiliki efek neuroprotektif pada kondisi hipotermia dengan mencegah kematian sel saraf dan

meningkatkan plastisitas sinaps. Protein ini bekerja melalui peningkatan sintesis protein lokal pada dendrit serta meningkatkan sintesis protein global melalui ikatan dengan subunit ribosom dan regulasi biogenesis microRNA. Selain itu, RBM3 dapat berikatan dengan messenger RNA dari *cold-shock protein reticulon 3* (RTN3) dan meningkatkan ekspresinya. RTN3 berperan dalam neuroproteksi karena terlibat dalam pembentukan sinaps dan peningkatan plastisitas sinaptik. Jalur molekuler ini menunjukkan bahwa *therapeutic hypothermia* tidak hanya menurunkan metabolisme otak, tetapi juga mengaktifasi mekanisme adaptif seluler yang mendukung survival neuron dan pemulihan fungsi neurologis.²¹¹

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa induksi hipotermia selama fase reperfusi dapat memperbaiki luaran neurologis, yang diduga berkaitan dengan peningkatan kadar BDNF dan TrkB, yaitu reseptor BDNF, di hipokampus pasca asfiksia. Hipotermia pascatrauma mampu meningkatkan kadar BDNF pada korteks dan hipokampus ipsilateral pada hari ke-1 dan ke-7 setelah cedera, sedangkan kadar BDNF tetap rendah pada kelompok normotermia dan sham. Peningkatan kadar BDNF akibat hipotermia diduga berkontribusi terhadap preservasi dendrit dan *dendritic spine*, perbaikan fungsi belajar dan memori, serta peningkatan kadar protein GluR1 dan PSD-95 pada kelompok *therapeutic hypothermia*. Secara keseluruhan, penelitian menunjukkan bahwa hipotermia pascatrauma tidak hanya menurunkan mortalitas, kerusakan *blood-brain barrier*, kematian sel, dan cedera akson, tetapi juga meningkatkan kadar BDNF jaringan dan mempertahankan integritas struktur neuron setelah *severe controlled cortical impact* (CCI).

Mekanisme neuroprotektif tersebut kemungkinan sebagian dimediasi oleh peningkatan kadar BDNF.²⁰⁶

Penelitian ini mendapatkan adanya penurunan kadar BDNF antara sebelum dan setelah terapi hipotermia yang berbeda dengan hipotesis penelitian. Hal ini dapat terjadi akibat adanya keterbatasan jumlah sampel dan desain penelitian yang masih bersifat eksploratif. Faktor klinis lain juga dapat memengaruhi kejadian ini meliputi perbedaan waktu pengambilan darah, derajat stres akut, inflamasi, derajat stroke, terapi reperfusi, komorbid, variasi respons biologis akut, serta perbedaan kadar BDNF antara sampel perifer dan sentral.

Konsentrasi BDNF plasma diketahui sangat dipengaruhi oleh kondisi pra-analitik. Konsentrasi tersebut meningkat hingga tujuh kali lipat dengan peningkatan penundaan pra-sentrifugasi.²¹² Konsentrasi BDNF serum meningkat dalam 30 menit pertama setelah pengambilan darah saat pembekuan terjadi, tetapi setelah itu nilai tersebut tampak stabil.^{213,214} Dalam studi klinis, sampel darah sering dibekukan dan disimpan sebelum analisis, yang mungkin merupakan faktor lain yang memengaruhi konsentrasi. Dalam sebuah studi observasional, korelasi negatif BDNF serum dengan penyimpanan pada suhu $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ telah dilaporkan.²¹⁵

Penelitian yang mengevaluasi pengaruh proses pre-analitik terhadap perubahan dinamis kadar BDNF serum dan BDNF plasma melaporkan bahwa pada subjek laki-laki, kadar rerata BDNF pada kondisi awal (*baseline*) adalah $19,9 \pm 0,8$ ng/mL (mean \pm SEM; SD 5,6; rentang 11,8-34,4) untuk sampel serum, dan $3,2 \pm 0,2$ ng/mL (SD 1,5; rentang 0,8-6,7) untuk sampel plasma EDTA. Pada subjek perempuan, kadar rerata BDNF lebih tinggi, yaitu $24,3 \pm 1,3$ ng/mL (SD 5,9;

rentang 16,1-40,8) pada serum, dan $5,1 \pm 0,8$ ng/mL (SD 3,5; rentang 0,3-18,0) pada plasma EDTA. Pada subjek laki-laki, pengukuran serum BDNF di beberapa waktu menunjukkan perubahan sebagai berikut: pada waktu T2 (setelah disimpan 2 jam pada suhu ruang) sebesar $21,5 \pm 0,7$ ng/mL (SD 4,9; rentang 11,8-34,4), pada T3 (setelah 2 kali siklus *freeze/thaw*) menurun menjadi $18,7 \pm 0,8$ ng/mL (SD 6,0; rentang 8,1-33,8), dan pada T5 (setelah penyimpanan 6 bulan pada -80 °C) menjadi $19,2 \pm 0,6$ ng/mL (SD 4,4; rentang 11,7-29,1).²¹⁶

Penelitian menyebutkan bahwa meskipun kadar BDNF tidak menunjukkan fluktuasi yang signifikan selama 24 jam, namun kadar BDNF serum mengalami penurunan selama tidur. Selain itu, terdapat korelasi positif antara BDNF serum dengan *heart rate*, artinya semakin tinggi denyut jantung maka semakin tinggi kadar BDNF, sedangkan terdapat korelasi negatif antara BDNF serum dengan IGF1, yaitu peningkatan IGF1 diikuti penurunan BDNF. Penurunan BDNF serum pada periode malam kemungkinan berkaitan dengan penurunan aktivitas fisik dan penurunan aliran darah (hemodinamik) selama tidur, terutama akibat penurunan *heart rate* pada fase tidur.²¹⁷

E. Pengaruh Terapi Hipotermia terhadap *Outcome* Klinis berdasarkan NIHSS

Terapi hipotermia tidak menunjukkan pengaruh signifikan terhadap perbaikan *outcome* klinis berdasarkan skor NIHSS antara sebelum dan setelah pemberian terapi, baik pada 24 jam dan hari ke-7. Evaluasi antara sebelum dan setelah 24 jam pemberian terapi didapatkan adanya penurunan skor NIHSS pada sebagian kecil subjek, namun evaluasi antara 24 jam hingga hari ke-7 menunjukkan tidak adanya penurunan skor NIHSS pada seluruh subjek penelitian. Perubahan

NIHSS dalam 24 jam dan hari ke-7 pada penelitian ini perlu diinterpretasikan sebagai gambaran perubahan defisit neurologis akut selama periode intervensi, bukan sebagai *outcome* fungsional jangka panjang. Pada fase akut, NIHSS masih sangat dipengaruhi oleh progresi infark, reperfusi, edema serebri, status hemodinamik, infeksi, gangguan metabolik, serta kondisi sistemik lain. Tidak ditemukannya perbedaan perubahan NIHSS antar kelompok dalam 24 jam belum dapat menyingkirkan kemungkinan perbedaan *outcome* klinis pada fase subakut atau jangka panjang.

Lakhan SE, dkk dalam penelitian sistematik review dan meta-analisis mendapatkan hasil serupa bahwa tingkat keparahan stroke berdasarkan NIHSS (Cohen's $d = -0.17$, 95% CI: -0.42 to 0.08 , $p = 0.32$; $I^2 = 73\%$; $\text{Chi}^2 = 21.89$, $p = 0,0001$) tidak dipengaruhi oleh terapi hipotermia.¹⁵ Rouzbahani A, dkk dalam penelitiannya mendapatkan hasil berbeda bahwa pemberian terapi hipotermia ringan (33°C) pada kepala selama $1\frac{1}{2}$ jam *on* dan $1\frac{1}{2}$ jam *off* dengan total waktu 72 jam mampu memperbaiki kondisi klinis secara signifikan berdasarkan penurunan skor NIHSS antara sebelum dan setelah intervensi (32.80 ± 3.07 ke 17.10 ± 9.0 ; $p < 0,001$).²¹⁸

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *hypothermia* memiliki efek neuroprotektif yang bermakna. Schultheiss dkk melaporkan bahwa *hypothermia* mampu melindungi sel ganglion retina dari cedera iskemik serta meningkatkan toleransi sel optik terhadap kondisi iskemia.²¹⁹ Penelitian lain juga menunjukkan peran *neuroprotektif* *hypothermia* pada pasien dengan perdarahan subaraknoid, ensefalopati, dan edema serebri akibat stroke.^{218,220}

Efek protektif *hypothermia* pada cedera otak berkaitan dengan penurunan metabolisme jaringan otak dan kebutuhan oksigen, penghambatan proses inflamasi, pencegahan deplesi cadangan adenosine triphosphate (ATP), serta penurunan pembentukan radikal bebas.⁴⁶ Berdasarkan ini menyimpulkan bahwa *mild hypothermia* membantu meminimalkan kerusakan jaringan otak setelah stroke melalui penurunan inflamasi dan cedera seluler, sehingga mendukung proses perbaikan neurologis.²²¹

Pada model stroke iskemik, *hypothermia* dengan suhu otak sekitar 33°C (*mild hypothermia*) terbukti meningkatkan *cerebral blood flow* (CBF) dan mempertahankan metabolisme seluler. Setelah oklusi pembuluh darah, reperfusi biasanya menyebabkan peningkatan aliran darah yang mendadak, kemudian diikuti penurunan progresif akibat penyempitan mikrovaskular. *Therapeutic hypothermia* (TH) dapat mempertahankan perfusi serebral dengan mencegah kolaps mikrosirkulasi serta mengurangi lonjakan aliran darah saat reperfusi.²²² Selain itu, hipotermia menurunkan konsumsi oksigen otak sekitar 5% untuk setiap penurunan suhu tubuh 1°C pada rentang suhu 22-37°C.⁴ Hipotermia juga menghambat akumulasi glutamat ekstraseluler dan influx kalsium yang berperan dalam *excitotoxicity* selama iskemia. Efek ini diperkuat melalui penekanan ekspresi *calcium-sensing receptor* (CaSR) dan peningkatan reseptor inhibitor *gamma-aminobutyric acid B receptor 1* (GABA-B-R1), sehingga memberikan efek neuroprotektif pada metabolisme dan neurotransmisi otak.⁵

Therapeutic hypothermia juga memengaruhi berbagai jalur apoptosis. Pada jalur intrinsik, hipotermia meningkatkan protein antiapoptotik Bcl-2 sehingga

menghambat pelepasan *cytochrome c* dan aktivasi caspase. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *mild hypothermia* menurunkan pembentukan Bax yang bersifat proapoptotik serta memodulasi protein kinase C (PKC) untuk mengurangi kematian sel. Pada jalur ekstrinsik, TH menurunkan ekspresi Fas dan Fas ligand (FasL) beserta aktivasi caspase-8. Selain itu, hipotermia juga menghambat apoptosis independen caspase melalui penekanan translokasi *apoptosis-inducing factor* (AIF) dari mitokondria ke sitosol. TH mendukung *survival* neuron melalui penghambatan berbagai mekanisme kematian sel.⁵

Di sisi lain, hipotermia meningkatkan ekspresi protein yang berperan dalam survival sel, terutama *cold stress proteins* seperti RNA-binding motif protein 3 (RBM3), yang meningkat pada kondisi hipotermik dan berkaitan dengan neuroproteksi.²²³ TH juga meningkatkan ekspresi BDNF, *glial-derived neurotrophic factor* (GDNF), dan neurotrophin pada jaringan otak iskemik. Aktivasi jalur ERK1/2 dan Akt setelah hipotermia turut mendukung plastisitas seluler dan mempertahankan *phosphorylated* PTEN yang berperan dalam mencegah kematian neuron.⁵

Selain efek metabolik dan antiapoptotik, TH memiliki efek antiinflamasi yang kuat. Setelah stroke iskemik, nekrosis jaringan dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) memicu aktivasi mikroglia dan infiltrasi leukosit ke jaringan otak. *Mild hypothermia* menekan aktivasi mikroglia, mengurangi infiltrasi neutrofil, serta menurunkan mediator inflamasi seperti *adhesion molecules*, ROS, TNF- α , TGF- β , dan berbagai interleukin. TH juga menghambat aktivasi faktor transkripsi inflamasi seperti NF- κ B, MAPK, dan JAK/STAT sehingga menurunkan

ekspresi gen proinflamasi.²²⁴ Pengaturan suhu hingga 36°C juga tetap memberikan efek neuroprotektif dan antiinflamasi melalui penurunan aktivasi mikroglia fenotipe M1 serta peningkatan polarisasi mikroglia ke fenotipe M2 yang bersifat reparatif.¹²⁴

Namun pada penelitian ini tidak didapatkan pengaruh pemberian terapi hipotermia terhadap luaran klinis pasien berdasarkan evaluasi NIHSS. Hal ini dapat terjadi diduga karena evaluasi NIHSS antara sebelum dan setelah terapi dilakukan dalam jarak yang relatif singkat yaitu 24 jam saja sehingga secara belum terdapat perubahan signifikan pada saraf yang fungsional. NIHSS merupakan instrumen penting untuk menilai derajat defisit neurologis akut, tetapi perubahan klinis akibat intervensi neuroprotektif dapat memerlukan waktu lebih panjang untuk terlihat secara fungsional. Efek neuroprotektif hipotermia umumnya bekerja melalui mekanisme molekuler dan seluler yang memerlukan waktu lebih lama untuk menghasilkan perbaikan neurologis yang bermakna secara klinis. *Mild hipotermia* menekan eksitotoksisitas glutamat, inflamasi, stres oksidatif, apoptosis, serta menjaga integritas *blood-brain barrier*, namun proses tersebut berlangsung bertahap sehingga manfaat klinis sering kali baru terlihat setelah beberapa hari hingga minggu pasca stroke. Proses reperfusi, resolusi edema serebral, serta pemulihan jaringan penumbra membutuhkan waktu sehingga efek terapi belum sepenuhnya tercermin pada evaluasi awal.

Penelitian ini menggunakan perubahan NIHSS dalam periode 24 jam dan hari ke-7 karena desain penelitian diarahkan untuk mengevaluasi respons neurologis akut setelah intervensi terapi hipotermia selama 24 jam. *Outcome* utama

penelitian adalah kecepatan penurunan suhu aksila, sedangkan NIHSS diposisikan sebagai outcome klinis sekunder eksploratif untuk menggambarkan perubahan defisit neurologis akut setelah intervensi.²²⁵

Tidak adanya perubahan NIHSS sama sekali antara 24 jam hingga hari ke-7 paska terapi hipotermia pada seluruh subjek penelitian diduga disebabkan oleh adanya puncak kejadian edema otak, pemberian sedasi yang terus menerus, atau keterlambatan pemulihan klinis. Terapi hipotermia bertujuan untuk membatasi cedera sekunder, bukan secara langsung mempercepat pemulihan neurologis awal. Kondisi ini dapat “menstabilkan” defisit neurologis pada fase akut sehingga perbaikan klinis tampak minimal atau tertunda. Selain itu, pada fase subakut stroke, pemulihan neurologis sering berlangsung lambat dan dipengaruhi oleh resolusi edema, reperfusi jaringan, serta reorganisasi neuroplastik yang belum signifikan dalam rentang waktu tersebut. Akibatnya, terapi hipotermia ini dapat menutupi perbaikan neurologis dini, sehingga skor pada 24 jam lebih mampu memprediksi luaran jangka panjang dibandingkan fluktuasi awal yang bersifat sementara.^{226,227}

Penilaian NIHSS hingga hari ke-30 tidak dilakukan karena periode tersebut sudah berada di luar fase evaluasi akut intervensi dan berpotensi dipengaruhi oleh berbagai faktor selama perawatan, seperti keberhasilan reperfusi, progresivitas stroke, edema serebri, komplikasi infeksi, gangguan metabolik, terapi medikamentosa lanjutan, rehabilitasi awal, serta perbedaan lama rawat. Dengan demikian, perubahan NIHSS pada hari ke-30 tidak hanya mencerminkan respons terhadap terapi hipotermia, tetapi juga merupakan hasil interaksi berbagai faktor klinis selama perawatan.²²⁸

Modified Rankin Scale juga tidak digunakan pada penelitian ini karena mRS lebih menggambarkan luaran fungsional jangka menengah hingga jangka panjang, yang umumnya dinilai pada hari ke-30 atau hari ke-90. Sementara itu, penelitian ini difokuskan pada evaluasi awal performa alat dan respons klinis akut dalam 24 jam. Oleh karena itu, tidak digunakannya NIHSS hari ke-30 maupun mRS menjadi keterbatasan penelitian ini.²²⁹

Penelitian selanjutnya disarankan menambahkan evaluasi klinis lanjutan menggunakan NIHSS hari ke-30 atau saat pulang, serta luaran fungsional seperti *modified Rankin Scale* atau *Barthel Index* pada hari ke-30 atau hari ke-90. Penambahan luaran tersebut akan memberikan gambaran yang lebih lengkap mengenai dampak terapi hipotermia terhadap pemulihan neurologis dan fungsi pasien dalam jangka panjang.

F. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, penelitian dilakukan pada satu pusat layanan kesehatan dengan jumlah subjek terbatas, sehingga generalisasi hasil terhadap populasi stroke iskemik akut yang lebih luas perlu dilakukan secara hati-hati. Jumlah sampel yang terbatas meningkatkan kemungkinan *type II error*, sehingga hasil tidak berbeda bermakna perlu ditafsirkan secara hati-hati. Kedua, besar subjek dihitung berdasarkan estimasi kecepatan penurunan suhu aksila sebagai *outcome* utama, sehingga analisis terhadap NLR, BDNF, dan NIHSS lebih tepat ditafsirkan sebagai analisis sekunder eksploratif. Ketiga, *blinding* tidak dapat dilakukan secara penuh terhadap operator atau tenaga kesehatan yang memasang alat, sehingga potensi bias prosedural tetap perlu

dipertimbangkan meskipun pasien dan pemeriksa outcome klinis telah dilakukan blinding.

Keempat, pengukuran suhu aksila dilakukan menggunakan termokopel pada area aksila, sehingga hasil penelitian lebih merepresentasikan suhu perifer dibandingkan suhu inti tubuh. Pengukuran suhu inti seperti esofageal, rektal, vesika urinaria, atau metode lain yang bersifat *core-equivalent* belum dilakukan pada penelitian ini. Kelima, penilaian *outcome* primer dan sekunder dilakukan dalam periode pengamatan akut yang relatif singkat (24 jam), sehingga belum dapat menggambarkan outcome fungsional jangka panjang. Keenam, aspek keamanan dan tolerabilitas terapi hipotermia terbatas pada parameter klinis yang tercatat namun belum menggunakan instrumen keamanan/kenyamanan terstandar. Ketujuh, terapi hipotermia dengan selimut inovasi belum memiliki mekanisme *rewarming*, sebagai salah satu proses kesinambungan dari terapi hipotermia. Hasil penelitian ini perlu dipandang sebagai evaluasi awal performa alat pada sampel terbatas dan masih memerlukan konfirmasi melalui penelitian lanjutan. Kedelapan, sebagian besar subjek pada kedua kelompok mendapatkan terapi reperfusi. Meskipun jumlah pasien yang mendapatkan reperfusi relatif seimbang antara kelompok BLANKETROL dan selimut inovasi, terapi reperfusi tetap dapat memengaruhi perubahan NIHSS, NLR, dan BDNF pada fase akut stroke. Kesembilan, terdapat sebagian kecil subjek dengan riwayat stroke berulang pada kelompok BLANKETROL. Walaupun perbedaan jenis stroke baru dan stroke berulang antar kelompok tidak bermakna secara statistik, riwayat stroke sebelumnya tetap dapat

memengaruhi defisit neurologis awal, cadangan fungsional, dan perubahan NIHSS setelah intervensi.

Kesepuluh, kadar BDNF hanya dinilai pada fase akut sebelum dan sesudah intervensi, sehingga belum dapat menggambarkan dinamika BDNF secara serial. BDNF pada fase akut stroke bersifat dinamis dan dapat dipengaruhi oleh waktu pengambilan sampel, derajat keparahan stroke, luas dan lokasi lesi, terapi reperfusi, stres biologis akut, inflamasi sistemik, komorbiditas, serta terapi selama perawatan. Kesebelas, NLR merupakan biomarker inflamasi sistemik yang bersifat nonspesifik. Perubahan NLR dapat dipengaruhi oleh derajat stroke, stres akut, infeksi, komorbiditas, terapi reperfusi, dan terapi selama perawatan. Kedua belas, penelitian ini tidak menilai jarak waktu antara onset stroke hingga dilakukannya terapi hipotermia. Rentang onset stroke hingga intervensi pada penelitian ini masih relatif lebar, yaitu hingga <72 jam. Kondisi ini memungkinkan subjek berada pada fase biologis stroke yang berbeda, sehingga dapat memengaruhi interpretasi perubahan NLR, BDNF, dan NIHSS. Penelitian selanjutnya disarankan mencatat dan menganalisis *onset-to-intervention time* secara lebih rinci. Ketiga belas, penelitian ini belum mampu membuktikan manfaat klinis terapi hipotermia pada pasien stroke normotermia, tetapi dapat memberikan dasar awal untuk evaluasi performa dan keamanan alat pendingin. Penggunaan terapi pendinginan pada pasien stroke normotermia juga belum merupakan standar baku, sehingga penelitian ini lebih tepat dimaknai sebagai evaluasi eksploratif awal.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa

Outcome utama:

1. Kecepatan penurunan suhu aksila pada selimut inovasi tidak berbeda bermakna dibandingkan BLANKETROL pada studi eksploratif ini.

Outcome sekunder:

1. Nilai *neutrophil-to-lymphocyte ratio* menunjukkan kecenderungan penurunan pada kedua kelompok setelah terapi hipotermia. Penurunan bermakna hanya ditemukan pada kelompok BLANKETROL, sedangkan kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi tidak menunjukkan penurunan bermakna. Namun, perbedaan delta NLR antar kelompok tidak bermakna secara statistik. Perubahan NLR pada penelitian ini perlu ditafsirkan sebagai temuan eksploratif dan belum dapat digunakan untuk menyimpulkan perbedaan efek antiinflamasi antar alat.
2. Kadar *brain-derived neurotrophic factor* menurun bermakna pada kedua kelompok setelah terapi hipotermia, dengan penurunan yang lebih besar pada kelompok BLANKETROL dibandingkan kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi. Namun, karena BDNF pada fase akut stroke bersifat dinamis dan dipengaruhi oleh

banyak faktor klinis maupun biologis, makna biologis dan klinis dari perubahan ini masih memerlukan penelitian lanjutan.

3. Tidak terdapat perbedaan bermakna perubahan *outcome* klinis berdasarkan skor National Institutes of Health Stroke Scale antara kelompok selimut penurun suhu aksila inovasi dan kelompok BLANKETROL. Evaluasi NIHSS pada fase akut belum cukup untuk menggambarkan *outcome* fungsional jangka panjang.
4. Pada analisis bivariat eksploratif, status reperfusi berhubungan dengan kecepatan penurunan suhu aksila, yaitu subjek yang mendapatkan reperfusi menunjukkan kecepatan penurunan suhu aksila yang lebih lambat dibandingkan subjek tanpa reperfusi. Temuan ini perlu ditafsirkan secara hati-hati karena penelitian tidak dirancang khusus untuk menilai pengaruh reperfusi terhadap kecepatan penurunan suhu aksila.
5. Pada aspek keamanan dan tolerabilitas, kejadian menggigil ditemukan pada 1 subjek kelompok selimut inovasi dan 1 subjek kelompok BLANKETROL, sedangkan hiperglikemia ditemukan pada 1 subjek kelompok BLANKETROL. Tidak ditemukan aritmia, hipotensi, gangguan elektrolit, infeksi, gangguan kulit, penghentian intervensi, maupun serious adverse event pada kedua kelompok selama periode observasi. Pada pasien yang mengalami menggigil, dilakukan penatalaksanaan berupa parasetamol, peningkatan sementara suhu media pendingin menjadi 15°C, evaluasi ulang

setelah sekitar 15 menit, dan penurunan kembali suhu media pendingin secara bertahap menuju 10°C setelah menggigil berhenti.

B. Saran

1. Selimut penurun suhu aksila inovasi dapat dipertimbangkan sebagai kandidat alternatif alat terapi hipotermia, tetapi masih memerlukan evaluasi lebih lanjut dengan jumlah subjek yang lebih besar, pemantauan stabilitas suhu yang lebih panjang, serta penilaian keamanan dan kenyamanan pasien sebelum diterapkan secara luas.
2. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan desain *non-inferiority* atau *equivalence* dengan margin yang ditetapkan secara jelas, ukuran sampel yang lebih besar, dan spesifik sesuai karakteristik populasi (melakukan stratifikasi normotermia dan hipotermia), multisenter, serta kekuatan uji (*power*) >80%. Evaluasi hendaknya mencakup biomarker inflamasi dan neurotropik secara serial untuk menggambarkan dinamika respons biologis pascaterapi hipotermia, disertai pemantauan komplikasi dan keamanan secara prospektif serta tindak lanjut klinis yang lebih panjang guna menilai efektivitas dan keamanan intervensi secara komprehensif.
3. Penelitian selanjutnya terkait evaluasi biomarker kadar BDNF atau NLR hendaknya dinilai secara serial waktu meliputi baseline, jam ke 6, jam ke 12, jam ke 24 untuk mengetahui dinamika perubahan pada tubuh.

4. Pengukuran suhu sebaiknya dilengkapi dengan pemantauan suhu inti atau metode yang lebih mendekati suhu inti tubuh, seperti esofageal, rektal, vesika urinaria, atau timpanik *core-equivalent*, sehingga respons pendinginan dapat dievaluasi secara lebih akurat.
5. Penelitian lanjutan juga perlu menambahkan evaluasi *outcome* klinis dan fungsional jangka panjang, seperti NIHSS saat pulang, *modified Rankin Scale*, dan *Barthel Index* pada hari ke-30 atau ke-90, sehingga dampak terapi hipotermia terhadap pemulihan neurologis dan fungsional dapat dinilai secara lebih akurat.
6. Penelitian selanjutnya disarankan melakukan pengukuran biomarker dan luaran klinis pada titik waktu (*timepoint*) yang sama selama periode observasi. Pendekatan ini memungkinkan evaluasi yang lebih akurat terhadap hubungan antara perubahan respons biologis dan perbaikan kondisi klinis pasien, sehingga dapat memberikan pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme kerja intervensi, nilai prediktif biomarker, serta relevansinya terhadap luaran klinis yang diamati.
7. *Outcome* jangka panjang diketahui dipengaruhi oleh terapi standar pascastroke, termasuk fisioterapi, sehingga penelitian lanjutan hendaknya perlu mengontrol atau mencatat terkait dilakukannya tindakan fisioterapi.
8. Pengembangan selimut penurun suhu inovasi selanjutnya perlu mengevaluasi aspek teknis dan klinis secara lebih komprehensif,

meliputi gradien suhu air, kecepatan penurunan suhu (*cooling rate*), waktu yang dibutuhkan untuk mencapai suhu target, serta kestabilan suhu selama fase induksi dan maintenance. Penelitian juga perlu menilai kenyamanan pasien, kejadian menggigil, keamanan kulit, dan kemudahan penggunaan dalam praktik klinis guna memastikan efektivitas, keamanan, serta kelayakan implementasi perangkat pada pelayanan sehari-hari.

9. Pengembangan selimut penurun suhu aksila inovasi perlu dilengkapi dengan mekanisme *rewarming* pascaintervensi, karena proses *rewarming* merupakan salah satu tahap penting dalam terapi hipotermia untuk mencegah perubahan suhu yang terlalu cepat dan mengurangi risiko komplikasi.
10. Pengembangan selimut penurun suhu aksila inovasi selanjutnya perlu memperhatikan optimasi suhu media pendingin yang efektif tetapi tetap dapat ditoleransi pasien. Berdasarkan pengalaman penelitian ini, suhu media pendingin yang terlalu rendah dapat menimbulkan ketidaknyamanan dan menggigil pada sebagian pasien. Oleh karena itu, diperlukan sistem pengaturan suhu yang lebih bertahap, presisi, dan adaptif terhadap respons pasien, termasuk mekanisme keamanan untuk mencegah pendinginan yang terlalu agresif.
11. Pengembangan selimut penurun suhu aksila inovasi selanjutnya diharapkan tidak hanya berfokus pada kemampuan pendinginan,

tetapi juga pada peningkatan sistem kontrol suhu agar lebih otomatis, aman, dan mudah digunakan dalam praktik klinis. Alat perlu dilengkapi sistem penghangat yang terintegrasi dengan sistem pendingin sehingga dapat mempertahankan suhu pasien pada fase maintenance serta melakukan rewarming secara bertahap dan otomatis. Selain itu, diperlukan pengembangan kontrol berbasis umpan balik dari suhu pasien, sehingga alat dapat menyesuaikan suhu media secara otomatis untuk mencegah penurunan suhu berlebihan atau overshoot. Dari sisi operasional, antarmuka pengguna sebaiknya dibuat lebih mudah dilihat dan dioperasikan, misalnya dengan penempatan display pada bagian atas alat serta tampilan suhu pasien, suhu air, target suhu, durasi terapi, mode terapi, dan status alarm. Sistem pengisian air juga perlu dibuat lebih praktis dengan reservoir yang mudah diakses, dilengkapi sensor level air, alarm apabila air kurang atau habis, serta sensor aliran untuk mendeteksi hambatan sirkulasi. Dengan pengembangan tersebut, selimut penurun suhu aksila inovasi diharapkan dapat berkembang dari alat pendingin sederhana menjadi sistem targeted temperature management yang lebih stabil, aman, user friendly, dan sesuai untuk penggunaan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Waleed Abbasi, Noor Ul Huda, Umar Azam Ali. Hyperthermia in Patients Presented with Ischemic Stroke: Frequency and Clinical Presentation. *Journal of Health and Rehabilitation Research*. 2024 Sep 1;4(3):1–4. doi:10.61919/jhrr.v4i3.1439
2. Kim SH, Saver JL. Initial Body Temperature in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):132–6. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006107
3. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HMA, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. An early rise in body temperature is related to unfavorable outcome after stroke: data from the PAIS study. *J Neurol*. 2011 Feb 30;258(2):302–7. doi:10.1007/s00415-010-5756-4
4. Hankey GJ. Stroke. *The Lancet* [Internet]. 2017 Feb 11 [cited 2026 May 24];389(10069):641–54. doi:10.1016/S0140-6736(16)30962-X Available from:
<https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S014067361630962X>
5. You JS, Kim JY, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for stroke: Unique challenges at the bedside. *Front Neurol* [Internet]. 2022 Oct 3 [cited 2026 May 24];13:951586. doi:10.3389/FNEUR.2022.951586 Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9575992/>
6. Gajarski RJ, Smitko K, Despres R, Meden J, Hutton DW. Cost-effectiveness analysis of alternative cooling strategies following cardiac arrest. *Springerplus*. 2015 Dec 19;4(1):427. doi:10.1186/s40064-015-1199-9

7. Ismail R, Yandoko Y, Retnaningsih R. Rancang Bangun Selimut Penurun Suhu Tubuh Pasien Pasca Serangan Jantung yang Mengalami Return of Spontaneous Circulation (ROSC) . ROTASI. 2020;1(1):1–8.
8. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Archives of Medical Science. 2015;6:1164–78. doi:10.5114/aoms.2015.56342
9. Lyden P. Using the National Institutes of Health Stroke Scale. Stroke. 2017 Feb;48(2):513–9. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015434
10. You S, Wang Y, Wang X, Maeda T, Ouyang M, Han Q, et al. Twenty-Four-Hour Post-Thrombolysis NIHSS Score As the Strongest Prognostic Predictor After Acute Ischemic Stroke: ENCHANTED Study. J Am Heart Assoc. 2024 Sep 17;13(18). doi:10.1161/JAHA.124.036109
11. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. Crit Care [Internet]. 2007 Aug 24 [cited 2026 May 25];11(4):R91. doi:10.1186/CC6104 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2206487/>
12. Jung YS, Kim KS, Suh GJ, Cho JH. Comparison between Gel Pad Cooling Device and Water Blanket during Target Temperature Management in Cardiac Arrest Patients. Acute and Critical Care [Internet]. 2018 [cited 2026 May 25];33(4):246. doi:10.4266/ACC.2018.00192 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6849036/>

13. Groysman LI, Emanuel BA, Kim-Tenser MA, Sung GY, Mack WJ. Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke. *Neurosurg Focus*. 2011 Jun;30(6):E17. doi:10.3171/2011.4.FOCUS1154
14. Chen T, Malhotra P, Khameraj A, Ong-Bello N, Vyas PP, Rasul R, et al. Cooling Blankets in Hospitalized Patients: Time to Reevaluate. *Am J Med Sci*. 2021 Dec;362(6):601–5. doi:10.1016/j.amjms.2021.06.009
15. Lakhan SE, Pamplona F. Application of Mild Therapeutic Hypothermia on Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke Res Treat* [Internet]. 2012 [cited 2026 May 25];2012:295906. doi:10.1155/2012/295906 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3329674/>
16. Chugh C. Acute Ischemic Stroke: Management Approach. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019 Jun 1;23(S2):140–6. doi:10.5005/jp-journals-10071-23192
17. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):439–58. doi:10.1016/S1474-4422(19)30034-1
18. Huang KS, He DX, Tao Q, Wang YY, Yang YQ, Zhang B, et al. Changes in the incidence and prevalence of ischemic stroke and associations with natural disasters: an ecological study in 193 countries. *Sci Rep*. 2022 Feb 2;12(1):1808. doi:10.1038/s41598-022-05288-7

19. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8). doi:10.1161/CIR.0000000000001052
20. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12). doi:10.1161/CIR.0000000000000558
21. Venketasubramanian N, Yoon BW, Pandian J, Navarro JC. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *J Stroke*. 2017 Sep 30;19(3):286–94. doi:10.5853/jos.2017.00234
22. Kusuima Y, Venketasubramanian N, Kiemas LS, Misbach J. Burden of Stroke in Indonesia. *International Journal of Stroke*. 2009 Oct 1;4(5):379–80. doi:10.1111/j.1747-4949.2009.00326.x
23. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional RISKESDAS 2018. Jakarta; 2019.
24. Harris S, Kurniawan M, Rasyid A, Mesiano T, Hidayat R. Cerebral small vessel disease in Indonesia: Lacunar infarction study from Indonesian Stroke Registry 2012–2014. *SAGE Open Med*. 2018 Jan 1;6. doi:10.1177/2050312118784312
25. Harris S, Sungkar S, Rasyid A, Kurniawan M, Mesiano T, Hidayat R. TOAST Subtypes of Ischemic Stroke and Its Risk Factors: A Hospital-Based

- Study at Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia. *Stroke Res Treat*. 2018 Nov 11;2018:1–6. doi:10.1155/2018/9589831
26. Qin C, Yang S, Chu YH, Zhang H, Pang XW, Chen L, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7:1 [Internet]. 2022 Jul 6 [cited 2026 Feb 12];7(1):215-. doi:10.1038/s41392-022-01064-1 Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-01064-1>
 27. Liu W, Liu L, Li H, Xie Y, Bai J, Guan J, et al. Targeted pathophysiological treatment of ischemic stroke using nanoparticle-based drug delivery system. *Journal of Nanobiotechnology* 2024 22:1 [Internet]. 2024 Aug 20 [cited 2026 May 24];22(1):499-. doi:10.1186/S12951-024-02772-2 Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12951-024-02772-2>
 28. Maguida G, Shuaib A. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: An Updated Review. *J Stroke* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2026 May 24];25(2):179–98. doi:10.5853/JOS.2022.02936 Available from: <http://j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853%2Fjos.2022.02936>
 29. Gu Y, Zhou C, Piao Z, Yuan H, Jiang H, Wei H, et al. Cerebral edema after ischemic stroke: Pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Neurosci*. 2022 Aug 18;16:988283. doi:10.3389/FNINS.2022.988283/FULL
 30. Weiss A, Ding Y. Beyond Reperfusion: Adjunctive Therapies Targeting Inflammation, Edema, and Blood-Brain Barrier Dysfunction in Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2026 May

- 24];55(2):292. doi:10.1159/000547092 Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12416540/>
31. Jurcau A, Ardelean AI. Oxidative Stress in Ischemia/Reperfusion Injuries following Acute Ischemic Stroke. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2026 May 24];10(3):574. doi:10.3390/BIOMEDICINES10030574 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8945353/>
32. Gao H min, Chen H, Cui GY, Hu JX. Damage mechanism and therapy progress of the blood-brain barrier after ischemic stroke. *Cell & Bioscience* 2023 13:1 [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2026 May 24];13(1):196-. doi:10.1186/S13578-023-01126-Z Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13578-023-01126-z>
33. Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, Ammani ML. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules* 2024, Vol 14, [Internet]. 2024 Mar 4 [cited 2026 Feb 12];14(3). doi:10.3390/biom14030305 Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/14/3/305>
34. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*. 2013 Dec 5;369(23):2197–206. doi:10.1056/NEJMoa1310519
35. Lee JH, Lim J, Chung YE, Chung SP, Park I, Kim CH, et al. Targeted Temperature Management at 33°C or 36°C Produces Equivalent Neuroprotective Effects in the Middle Cerebral Artery Occlusion Rat Model

- of Ischemic Stroke. *Shock*. 2018 Dec;50(6):714–9.
doi:10.1097/SHK.0000000000001106
36. Wu L, Wu D, Yang T, Xu J, Chen J, Wang L, et al. Hypothermic neuroprotection against acute ischemic stroke: The 2019 update. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2020 Mar 19;40(3):461–81.
doi:10.1177/0271678X19894869
37. Hong JM, Choi ES, Park SY. Selective Brain Cooling: A New Horizon of Neuroprotection. *Front Neurol*. 2022 Jun 20;13.
doi:10.3389/fneur.2022.873165
38. Campos F, Blanco M, Barral D, Agulla J, Ramos-Cabrer P, Castillo J. Influence of temperature on ischemic brain: Basic and clinical principles. *Neurochem Int*. 2012 Apr;60(5):495–505. doi:10.1016/j.neuint.2012.02.003
39. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, Biller J, Andalib S, Hinduja A, et al. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]*. 2023 Aug 1 [cited 2026 May 24];23(8):407–31.
doi:10.1007/S11910-023-01282-2 Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37395873/>
40. Zhang Y, Lian L, Fu R, Liu J, Shan X, Jin Y, et al. Microglia: The Hub of Intercellular Communication in Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci [Internet]*. 2022 Apr 18 [cited 2026 May 24];16.
doi:10.3389/FNCEL.2022.889442 Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35518646/>

41. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities. *Stroke* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2026 Feb 12];53(5):1473–86. doi:10.1161/STROKEAHA.122.036946 Available from: [/doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.122.036946?download=true](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.036946?download=true)
42. Sharma D, Spring KJ, Bhaskar SMM. Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Acute Ischaemic Stroke After Reperfusion Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2026 May 24];14. doi:10.1177/11795735221092518;WEBSITE:WEBSITE:SAGE;WGROU P:STRING:PUBLICATION Available from: https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/11795735221092518&hl=en&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=nqoSaqbcBoyRieoP1orpoA8&scisig=AFyMTJXU5qfGydlcCCh879vYQPdQ
43. Mezuki S, Matsuo R, Irie F, Shono Y, Kuwashiro T, Sugimori H, et al. Body temperature in the acute phase and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *PLoS One* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2026 May 24];19(1):e0296639. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0296639 Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0296639>
44. Xu W, Geng X, Fayyaz AI, Ding Y. The Modulatory Role of Hypothermia in Poststroke Brain Inflammation: Mechanisms and Clinical Implications.

- Cerebrovasc Dis [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2026 May 24];53(6):776.
doi:10.1159/000536384 Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11633906/>
45. Binda DD, Baker MB, Varghese S, Wang J, Badenes R, Bilotta F, et al. Targeted Temperature Management for Patients with Acute Ischemic Stroke: A Literature Review. *Journal of Clinical Medicine* 2024, Vol 13, [Internet]. 2024 Jan 19 [cited 2026 May 24];13(2). doi:10.3390/JCM13020586 Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/2/586>
46. Andresen M, Gazmuri JT, Marín A, Regueira T, Rovegno M. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2015 Jun 5 [cited 2026 May 25];23(1):42. doi:10.1186/S13049-015-0121-3 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4456795/>
47. Polderman KH, Varon J. Confusion Around Therapeutic Temperature Management Hypothermia After In-Hospital Cardiac Arrest? *Circulation*. 2018 Jan 16;137(3):219–21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029656
48. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2026 May 25];134(Pt B):302–9. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2017.08.025 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830757/>
49. Neugebauer H, Schneider H, Bösel J, Hobohm C, Poli S, Kollmar R, et al. Outcomes of Hypothermia in Addition to Decompressive Hemicraniectomy

- in Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery Stroke. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):571. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4822
50. Fan L, Su Y, Zhang Y, Ye H, Chen W, Liu G. Decompressive craniectomy combined with mild hypothermia in patients with large hemispheric infarction: a randomized controlled trial. *BMC Neurol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2026 May 25];21(1). doi:10.1186/S12883-021-02142-7 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711963/>
 51. Huber C, Huber M, Ding Y. Evidence and opportunities of hypothermia in acute ischemic stroke: Clinical trials of systemic versus selective hypothermia. *Brain Circ* [Internet]. 2019 [cited 2026 May 25];5(4):195. doi:10.4103/BC.BC_25_19 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950095/>
 52. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nat Rev Neurosci.* 2012 Apr 22;13(4):267–78. doi:10.1038/nrn3174
 53. Lyden PD, Lamb J, Kothari S, Toossi S, Boitano P, Rajput PS. Differential effects of hypothermia on neurovascular unit determine protective or toxic results: Toward optimized therapeutic hypothermia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2019 Sep 21;39(9):1693–709. doi:10.1177/0271678X18814614
 54. Liu L, Liu X, Zhao J, Yan F, Wang R, Wen S, et al. Brain-selective mild hypothermia promotes long-term white matter integrity after ischemic stroke

- in mice. *CNS Neurosci Ther.* 2018 Dec 16;24(12):1275–85. doi:10.1111/cns.13061
55. Zhao J, Mu H, Liu L, Jiang X, Wu D, Shi Y, et al. Transient selective brain cooling confers neurovascular and functional protection from acute to chronic stages of ischemia/reperfusion brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2026 May 25];39(7):1215–31. doi:10.1177/0271678X18808174 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334662/>
56. Sun P, Liu DZ, Jickling GC, Sharp FR, Yin KJ. MicroRNA-based therapeutics in central nervous system injuries. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2018 Jul 30;38(7):1125–48. doi:10.1177/0271678X18773871
57. Truettner JS, Alonso OF, Bramlett HM, Dietrich WD. Therapeutic hypothermia alters microRNA responses to traumatic brain injury in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2011 Sep 20;31(9):1897–907. doi:10.1038/jcbfm.2011.33
58. Liu X, Wu D, Wen S, Zhao S, Xia A, Li F, et al. Mild therapeutic hypothermia protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting miR-15b expression in rats. *Brain Circ.* 2017;3(4):219. doi:10.4103/bc.bc_15_17
59. Sun YJ, Ma S, Fan B, Wang Y, Wang SR, Li GY. Therapeutic hypothermia protects photoreceptors through activating Cirbp pathway. *Neurochem Int.* 2019 Jun;126:86–95. doi:10.1016/j.neuint.2019.03.006

60. Liu J, Xue J, Zhang H, Li S, Liu Y, Xu D, et al. Cloning, expression, and purification of cold inducible RNA-binding protein and its neuroprotective mechanism of action. *Brain Res.* 2015 Feb;1597:189–95. doi:10.1016/j.brainres.2014.11.061
61. Zhuang RJ, Ma J, Shi X, Ju F, Ma SP, Wang L, et al. Cold-Inducible Protein RBM3 Protects UV Irradiation-Induced Apoptosis in Neuroblastoma Cells by Affecting p38 and JNK Pathways and Bcl2 Family Proteins. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2017 Oct 22;63(2):142–51. doi:10.1007/s12031-017-0964-3
62. Kim JY, Kim N, Lee JE, Yenari MA. Hypothermia Identifies Dynamin as a Potential Therapeutic Target in Experimental Stroke. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2017 Sep;7(3):171–7. doi:10.1089/ther.2017.0005
63. García-Culebras A, Durán-Laforet V, Peña-Martínez C, Ballesteros I, Pradillo JM, Díaz-Guzmán J, et al. Myeloid cells as therapeutic targets in neuroinflammation after stroke: Specific roles of neutrophils and neutrophil–platelet interactions. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2018 Dec 21;38(12):2150–64. doi:10.1177/0271678X18795789
64. Gu L, Xiong X, Ito T, Lee J, Xu B, Krams S, et al. Moderate Hypothermia Inhibits Brain Inflammation and Attenuates Stroke-Induced Immunodepression in Rats. *CNS Neurosci Ther.* 2014 Jan 24;20(1):67–75. doi:10.1111/cns.12160
65. Wu D, Zhi X, Duan Y, Zhang M, An H, Wei W, et al. Inflammatory cytokines are involved in dihydrocapsaicin (DHC) and regional cooling

- infusion (RCI)-induced neuroprotection in ischemic rat. *Brain Res.* 2019 May;1710:173–80. doi:10.1016/j.brainres.2018.12.033
66. Shi Y, Zhang L, Pu H, Mao L, Hu X, Jiang X, et al. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood–brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury. *Nat Commun.* 2016 Jan 27;7(1):10523. doi:10.1038/ncomms10523
67. Li F, Geng X, Yip J, Ding Y. Therapeutic Target and Cell-signal Communication of Chlorpromazine and Promethazine in Attenuating Blood–Brain Barrier Disruption after Ischemic Stroke. *Cell Transplant.* 2019 Feb 20;28(2):145–56. doi:10.1177/0963689718819443
68. Scirica BM. Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest. *Circulation.* 2013 Jan 15;127(2):244–50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076851
69. Lüsebrink E, Binzenhöfer L, Kellnar A, Scherer C, Schier J, Kleeberger J, et al. Targeted Temperature Management in Postresuscitation Care After Incorporating Results of the TTM2 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2022 Nov;11(21). doi:10.1161/JAHA.122.026539
70. Song SS, Lyden PD. Overview of Therapeutic Hypothermia. *Curr Treat Options Neurol.* 2012 Dec 25;14(6):541–8. doi:10.1007/s11940-012-0201-x
71. Geurts M, Macleod MR, Kollmar R, Kremer PHC, van der Worp HB. Therapeutic Hypothermia and the Risk of Infection. *Crit Care Med.* 2014 Feb;42(2):231–42. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a276e8

72. Perbet S, Mongardon N, Dumas F, Bruel C, Lemiale V, Mourvillier B, et al. Early-Onset Pneumonia after Cardiac Arrest. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1048–54. doi:10.1164/rccm.201102-0331OC
73. Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): An open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2026 May 25];32(8):1847–54. doi:10.1161/01.STR.32.8.1847;ISSUE:ISSUE:DOI Available from: /doi/pdf/10.1161/01.STR.32.8.1847?download=true
74. Beom JH, Kim JH, Seo J, Lee JH, Chung YE, Chung HS, et al. Targeted temperature management at 33°C or 36°C induces equivalent myocardial protection by inhibiting HMGB1 release in myocardial ischemia/reperfusion injury. *PLoS One*. 2021 Jan 27;16(1):e0246066. doi:10.1371/journal.pone.0246066
75. Oddo M, Frangos S, Maloney-Wilensky E, Andrew Kofke W, Le Roux PD, Levine JM. Effect of Shivering on Brain Tissue Oxygenation During Induced Normothermia in Patients With Severe Brain Injury. *Neurocrit Care*. 2010 Feb 10;12(1):10–6. doi:10.1007/s12028-009-9280-2
76. Naito H, Isotani E, Callaway CW, Hagioka S, Morimoto N. Intracranial Pressure Increases During Rewarming Period After Mild Therapeutic Hypothermia in Postcardiac Arrest Patients. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2016 Dec;6(4):189–93. doi:10.1089/ther.2016.0009

77. Bindra A, Gupta D. Targeted temperature management in neurocritical care: Boon or bust. *J Neuroanaesth Crit Care*. 2016 Apr 3;03(02):096–109. doi:10.4103/2348-0548.182330
78. Basto FM, Lyden P. Hypothermia in acute ischemic stroke therapy. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:823–37. doi:10.1016/B978-0-444-64074-1.00051-3
79. Wu L, Jadhav AP, Zhao W, Wu D, Chen J, Yang S, et al. General anesthesia vs local anesthesia during mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2019 Aug;403:13–8. doi:10.1016/j.jns.2019.05.034
80. Lyden P, Hemmen T, Grotta J, Rapp K, Ernstrom K, Rzesiewicz T, et al. Results of the ICTuS 2 Trial (Intravascular Cooling in the Treatment of Stroke 2). *Stroke*. 2016 Dec;47(12):2888–95. doi:10.1161/STROKEAHA.116.014200
81. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: Practical considerations, side effects, and cooling methods*. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):1101–20. doi:10.1097/CCM.0b013e3181962ad5
82. Wu L, Zhao W, Rajah GB, Wu D, Chen J, Zhang Z, et al. Postinterventional Sedation Worsens Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke Treated with Endovascular Therapy. *World Neurosurg*. 2019 Oct;130:e794–803. doi:10.1016/j.wneu.2019.06.227
83. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of

- Ischemic Stroke (ICTuS-L). *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2265–70. doi:10.1161/STROKEAHA.110.592295
84. Rolfast CL, Lust EJ, de Cock CC. Electrocardiographic changes in therapeutic hypothermia. *Crit Care*. 2012 Jun 6;16(3):R100. doi:10.1186/cc11369
85. Bastardot F, Marques-Vidal P, Vollenweider P. Association of body temperature with obesity. The CoLaus study. *Int J Obes*. 2019 May 24;43(5):1026–33. doi:10.1038/s41366-018-0218-7
86. Casa DJ, Stearns RL, Lopez RM, Ganio MS, McDermott BP, Walker Yeargin S, et al. Influence of Hydration on Physiological Function and Performance During Trail Running in the Heat. *J Athl Train*. 2010 Mar 1;45(2):147–56. doi:10.4085/1062-6050-45.2.147
87. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980 Jan;33(1):27–39. doi:10.1093/ajcn/33.1.27
88. Chmielewski PP, Strzelec B, Data K, Chmielowiec K, Mozdziak P, Kempisty B. Resting Body Temperature and Long-Term Survival in Older Adults at a Mental Health Center: Cross-Sectional and Longitudinal Data. *J Clin Med*. 2025 Jan 22;14(3):713. doi:10.3390/jcm14030713
89. Tsuzuki K, Okamoto-Mizuno K, Mizuno K. The Effects of Low Air Temperatures on Thermoregulation and Sleep of Young Men While Sleeping Using Bedding. *Buildings*. 2018 May 29;8(6):76. doi:10.3390/buildings8060076

90. Osilla E V., Marsidi JL, Shumway KR, Sharma S. *Physiology, Temperature Regulation*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
91. Sonder P, Janssens GN, Beishuizen A, Henry CL, Rittenberger JC, Callaway CW, et al. Efficacy of different cooling technologies for therapeutic temperature management: A prospective intervention study. *Resuscitation*. 2018 Mar;124:14–20. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.12.026
92. Wu B, Liu F, Sun G, Wang S. Prognostic role of dynamic neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke after reperfusion therapy: A meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2023 Feb 16 [cited 2026 May 24];14:1118563. doi:10.3389/FNEUR.2023.1118563/TEXT Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>,
93. Bi Y, Shen J, Chen SC, Chen JX, Xia YP. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in acute ischemic stroke after reperfusion therapy. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Mar 17 [cited 2026 May 24];11(1):6177-. doi:10.1038/s41598-021-85373-5 Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85373-5>
94. Wu Y, Hu J, Zhao Y, Ju D, Cao S, Guo J, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with functional outcome among single small subcortical infarction: Mediating effects of white matter hyperintensities. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2026 May 24];34(7):108341. doi:10.1016/J.JSTROKECEREBROVASDIS.2025.108341 Available from:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305725001193?utm_source=chatgpt.com

95. Zhang YX, Shen ZY, Jia YC, Guo X, Guo XS, Xing Y, et al. The Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Systemic Inflammation Response Index with Short-Term Functional Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Inflamm Res* [Internet]. 2023 Aug 23 [cited 2026 May 24];16:3619–30. doi:10.2147/JIR.S418106 Available from: <https://www.dovepress.com/the-association-of-the-neutrophil-to-lymphocyte-ratio-platelet-to-lymp-peer-reviewed-fulltext-article-JIR>
96. Gong H, Li Z, Huang G, Mo X. Effects of peripheral blood cells on ischemic stroke: Greater immune response or systemic inflammation? *Heliyon* [Internet]. 2024 Jun 15 [cited 2026 May 24];10(11):e32171. doi:10.1016/J.HELIYON.2024.E32171 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11168442/>
97. Endres M, Moro MA, Nolte CH, Dames C, Buckwalter MS, Meisel A. Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke. *Circ Res* [Internet]. 2022 Apr 15 [cited 2026 May 24];130(8):1167–86. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319994;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER Available from: </doi/pdf/10.1161/CIRCRESAHA.121.319994?download=true>

98. Fang H, Bo Y, Hao Z, Mang G, Jin J, Wang H. A promising frontier: targeting NETs for stroke treatment breakthroughs. *Cell Communication and Signaling* 2024 22:1 [Internet]. 2024 Apr 23 [cited 2026 May 24];22(1):238-. doi:10.1186/S12964-024-01563-4 Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12964-024-01563-4>
99. He W, Wu Z, Liu Y, Ye Z. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke: mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential. *Front Neurol* [Internet]. 2025 [cited 2026 May 24];16:1641985. doi:10.3389/FNEUR.2025.1641985 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12463598/>
100. Papageorgiou A, Chatzistefanidis D, Nikolakea M, Karela NR, Gkrampovari M, Lantavos K, et al. "The emerging role of lymphocytes in post-stroke inflammation: A treatable target and review of current pharmacological evidence in humans". *Brain Behav Immun Health* [Internet]. 2026 Mar 1 [cited 2026 May 24];52:101172. doi:10.1016/J.BBIH.2026.101172 Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666354626000050?utm_source=chatgpt.com
101. Ascaso-Vidal L, Simats A, Brea D. Beyond the usual suspects: rethinking post-stroke immunosuppression. *Front Immunol* [Internet]. 2026 May 13 [cited 2026 May 24];17:1824573. doi:10.3389/FIMMU.2026.1824573 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2026.1824573/full>

102. Atam I, Singh S, Kumar S, Singh AK, Rastogi D. Neuroendocrine Stress Response in Acute Stroke: Physiological and Clinical Perspectives. *Cureus* [Internet]. 2026 Feb 8 [cited 2026 May 24];18(2):e103236. doi:10.7759/CUREUS.103236 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12976451/>
103. Wijeratne T, Sales C, Menon R, Karimi L, Jakovljevic M. Highlighting the Role of Universally Available and Innate Immune Cell Counts in Acute Ischemic Stroke: A Scoping Review. *Sustainability* 2021, Vol 13, [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2026 May 24];13(7). doi:10.3390/SU13074069 Available from: <https://www.mdpi.com/2071-1050/13/7/4069>
104. Li J, Wang Z, Li J, Zhao H, Ma Q. HMGB1: A New Target for Ischemic Stroke and Hemorrhagic Transformation. *Transl Stroke Res* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2026 May 24];16(3):990. doi:10.1007/S12975-024-01258-5 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12045843/>
105. Chen S, Cheng J, Ye Q, Ye Z, Zhang Y, Liu Y, et al. Day 1 neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) predicts stroke outcome after intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. *Front Neurol*. 2022 Aug 9;13:941251. doi:10.3389/FNEUR.2022.941251/TEXT
106. Zhao Z, Pan Z, Zhang S, Ma G, Zhang W, Song J, et al. Neutrophil extracellular traps: A novel target for the treatment of stroke. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2026 May 24];241:108328. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2022.108328 Available from:

https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725822002224?utm_source=chatgpt.com

107. Brea D. Post-stroke immunosuppression: Exploring potential implications beyond infections. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2026 May 24];58(11):4269–81. doi:10.1111/EJN.16174 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37857561/>
108. Simats A, Liesz A. Systemic inflammation after stroke: implications for post-stroke comorbidities. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2022 Sep 7 [cited 2026 May 24];14(9):EMMM202216269-. doi:10.15252/EMMM.202216269/TABLES/1 Available from: <https://link.springer.com/article/10.15252/emmm.202216269>
109. Wu F, Liu Z, Zhou L, Ye D, Zhu Y, Huang K, et al. Systemic immune responses after ischemic stroke: From the center to the periphery. *Front Immunol.* 2022 Sep 20;13:911661. doi:10.3389/FIMMU.2022.911661/FULL
110. Cheng W, Zhao Q, Li C, Xu Y. Neuroinflammation and brain–peripheral interaction in ischemic stroke: A narrative review. *Front Immunol.* 2023 Jan 5;13:1080737. doi:10.3389/FIMMU.2022.1080737/FULL
111. Szegedi I, Éles ZB, Nagy A, Bagoly Z. Venous Blood Cell Ratios as Predictors of Reperfusion Outcomes in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology and Therapy* 2026 15:2 [Internet]. 2026 Jan 13 [cited 2026 May 24];15(2):561–80. doi:10.1007/S40120-025-

00881-0 Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-025-00881-0>

112. Mavridis T, Makris M, Enes Demirel M, Wang B, Yang Z, Hou C. PAI-1, MMP-9, and NLR combined with NIHSS for predicting 90-day poor functional outcome in elderly acute ischemic stroke: a prospective observational cohort study. *Front Neurol* [Internet]. 2026 Apr 15 [cited 2026 May 24];17:1793227. doi:10.3389/FNEUR.2026.1793227 Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2026.1793227/full>
113. Kim MS, Heo MY, Joo HJ, Shim GY, Chon J, Chung SJ, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Short-Term Functional Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023, Vol 20, [Internet]. 2023 Jan 4 [cited 2026 May 24];20(2). doi:10.3390/IJERPH20020898 Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/20/2/898>
114. Qian K, Hu J, Wang C, Xu C, Chen Y, Feng Q, et al. Dynamic change of neutrophil-to-lymphocyte ratio and its predictive value of prognosis in acute ischemic stroke. *Brain Behav*. 2024 Jul 10;14(7). doi:10.1002/brb3.3616
115. Memiş Z, Gürkaş E, Özdemir AÖ, Acar BA, Ögün MN, Aytaç E, et al. Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Stroke Severity and Clinical Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Stroke. *Diagnostics* 2024, Vol 14, [Internet]. 2024 Dec 21 [cited 2026 May 24];14(24). doi:10.3390/DIAGNOSTICS14242880 Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/14/24/2880>

116. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2026 May 24];23(7):3636. doi:10.3390/IJMS23073636 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8998851/>
117. Graça SC, Mosca T, Gagliardi VDB, Forte WCN, Gagliardi RJ. Prognostic Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ischemic Stroke. *Journal of Personalized Medicine* 2024, Vol 14, [Internet]. 2024 Dec 10 [cited 2026 May 24];14(12). doi:10.3390/JPM14121149 Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/12/1149>
118. Ferro D, Matias M, Neto J, Dias R, Moreira G, Petersen N, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cerebral Edema and Clinical Worsening Early After Reperfusion Therapy in Stroke. *Stroke* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2026 May 24];52(3):859–67. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032130;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER Available from: </doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.120.032130?download=true>
119. Pellegrino R, Paganelli R, Iorio A Di, Bandinelli S, Moretti A, Iolascon G, et al. Temporal trends, sex differences, and age-related disease influence in Neutrophil, Lymphocyte count and Neutrophil to Lymphocyte-ratio. Results from InCHIANTI follow-up study. *Res Sq* [Internet]. 2023 Aug 3 [cited 2026 May 24];rs.3.rs-3111431. doi:10.21203/RS.3.RS-3111431/V2 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10350238/>

120. Wang Q, Jiang Y, Jin F, Gan L, Li R, Sun D, et al. Reference range of neutrophil-to-lymphocyte ratio in healthy individuals and its predictive value for post-trauma nosocomial infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025 Apr 22;15:1529532. doi:10.3389/FCIMB.2025.1529532/TEXT
121. Jia WY, Zhang JJ. Effects of glucocorticoids on leukocytes: Genomic and non-genomic mechanisms. *World J Clin Cases* [Internet]. 2022 Jul 26 [cited 2026 May 24];10(21):7187–94. doi:10.12998/wjcc.v10.i21.7187 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36158016>
122. Shenoy Belle V, Prabhu K, Biswas M, Suvarna R, Krishnan S V, Devasia T. The mechanistic role of neutrophil lymphocyte ratio perturbations in the leading non communicable lifestyle diseases. *F1000Res* [Internet]. 2022 [cited 2026 May 24];11:960. doi:10.12688/F1000RESEARCH.123245.1 Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9780608/>
123. Sharma D, Spring KJ, Bhaskar SMM. Neutrophil-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke: immunopathology, management, and prognosis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2026 May 24];144(5):486–99. doi:10.1111/ANE.13493 Available from: <https://researchers.westernsydney.edu.au/en/publications/neutrophil-lymphocyte-ratio-in-acute-ischemic-stroke-immunopathol/>
124. Kim JY, Kim JH, Park J, Beom JH, Chung SP, You JS, et al. Targeted Temperature Management at 36 °C Shows Therapeutic Effectiveness via Alteration of Microglial Activation and Polarization After Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2026 May 24];13(1):132–41.

- doi:10.1007/S12975-021-00910-8 Available from:
<https://yonsei.elsevierpure.com/en/publications/targeted-temperature-management-at-36c-shows-therapeutic-effectiv/>
125. Wang D, Yan D, Yan M, Tian H, Jiang H, Zhu B, et al. The efficacy of hypothermia combined with thrombolysis or mechanical thrombectomy on acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2024 Jan 7 [cited 2026 May 24];15:1481115. doi:10.3389/FNEUR.2024.1481115/TEXT Available from:
<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>,
126. Huang YH, Lin YS, Wu CH, How CK, Chen CT. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in out-of-hospital cardiac arrest patients receiving targeted temperature management: An observational cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2026 May 24];122(9):890–8. doi:10.1016/J.JFMA.2023.01.005 Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929664623000050>
127. Turchan A, Fahmi A, Kurniawan A, Bajamal AH, Fauzi A, Apriawan T. The change of serum and CSF BDNF level as a prognosis predictor in traumatic brain injury cases: A systematic review. *Surg Neurol Int.* 2022 Jun 17;13:250. doi:10.25259/SNI_1245_2021
128. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across

- species. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Apr 7;14(03):347–53. doi:10.1017/S1461145710000738
129. Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Heo S, McLaren M, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated with Age-Related Decline in Hippocampal Volume. *The Journal of Neuroscience*. 2010 Apr 14;30(15):5368–75. doi:10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010
130. Wei Y, Wang S, Xu X. Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling: Functions and implications. *J Neurosci Res*. 2017 Jan 2;95(1–2):336–44. doi:10.1002/jnr.23897
131. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Sep 22;11(9):e0163037. doi:10.1371/journal.pone.0163037
132. Glud M, Christiansen T, Larsen LH, Richelsen B, Bruun JM. Changes in Circulating BDNF in relation to Sex, Diet, and Exercise: A 12-Week Randomized Controlled Study in Overweight and Obese Participants. *J Obes*. 2019 Nov 3;2019:1–7. doi:10.1155/2019/4537274
133. Taha MA, AL-maqati TN, Alnaam YA, Alharbi SS, Khaneen R, Almutairi H, et al. The Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Protein Level and Body Mass Index. *Medicina (B Aires)*. 2022 Dec 31;59(1):99. doi:10.3390/medicina59010099
134. Moosaie F, Mohammadi S, Saghazadeh A, Dehghani Firouzabadi F, Rezaei N. Brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus: A systematic

- review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023 Feb 14;18(2):e0268816.
doi:10.1371/journal.pone.0268816
135. Zhang Z, Zhang Y, Wang Y, Ding S, Wang C, Gao L, et al. Genetic knockdown of brain-derived neurotrophic factor in the nervous system attenuates angiotensin II-induced hypertension in mice. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2019 Jan 20;20(1).
doi:10.1177/1470320319834406
136. Harlyjoy BC, Sukmawan R, Muliawan HS, Soerarso R, Radi B, Widyantoro B. Plasma brain derived neurotrophic factor level as a modifying factor for trans fat intake and hypertension. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Jun;55:38–43.
doi:10.1016/j.clnesp.2023.02.005
137. Shafiee A, Beiky M, Mohammadi I, Rajai S, Jafarabady K, Moradi S, et al. Effect of smoking on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) blood levels: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024 Mar;349:525–33. doi:10.1016/j.jad.2024.01.082
138. Li Z, Wang H, Xiao G, Du H, He S, Feng Y, et al. Recovery of post-stroke cognitive and motor deficiencies by Shuxuening injection via regulating hippocampal BDNF-mediated Neurotrophin/Trk Signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Sep;141:111828.
doi:10.1016/j.biopha.2021.111828
139. Kaur H, Sarmah D, Veeresh P, Datta A, Kalia K, Borah A, et al. Endovascular Stem Cell Therapy Post Stroke Rescues Neurons from Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis by Modulating Brain-

- Derived Neurotrophic Factor/Tropomyosin Receptor Kinase B Signaling. ACS Chem Neurosci. 2021 Oct 6;12(19):3745–59. doi:10.1021/acscchemneuro.1c00506
140. Zhang E, Liao P. Brain-derived neurotrophic factor and post-stroke depression. J Neurosci Res. 2020 Mar 5;98(3):537–48. doi:10.1002/jnr.24510
141. Lasek-Bal A, Jędrzejowska-Szypułka H, Różycka J, Bal W, Holecki M, Duława J, et al. Low Concentration of BDNF in the Acute Phase of Ischemic Stroke as a Factor in Poor Prognosis in Terms of Functional Status of Patients. Medical Science Monitor. 2015 Dec 14;21:3900–5. doi:10.12659/MSM.895358
142. Cook DJ, Nguyen C, Chun HN, L Llorente I, Chiu AS, Machnicki M, et al. Hydrogel-delivered brain-derived neurotrophic factor promotes tissue repair and recovery after stroke. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2017 Mar 20;37(3):1030–45. doi:10.1177/0271678X16649964
143. Karantali E, Kazis D, Papavasileiou V, Prevezianou A, Chatzikonstantinou S, Petridis F, et al. Serum BDNF Levels in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicina 2021, Vol 57, [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2026 May 24];57(3). doi:10.3390/MEDICINA57030297 Available from: <https://www.mdpi.com/1648-9144/57/3/297>
144. Shin S, Kim H, Kim DH, Chang WH. Serum BDNF levels as a potential prognostic marker for functional recovery in stroke: Preliminary findings from a prospective observational study. PLoS One [Internet]. 2026 Feb 1

- [cited 2026 May 24];21(2):e0343929.
doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0343929 Available from:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0343929>
145. Havlovska YYu, Lytvynenko N V., Shkodina AD. Serum Level of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Thrombotic Type Are Predictive of Cognitive Impairment in the Acute Period of Ischemic Strokes Patients. *Neurol Res Int.* 2023 Mar 15;2023:1–8. doi:10.1155/2023/5578850
 146. Ashcroft SK, Ironside DD, Johnson L, Kuys SS, Thompson-Butel AG. Effect of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in Stroke Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2026 Feb 3];53(12):3706–16. doi:10.1161/STROKEAHA.122.039919 Available from:
</doi/pdf/10.1161/STROKEAHA.122.039919?download=true>
 147. Patrama AP, Tresno T, Purwanza SW. Development The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) for Predicting Disability and Functional Outcome to Support Discharge Planning After Ischemic Stroke. *Jurnal Ners.* 2020 Jan 1;14(3):413–7. doi:10.20473/jn.v14i3.17220
 148. Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother.* 2014 Mar;60(1):61. doi:10.1016/j.jphys.2013.12.012
 149. Ramachandran K, Radha D, Gaur A, Kaliappan A, Sakthivadivel V. Is the National Institute of Health Stroke Scale a valid prognosticator of the aftermath in patients with ischemic stroke? *J Family Med Prim Care.* 2022 Nov;11(11):7185–90. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe_611_22

150. Zhang L, Ma J, Wang M, Zhang L, Sun W, Ji H, et al. The Association Between National Institutes of Health Stroke Scale Score and Clinical Outcome in Patients with Large Core Infarctions Undergoing Endovascular Treatment. *Neurol Ther.* 2024 Jun 1;13(3):563–81. doi:10.1007/s40120-024-00588-8
151. Poupore N, Edrissi C, Sowah M, Stanley M, Joffe J, Lewis D, et al. Stroke Severity among Men and Women Acute Ischemic Stroke Patients in the Telestroke Network. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2022 Jun 8;12(2):93–101. doi:10.1159/000525099
152. Dong XL, Guan F, Xu SJ, Zhu LX, Zhang PP, Cheng AB, et al. Influence of blood glucose level on the prognosis of patients with diabetes mellitus complicated with ischemic stroke. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2018;23(1):10. doi:10.4103/1735-1995.223951
153. Makharia A, Agarwal A, Garg D, Vishnu VY, Srivastava MVP. The Pitfalls of NIHSS: Time for a New Clinical Acute Stroke Severity Scoring System in the Emergency? *Ann Indian Acad Neurol.* 2024 Jan;27(1):15–8. doi:10.4103/aian.aian_842_23
154. Weigel K, Gaser C, Brodoehl S, Wagner F, Jochmann E, Güllmar D, et al. Acute Stroke Severity Assessment: The Impact of Lesion Size and Functional Connectivity. *Brain Sci.* 2025 Jul 9;15(7):735. doi:10.3390/brainsci15070735

155. Gao L, Yang T, Chong H, Wu L, Han J. Target temperature management in acute ischemic stroke. *Front Mol Biosci.* 2026 Jan 15;13:1728769. doi:10.3389/FMOLB.2026.1728769/TEXT
156. Zhu Y, Sun L, Huang T, Jia Y, Yang P, Zhang Q, et al. High Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated With Decreased Risks of Poor Prognosis After Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2026 May 24];54(7):1789–97. doi:10.1161/STROKEAHA.122.042362 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37278235/>
157. Mojtabavi H, Shaka Z, Momtazmanesh S, Ajdari A, Rezaei N. Circulating brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker in stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine* 2022 20:1 [Internet]. 2022 Mar 14 [cited 2026 May 24];20(1):126-. doi:10.1186/S12967-022-03312-Y Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12967-022-03312-y>
158. Campbell DT, Stanley JC. Experimental and Quasi-Experimental Designs for Research. In: Dallas GI, Hopewell NJ, Palo A, editors. *Handbook of Research on Teaching* [Internet]. 1st ed. Boston, USA: Houghton Mifflin Company; 1966 [cited 2025 Oct 9]. p. 1–84. Available from: <https://www.sfu.ca/~palys/Campbell&Stanley-1959-Exptl&QuasiExptlDesignsForResearch.pdf>
159. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 4th ed. Jakarta: Sagung Seto; 2011. 1–527 p.

160. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. *Front Neurosci.* 2019 Jun 11;13. doi:10.3389/fnins.2019.00586
161. Cassella CR, Jagoda A. Ischemic Stroke. *Emerg Med Clin North Am.* 2017 Nov;35(4):911–30. doi:10.1016/j.emc.2017.07.007
162. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke ... Stroke [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2026 May 25];50(12):E344–418. doi:10.1161/STR.0000000000000211;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION Available from: /doi/pdf/10.1161/STR.0000000000000211?download=true
163. Suherlim R, Angga N, Pramana K, Tini K, Bagus I, Putra K, et al. CHARACTERISTICS OF ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS DUE TO SMALL VESSEL OCCLUSION. *MNJ (Malang Neurology Journal)* [Internet]. 2023 Dec 20 [cited 2026 May 25];9(1):24–7. doi:10.21776/UB.MNJ.2023.009.01.5 Available from: https://mnj.ub.ac.id/index.php/mnj/article/view/648
164. Restikasari NT, Gamayani U, Amalia L, Dian S, Cahyani A. Characteristics and Risk Factors of Patients with Acute Ischemic Stroke in Dr. Hasan

- Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia. *Althea Medical Journal*. 2022 Dec 31;9(4). doi:10.15850/amj.v9n4.2362
165. Perdana PC, Ardhi MS, Susanto H. Profile of Characteristic, Risk Factor, and Clinical Severity of Ischemic Stroke Patients . *MNJ (Malang Neurology Journal)*. 2024 Jan 1;10(1):35–9. doi:10.21776/ub.mnj.2024.010.01.8
 166. Yousufuddin M, Young N. Aging and ischemic stroke. *Aging*. 2019 May 1;11(9):2542–4. doi:10.18632/aging.101931
 167. Kokaia Z, Martinez-Curiel R. Aging and ischemic stroke: mechanisms, trends, and strategies for improved outcomes. *Ageing and Longevity*. 2025 Feb 27;6(2):152–8. doi:10.47855/jal9020-2025-2-7
 168. The GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 20;379(25):2429–37. doi:10.1056/NEJMoa1804492
 169. Vyas M V., Silver FL, Austin PC, Yu A Y X, Pequeno P, Fang J, et al. Stroke Incidence by Sex Across the Lifespan. *Stroke*. 2021 Feb;52(2):447–51. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032898
 170. Madsen TE, Khoury JC, Leppert M, Alwell K, Moomaw CJ, Sucharew H, et al. Temporal Trends in Stroke Incidence Over Time by Sex and Age in the GCNKSS. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1070–6. doi:10.1161/STROKEAHA.120.028910
 171. Mishra SR, Chung HF, Waller M, Dobson AJ, Greenwood DC, Cade JE, et al. Association Between Reproductive Life Span and Incident Nonfatal

- Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol.* 2020 Dec 1;5(12):1410.
doi:10.1001/jamacardio.2020.4105
172. Peters SAE, Carcel C, Millett ERC, Woodward M. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. *Neurology.* 2020 Nov 17;95(20).
doi:10.1212/WNL.0000000000010982
173. Madsen TE, Howard G, Kleindorfer DO, Furie KL, Oparil S, Manson JE, et al. Sex Differences in Hypertension and Stroke Risk in the REGARDS Study. *Hypertension.* 2019 Oct;74(4):749–55.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12729
174. Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Bairey Merz CN, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories Over the Life Course. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 1;5(3):255. doi:10.1001/jamacardio.2019.5306
175. Rønning OM, Nordby L, Logallo N, Kvistad CE, Kristoffersen ES, Ihle-Hansen H, et al. Association between blood pressure and outcome in patients with acute ischemic stroke treated with alteplase. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2026 Jan;35(1):108518.
doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108518
176. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. Diabetes and Ischemic Stroke: An Old and New Relationship an Overview of the Close Interaction between These Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 21;23(4):2397. doi:10.3390/ijms23042397

177. Danardhono RH, Saleh AY, Theresa RM, Astari RV. Characteristics of Aphasia in Ischemic Stroke Patients at Dr. Mahar Mardjono National Brain Center Hospital Indonesia in 2021. *Folia Medica Indonesiana*. 2023 Dec 12;59(4):341–9. doi:10.20473/fmi.v59i4.42746
178. Udo-Affah GU, Paulinus SO, Eru EM, Igiri AO, Egbe NO. Anatomical features of the brain of patients with stroke (cerebrovascular accident) relative to types, sites, and shapes using computed tomography scan. *Calabar J Health Sci*. 2021 Feb 12;4:79. doi:10.25259/CJHS_47_2020
179. Rosner J, Reddy V, Lui F. *Neuroanatomy, Circle of Willis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
180. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):1654–63. doi:10.1097/CCM.0000000000004597
181. Yao X, Yang N, Yan N. Middle cerebral artery dissection: pathophysiology, diagnosis, and therapeutic options. *Front Neurol*. 2025 Aug 1;16. doi:10.3389/fneur.2025.1622630
182. Gaillard F, Mahsoub M, Le L. Middle cerebral artery (MCA) infarct. In: *Radiopaedia.org*. Radiopaedia.org; 2008. doi:10.53347/rID-1617
183. Żytkowski A, Clarke E, Olszewska A, Mazurek A, Dubrowski A, Radek M. Early bifurcation of the middle cerebral artery – A case report with commentaries on the clinical significance. *Translational Research in Anatomy*. 2022 Mar;26:100161. doi:10.1016/j.tria.2022.100161
184. Ha SH, Chang JY, Lee SH, Lee KM, Heo SH, Chang D il, et al. Mechanism of Stroke According to the Severity and Location of Atherosclerotic Middle

- Cerebral Artery Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021 Feb;30(2):105503. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105503
185. Maghbooli M, Kermani M, Sany SNT, Arfaei M. Determining the Diagnostic Value of Venous Sinus Density Indices in Non-Contrast Brain CT Scan for Early Diagnosis of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Brain Behav*. 2025 Feb 11;15(2). doi:10.1002/brb3.70324
186. Munteanu G, Motoc AGM, Dan TF, Gogu AE, Jianu DC. Aphasic Syndromes in Cerebral Venous and Dural Sinuses Thrombosis—A Review of the Literature. 2022 Oct 24;12(11):1684. doi:10.3390/life12111684
187. Hedna VS, Bodhit AN, Ansari S, Falchook AD, Stead L, Heilman KM, et al. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *J Clin Neurol [Internet]*. 2013 Apr [cited 2026 May 25];9(2):97–102. doi:10.3988/JCN.2013.9.2.97 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23626647/>
188. Kim Y, Jeong HS, Shim SR, Hyun JK. Discharge Neurological Deficit as a Predictor of Early Stroke Recurrence: A Nationwide Registry-Based Propensity-Matched Study. *J Am Heart Assoc*. 2025 Oct 21;14(20). doi:10.1161/JAHA.125.043529
189. Park JH, Ovbiagele B. Neurologic Symptom Severity after a Recent Noncardioembolic Stroke and Recurrent Vascular Risk. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015 May;24(5):1032–7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.033

190. Luo X, Chen S, Luo W, Li Q, Zhu Y, Li J. Comparison of the Clinical Outcomes Between Reperfusion and Non-Reperfusion Therapy in Elderly Patients with Acute Ischemic Stroke. *Clin Interv Aging*. 2024 Jul;Volume 19:1247–58. doi:10.2147/CIA.S464010
191. Lakshmanan R, Sadaka F, Palagiri A. Therapeutic Hypothermia: Adverse Events, Recognition, Prevention and Treatment Strategies. In: *Therapeutic Hypothermia in Brain Injury*. InTech; 2013. doi:10.5772/55022
192. Chen L, Jin D, Gong Z, Lu L, Zhao J, Xu S, et al. Efficacy of Cooling Blankets for Early Temperature Management in Heat Stroke Patients: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. 2025 [cited 2026 May 25];18:2629–39. doi:10.2147/JMDH.S522541 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40364914/>
193. van der Worp HB, Macleod MR, Kollmar R. Therapeutic Hypothermia for Acute Ischemic Stroke: Ready to Start Large Randomized Trials? *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010 Jun 31;30(6):1079–93. doi:10.1038/jcbfm.2010.44
194. Rivera-Lara L, Zhang J, Muehlschlegel S. Therapeutic Hypothermia for Acute Neurological Injuries. *Neurotherapeutics*. 2012 Jan;9(1):73–86. doi:10.1007/s13311-011-0092-7
195. Lavinio A, Andrzejowski J, Antonopoulou I, Coles J, Geoghegan P, Gibson K, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: updated consensus guideline recommendations by the Neuroprotective

- Therapy Consensus Review (NTCR) group. *Br J Anaesth*. 2023 Aug;131(2):294–301. doi:10.1016/j.bja.2023.04.030
196. Shi K, Wood K, Shi FD, Wang X, Liu Q. Stroke-induced immunosuppression and poststroke infection. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Mar;3(1):34–41. doi:10.1136/svn-2017-000123
197. Wan YH, Nie C, Wang HL, Huang CY. Therapeutic Hypothermia (Different Depths, Durations, and Rewarming Speeds) for Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014 Nov;23(10):2736–47. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.017
198. Kurt A, Zenciroğlu A, Akduman H. The impact of therapeutic hypothermia on peripheral blood cell in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;58. doi:10.1590/s2175-97902022e181053
199. Toptan HH, Tezel KG, Tezel O, Ataç Ö, Vardar G, Gülcan Kersin S, et al. Inflammatory and Hematologic Liver and Platelet (HALP) Scores in Hypothermia-Treated Hypoxic–Ischemic Encephalopathy (HIE). *Children*. 2024 Jan 8;11(1):72. doi:10.3390/children11010072
200. Binici O, Pehlivan VF. Hemodynamic and biochemical changes in therapeutic hypothermia treatment applied after cardiac arrest. *Medicine*. 2025 Nov 21;104(47):e46242. doi:10.1097/MD.00000000000046242
201. Mun KT, Hinman JD. Inflammation and the Link to Vascular Brain Health: Timing Is Brain. *Stroke*. 2022 Feb;53(2):427–36. doi:10.1161/STROKEAHA.121.032613

202. Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild Hypothermia Inhibits Inflammation After Experimental Stroke and Brain Inflammation. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2495–501. doi:10.1161/01.STR.0000091269.67384.E7
203. Torikoshi Y, Yokota A, Kamio N, Sato A, Shouji T, Kashiwagi T, et al. Impact of Hypothermia on Differentiation and Maturation of Neutrophils. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):2393–2393. doi:10.1182/blood-2018-99-114651
204. Bouma HR, Kroese FGM, Kok JW, Talaei F, Boerema AS, Herwig A, et al. Low body temperature governs the decline of circulating lymphocytes during hibernation through sphingosine-1-phosphate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011 Feb 18;108(5):2052–7. doi:10.1073/pnas.1008823108
205. D’Cruz BJ, Fertig KC, Filiano AJ, Hicks SD, DeFranco DB, Callaway CW. Hypothermic Reperfusion after Cardiac Arrest Augments Brain-Derived Neurotrophic Factor Activation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2002 Jul 1;22(7):843–51. doi:10.1097/00004647-200207000-00009
206. Wang CF, Zhao CC, Jiang G, Gu X, Feng JF, Jiang JY. The Role of Posttraumatic Hypothermia in Preventing Dendrite Degeneration and Spine Loss after Severe Traumatic Brain Injury. *Scientific Reports* 2016 6:1 [Internet]. 2016 Nov 11 [cited 2026 May 25];6(1):37063-. doi:10.1038/srep37063 Available from: <https://www.nature.com/articles/srep37063>

207. Serra-Millàs M. Are the changes in the peripheral brain-derived neurotrophic factor levels due to platelet activation? *World J Psychiatry*. 2016;6(1):84. doi:10.5498/wjp.v6.i1.84
208. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic Hypothermia: Critical Review of the Molecular Mechanisms of Action. *Front Neurol*. 2011;2. doi:10.3389/fneur.2011.00004
209. Park H, Poo M ming. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nat Rev Neurosci*. 2013 Jan 20;14(1):7–23. doi:10.1038/nrn3379
210. Ma H, Yu B, Kong L, Zhang Y, Shi Y. Neural Stem Cells Over-Expressing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Stimulate Synaptic Protein Expression and Promote Functional Recovery Following Transplantation in Rat Model of Traumatic Brain Injury. *Neurochem Res*. 2012 Jan 7;37(1):69–83. doi:10.1007/s11064-011-0584-1
211. Kamash P, Ding Y. Hypothermia promotes synaptic plasticity and protective effects in neurological diseases. *Brain Circ*. 2021 Oct;7(4):294–7. doi:10.4103/bc.bc_28_21
212. Tsuchimine S, Sugawara N, Ishioka M, Yasui-Furukori N. Preanalysis Storage Conditions Influence the Measurement of Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Peripheral Blood. *Neuropsychobiology*. 2014;69(2):83–8. doi:10.1159/000358061
213. Elfving B, Plougmann PH, Wegener G. Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using

- ELISA: Pitfalls and solutions. *J Neurosci Methods*. 2010 Mar;187(1):73–7.
doi:10.1016/j.jneumeth.2009.12.017
214. Maffioletti E, Zanardini R, Gennarelli M, Bocchio-Chiavetto L. Influence of Clotting Duration on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Dosage in Serum. *Biotechniques*. 2014 Sep 3;57(3):111–4. doi:10.2144/000114204
215. Bus BAA, Molendijk ML, Penninx BJWH, Buitelaar JK, Kenis G, Prickaerts J, et al. Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Feb;36(2):228–39. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.07.013
216. Polyakova M, Schlögl H, Sacher J, Schmidt-Kassow M, Kaiser J, Stumvoll M, et al. Stability of BDNF in Human Samples Stored Up to 6 Months and Correlations of Serum and EDTA-Plasma Concentrations. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 3;18(6):1189. doi:10.3390/ijms18061189
217. Ehrhardt M, Schreiber S, Duderstadt Y, Braun-Dullaeus R, Borucki K, Brigadski T, et al. Circadian rhythm of brain-derived neurotrophic factor in serum and plasma. *Exp Physiol*. 2024 Oct 6;109(10):1755–67. doi:10.1113/EP091671
218. Rouzbahani A, Khodadadi E, Fooladi M. Impact of Mild Hypothermia on Final Outcome of Patients with Acute Stroke: A Randomized Clinical Trial. *Indian Journal of Neurotrauma*. 2020 Jun;17(01):17–23. doi:10.1055/S-0040-1713462
219. Schultheiss M, Schnichels S, Hermann T, Hurst J, Feldkaemper M, Arango-Gonzalez B, et al. Hypothermia Protects and Prolongs the Tolerance Time

- of Retinal Ganglion Cells against Ischemia. *PLoS One*. 2016 Feb 5;11(2):e0148616. doi:10.1371/journal.pone.0148616
220. Nogueira AB, Nogueira AB, Esteves Veiga JC, Teixeira MJ. Multimodality Monitoring, Inflammation, and Neuroregeneration in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2014 Dec;75(6):678–89. doi:10.1227/NEU.0000000000000512
221. Bi Y, Huan Y, Cai W, Wang X, Liang Z, Liu Z, et al. Mild hypothermia in combination with minimally invasive evacuation of hematoma reduces inflammatory damage in patients via the nuclear factor- κ B pathway. *Exp Ther Med*. 2014 Dec;8(6):1717–22. doi:10.3892/etm.2014.2012
222. Kurisu K, Abumiya T, Nakamura H, Shimbo D, Shichinohe H, Nakayama N, et al. Transarterial Regional Brain Hypothermia Inhibits Acute Aquaporin-4 Surge and Sequential Microvascular Events in Ischemia/Reperfusion Injury. *Neurosurgery*. 2016 Jul;79(1):125–34. doi:10.1227/NEU.0000000000001088
223. Ávila-Gómez P, Vieites-Prado A, Dopico-López A, Bashir S, Fernández-Susavila H, Gubern C, et al. Cold stress protein RBM3 responds to hypothermia and is associated with good stroke outcome. *Brain Commun*. 2020 Jul 1;2(2). doi:10.1093/braincomms/fcaa078
224. Tong G, Krauss A, Mochner J, Wollersheim S, Soltani P, Berger F, et al. Deep hypothermia therapy attenuates LPS-induced microglia neuroinflammation via the STAT3 pathway. *Neuroscience*. 2017 Sep;358:201–10. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.06.055

225. Agarwal S, Scher E, Lord A, Frontera J, Ishida K, Torres J, et al. Redefined Measure of Early Neurological Improvement Shows Treatment Benefit of Alteplase Over Placebo. *Stroke*. 2020 Apr;51(4):1226–30. doi:10.1161/STROKEAHA.119.027476
226. Yu TB, Lee C, Mallah M, Belo CD, Uribe Mz Recaman ML, Noui Y, et al. Early Neurological Deterioration following acute stroke: association with reperfusion therapies and National Institutes Of Health Stroke Scale score. *Frontiers in Stroke*. 2025 Jan 30;4. doi:10.3389/fstro.2025.1518685
227. Lai Y, Jou E, Mofatteh M, Nguyen TN, Ho JSY, Diana F, et al. 7-Day National Institutes of Health Stroke Scale as a surrogate marker predicting ischemic stroke patients' outcome following endovascular therapy. *Transl Neurosci*. 2023 Oct 19;14(1). doi:10.1515/tnsci-2022-0307
228. You S, Wang Y, Wang X, Maeda T, Ouyang M, Han Q, et al. Twenty-Four-Hour Post-Thrombolysis NIHSS Score As the Strongest Prognostic Predictor After Acute Ischemic Stroke: ENCHANTED Study. *J Am Heart Assoc*. 2024 Sep 17;13(18). doi:10.1161/JAHA.124.036109
229. Ospel JM, Brown S, Bosshart S, Stebner A, Uchida K, Demchuk A, et al. Modified Rankin Scale at 90 Days Versus National Institutes of Health Stroke Scale at 24 Hours as Primary Outcome in Acute Stroke Trials. *J Am Heart Assoc*. 2025 Mar 4;14(5). doi:10.1161/JAHA.124.037752

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Jeffri Setiadi
Tempat/Tgl Lahir : Kudus, 3 Januari 1995
Jenis Kelamin : Laki-laki
Agama : Islam
Status : Menikah
Alamat : Ds. Wergu Wetan RT 03/RW 02, No. 344 A,
Kudus, Jawa Tengah
No. HP : 082134700184 / 0811283395
Email : jeffrisetiadi0301@gmail.com
Asal Instansi : RSUP dr. Kariadi
Alamat Instansi : Jl. DR. Sutomo No.16, Randusari, Kec. Semarang
Selatan, Kota Semarang, Jawa Tengah 50244
Nama Istri : Neily Afridah

B. Riwayat Pendidikan

Tahun 2001 – 2007 : SD 3 Demaan, Kudus, Jawa Tengah
Tahun 2007 – 2010 : SMP Negeri 1 Kudus, Jawa Timur
Tahun 2010 – 2013 : SMA Negeri 1 Kudus, Jawa Timur
Tahun 2013 – 2017 : Program Sarjana Kedokteran, Fakultas
Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang
Tahun 2017 – 2019 : Program Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro Semarang
Tahun 2022 – sekarang : Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro


C. Riwayat Pekerjaan

2019 – 2020 : Dokter Internsip RSU Fastabiq Sehat PKU
Muhammadiyah, Pati, Jawa Tengah
2021 – 2022 : Dokter Umum RSU Kumala Siwi, Kudus, Jawa
Tengah

D. Publikasi/Karya Ilmiah

1. Tahun 2024 : Poster Ilmiah kategori Case Report pada Pertemuan Ilmiah Nasional 2024 dengan judul “Wanita 20 Tahun dengan Intracerebral Haemorrhage Cerebellum pada Developmental Venous Anomaly : Sebuah Laporan Kasus.”
2. Tahun 2025 : Poster Ilmiah pada Semarang Trending Topic of Neurology 7 dengan judul “Association of FASTHUG Interventions in ICU Patients With Tetanus at Dr. Kariadi Hospital : A Retrospective Analysis (2023-2024)”


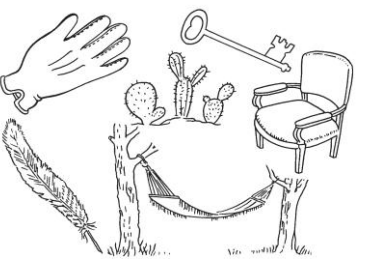
Lampiran 1. Kuesioner NIHSS

 NATIONAL HOSPITAL	
The National Institute of Health Stroke Scale	

No	PARAMETER YANG DINILAI	SKALA	TANGGAL PEMERIKSAAN				
			SKOR				
1a	Tingkat Kesadaran	0 = Sadar penuh 1 = Tidak sadar penuh; dapat dibangunkan dengan stimulasi minor (suara) 2 = Tidak sadar penuh; dapat berespon dengan stimulasi berulang atau stimulasi nyeri 3 = Koma; tidak sadar dan tidak berespon dengan stimulasi apapun					
1b	Menjawab pertanyaan	0 = Benar semua 1 = 1 benar/ETT/disartria 2 = Salah semua/afasia/stupor/koma					
1c	Mengikuti perintah	0 = Mampu melakukan 2 perintah 1 = Mampu melakukan 1 perintah 2 = Tidak mampu melakukan perintah					
2	Gaze: Gerakan mata konyugat horizontal	0 = Normal 1 = Paresis <i>gaze</i> parsial pada 1 atau 2 mata, terdapat <i>abnormal gaze</i> namun <i>forced deviation</i> atau paresis <i>gaze</i> total tidak ada 2 = <i>Forced deviation</i> , atau paresis <i>gaze</i> total tidak dapat diatasi dengan maneuver okulosefalik					
3	Visual: Lapang pandang pada tes konfrontasi	0 = Tidak ada gangguan 1 = Paralisis minor (<i>sulcus nasolabial</i> rata, asimetri saat tersenyum) 2 = Paralisis parsial (paralisis total atau <i>near-total</i> dari wajah bagian bawah) 3 = Paralisis komplit dari satu atau kedua sisi wajah (tidak ada gerakan pada sisi wajah atas maupun bawah)					
4	Paresis Wajah	0 = Normal 1 = Paralisis minor (<i>sulcus nasolabial</i> rata, asimetri saat tersenyum)					

		<p>2 = Paralisis parsial (paralisis total atau <i>near-total</i> dari wajah bagian bawah)</p> <p>3 = Paralisis komplit dari satu atau kedua sisi wajah (tidak ada gerakan pada sisi wajah atas maupun bawah)</p>					
5	Motorik Lengan	<p>0 = Tidak ada <i>drift</i>; lengan dapat diangkat 90 (45)°, selama minimal 10 detik penuh</p> <p>1 = <i>Drift</i>; lengan dapat diangkat 90 (45) namun turun sebelum 10 detik, tidak mengenai tempat tidur</p> <p>2 = Ada upaya melawan gravitasi; lengan tidak dapat diangkat atau dipertahankan dalam posisi 90 (45)°, jatuh mengenai tempat tidur, namun ada upaya melawan gravitasi</p> <p>3 = Tidak ada upaya melawan gravitasi, tidak mampu mengangkat, hanya bergeser</p> <p>4 = Tidak ada gerakan</p> <p>UN = Amputasi atau fusi sendi, jelaskan.....</p>	Kanan:				
			Kiri:				
6	Motorik Tungkai	<p>0 = Tidak ada <i>drift</i>; tungkai dapat dipertahankan dalam posisi 30° minimal 5 detik</p> <p>1 = <i>Drift</i>; tungkai jatuh persis 5 detik, namun tidak mengenai tempat tidur</p> <p>2 = Ada upaya melawan gravitasi; tungkai jatuh mengenai tempat tidur dalam 5 detik, namun ada upaya melawan gravitasi</p> <p>3 = Tidak ada upaya melawan gravitasi</p> <p>4 = Tidak ada gerakan</p> <p>UN = amputasi atau fusi sendi, jelaskan.....</p>	Kanan:				
			Kiri:				
7	Ataksia anggota gerak	<p>0 = Tidak ada ataksia</p> <p>1 = Ataksia pada satu ekstremitas</p> <p>2 = Ataksia pada 2 atau lebih ekstremitas</p> <p>UN = Amputasi atau fusi sendi, jelaskan.....</p>					
8	Sensorik	<p>0 = Normal; tidak ada gangguan sensorik</p> <p>1 = Gangguan sensorik ringan-sedang; sensasi disentuh atau nyeri berkurang namun masih terasa disentuh</p> <p>2 = Gangguan sensorik berat; tidak merasakan sentuhan di wajah, lengan, atau tungkai</p>					
9	Bahasa Terbalik	<p>0 = Normal; tidak ada afasia</p> <p>1 = Afasia ringan-sedang; dapat berkomunikasi namun terbatas. Masih dapat mengenali benda namun</p>					

		<p>kesulitan bicara percakapan dan mengerti percakapan</p> <p>2 = Afasia berat; seluruh komunikasi melalui ekspresi yang terfragmentasi, dikira-kira dan pemeriksa tidak dapat memahami respons pasien</p> <p>3 = Mutisme, afasia global; tidak ada kata-kata yang keluar maupun pengertian akan kata-kata</p>					
10	Disartria	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Disartria ringan-sedang; pasien pelo setidaknya pada beberapa kata namun meski berat dapat dimengerti</p> <p>2 = Disartria berat; bicara pasien sangat pelo namun tidak afasia</p> <p>UN = Intubasi atau hambatan fisik lain, jelaskan.....</p>					
11	Pengabaian & Inatensi (Neglect)	<p>0 = Tidak ada <i>neglect</i></p> <p>1 = Tidak ada atensi pada salah satu modalitas berikut; <i>visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention.</i></p> <p>2 = Tidak ada atensi pada lebih dari satu modalitas</p>					
TOTAL							
Keterangan :							
Skor < 5 :		defisit neurologis ringan					
Skor 6-14 :		defisit neurologis sedang					
Skor 15-24 :		defisit neurologis berat					
Skor ≥ 25 :		defisit neurologis sangat berat					

		<p>Anda tahu kenapa</p> <p>Jatuh ke bumi</p> <p>Saya pulang dari kerja</p> <p>Dekat meja di ruang Makan</p> <p>Mereka mendengar dia siaran di radio tadi malam</p>
---	--	---

Lampiran 2. Informed Consent

LEMBAR PENJELASAN PENELITIAN

Inovasi Selimut Penurun Suhu Tubuh pada Stroke Iskemik Akut:
Studi Eksploratif terhadap Kecepatan Penurunan Suhu, Biomarker Inflamasi-Neotropik, dan Outcome Klinis

Lokasi: Unit Stroke RSUP dr. Kariadi Semarang

Peneliti utama: Jeffri Setiadi | WA: 082134700184 | Email: jeffrisetiadi0301@gmail.com

1. Mengapa dokumen ini diberikan?

Dokumen ini menjelaskan penelitian yang ditawarkan. Keikutsertaan bersifat sukarela. Peserta atau wali dapat menolak atau berhenti kapan saja tanpa memengaruhi pelayanan medis yang diterima.

2. Tujuan penelitian

Penelitian ini bertujuan membandingkan penggunaan selimut penurun suhu tubuh inovasi dengan selimut pendingin standar BLANKETROL pada pasien stroke iskemik akut. Hal yang dinilai meliputi kecepatan penurunan suhu aksila, perubahan biomarker inflamasi-neotropik berupa neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) dan brain-derived neurotrophic factor (BDNF), serta perubahan outcome klinis berdasarkan skor NIHSS.

3. Apa yang akan dilakukan pada peserta?

Jika setuju ikut serta, peserta akan menjalani skrining kriteria inklusi dan eksklusi, menandatangani persetujuan, kemudian diacak ke salah satu kelompok terapi, yaitu selimut penurun suhu tubuh inovasi atau BLANKETROL. Suhu aksila akan dipantau menggunakan termokopel dan dicatat berkala setiap 15 menit selama intervensi. Terapi hipotermia dilakukan dengan target suhu aksila 35°C selama 24 jam, kemudian dilakukan rewarming secara bertahap. Pemeriksaan darah dilakukan sebelum intervensi dan sekitar 24 jam setelah intervensi untuk menilai NLR dan BDNF. Pemeriksaan CRP dilakukan pada awal untuk menilai kelayakan sesuai kriteria penelitian. Pemeriksaan neurologis menggunakan NIHSS dilakukan sebelum dan setelah intervensi.

4. Risiko/efek samping yang mungkin terjadi

Pendinginan tubuh dapat menimbulkan rasa tidak nyaman, rasa dingin, menggigil, gelisah, iritasi atau kemerahan kulit, lecet ringan, nyeri tekan, perubahan tekanan darah atau denyut jantung, gangguan elektrolit, gangguan gula darah, infeksi, atau perdarahan pada kondisi tertentu. Pengambilan darah dapat menyebabkan nyeri, memar, perdarahan ringan, pusing, atau infeksi lokal yang jarang terjadi. Bila peserta mengalami menggigil atau tidak nyaman akibat dingin, suhu media pendingin dapat dinaikkan sementara, diberikan obat sesuai pertimbangan dokter, dan dilakukan pemantauan ulang. Apabila terjadi kondisi yang membahayakan keselamatan peserta, intervensi dapat dihentikan sesuai pertimbangan dokter.

5. Manfaat yang mungkin diperoleh

Peserta akan mendapatkan pemantauan suhu yang lebih intensif selama perawatan. Manfaat langsung bagi peserta tidak dapat dijamin. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi awal mengenai performa dan keamanan selimut penurun suhu tubuh inovasi untuk pengembangan pelayanan dan penelitian selanjutnya.

6. Alternatif bila tidak ikut penelitian

Peserta tetap mendapatkan perawatan standar sesuai pedoman rumah sakit. Menolak ikut serta tidak memengaruhi kualitas pelayanan.

7. Kerahasiaan data

Identitas peserta akan diganti dengan kode penelitian. Data hanya akan diakses oleh tim penelitian dan pihak yang berwenang sesuai ketentuan etik. Hasil penelitian yang dipublikasikan tidak akan mencantumkan identitas peserta.

8. Biaya dan kompensasi

Keikutsertaan dalam penelitian ini tidak dikenakan biaya tambahan di luar perawatan standar. Peserta tidak memperoleh pembayaran khusus. Bila terjadi keluhan atau efek samping selama intervensi, peserta akan ditangani sesuai standar pelayanan rumah sakit.

9. Bila terjadi kejadian tidak diinginkan

Keluhan atau efek samping akan ditangani sesuai standar pelayanan. Peserta dapat dihentikan dari intervensi demi keselamatan. Kejadian tidak diinginkan akan dicatat dan dilaporkan sesuai ketentuan etik serta kebijakan institusi.

10. Sukarela dan hak menarik diri

Peserta atau wali dapat menarik diri kapan saja tanpa konsekuensi terhadap pelayanan. Data yang sudah terkumpul sampai penarikan dapat digunakan untuk analisis secara anonim, kecuali peserta atau wali meminta sebaliknya sesuai ketentuan etik dan regulasi.

Silakan lanjut ke Halaman 2 untuk Lembar Persetujuan.

LEMBAR PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN (INFORMED CONSENT)

Inovasi Selimut Penurun Suhu Tubuh pada Stroke Iskemik Akut:
Studi Eksploratif terhadap Kecepatan Penurunan Suhu, Biomarker Inflamasi-Neotropik, dan Outcome Klinis

Identitas Peserta		
Inisial Peserta: _____	No. RM: _____	Wali (bila ada): _____
Tanggal/Jam: __/__/____ __:__		

Pernyataan Persetujuan

Saya menyatakan telah menerima penjelasan tentang penelitian ini, termasuk tujuan, prosedur, risiko/efek samping, manfaat, alternatif, biaya/kompensasi, serta kerahasiaan data. Saya telah diberi kesempatan untuk bertanya dan mendapatkan jawaban yang memadai. Saya memahami bahwa keikutsertaan bersifat sukarela dan saya dapat menarik diri kapan saja tanpa memengaruhi pelayanan medis.

Dengan ini saya menyatakan:

- SETUJU ikut serta sebagai peserta penelitian.
 TIDAK SETUJU ikut serta sebagai peserta penelitian.

Persetujuan Penggunaan Sampel Darah dan Data Penelitian

Saya memahami bahwa darah akan diambil sebelum intervensi dan sekitar 24 jam setelah intervensi untuk pemeriksaan yang diperlukan dalam penelitian, termasuk NLR dan BDNF. Sampel dan data digunakan hanya untuk tujuan penelitian ini serta akan disimpan atau dimusnahkan sesuai ketentuan laboratorium dan etik.

- SETUJU sampel darah dan data penelitian digunakan untuk penelitian ini.
 TIDAK SETUJU sampel darah dan data penelitian digunakan untuk penelitian ini, sehingga saya tidak dapat diikutkan dalam penelitian.

Catatan: Bila peserta tidak mampu menandatangani, persetujuan dapat diberikan oleh wali yang sah sesuai ketentuan rumah sakit.

Tanda tangan		
Peserta / Wali	Saksi	Dokter/Residen yang memberi penjelasan
Nama: _____	Nama: _____	Nama: _____
Tanda tangan: _____	Tanda tangan: _____	Tanda tangan: _____
Tanggal/Jam: __/__/____ __:__	Tanggal/Jam: __/__/____ __:__	Tanggal/Jam: __/__/____ __:__

Kontak Peneliti Utama: Jeffri Setiadi | WA: 082134700184 | Email: jeffrisetiadi0301@gmail.com

Lampiran 3. Ethical Clearance



KOMITE ETIK PENELITIAN
KESEHATAN *HEALTH RESEARCH*
ETHICS COMMITTEE RSUP DR.
KARIADI SEMARANG
KETERANGAN LAYAK ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL
APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
No.16578/EC/KEPK-RSDK/2025



Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The research protocol proposed by

Peneliti utama : dr. Jeffri Setiadi
Principal In Investigator

Nama Institusi : PPDS NEURO FK UNDIP
Title

"Inovasi Selimut Penurun Suhu Tubuh: Analisis terhadap Kecepatan Penurunan Suhu, Kadar Brain-derived Neurotrophic Factor dan National Institutes of Health Stroke Scale pada Stroke Iskemik Akut"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indicator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.

Pernyataan Layak Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 09 September 2025 sampai dengan tanggal 09 September 2026.

This declaration of ethics applies during the period 09 September, 2025 until 09 September, 2026.

09 September, 2025
Professor and Chairperson,

Dr. dr. Eko Adhi Pangarsa, Sp.PD KHOM

Lampiran 4. Izin Penelitian



Kementerian Kesehatan
Direktorat Jenderal Kesehatan Lanjutan
Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang
Jalan Dr. Sutomo Nomor 16
Semarang, Jawa Tengah 50244
(024) 8413475
<https://www.rskariadi.co.id>

SURAT IZIN **MELAKSANAKAN PENELITIAN** NOMOR DP.04.01/D.X/9854/2025

Yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : dr. Agus Akhmadi, M.Kes
NIP : 919640620202407101
jabatan : Direktur Utama

memberikan izin melakukan penelitian untuk:

nama peneliti : Jeffri Setiadi
pembimbing : Dr. dr. Retnaningsih, Sp.N, Subsp. NIITCC (K), KIC, MKM
Prof. Dr. Rifky Ismail, ST., MT
Institusi : Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
RSUP Dr. Kariadi Semarang
no. HP : 0821-3470-0184
judul penelitian : Inovasi Selimut Penurun Suhu Tubuh: Analisis terhadap Kecepatan
Penurunan Suhu, Kadar Brain-derived Neurotrophic Factor dan
National Institutes of Health Stroke Scale pada Stroke Iskemik Akut
Tempat : Unit Stroke RSUP Dr. Kariadi (rawat inap/IGD)Laboratorium
(pemeriksaan BDNF serum)
sampel : 40

Pelaksanaan kegiatan penelitian dilakukan sampai dengan 02 Oktober 2026 terhitung sejak diterbitkannya surat izin penelitian ini, dengan ketentuan :

1. Mentaati peraturan serta tata-tertib yang berlaku di RSUP Dr. Kariadi.
2. Sebelum melakukan kegiatan, peneliti agar bertemu Kepala Instalasi dan Kepala Ruang tempat penelitian dengan membawa Surat Izin Penelitian.
3. Biaya pemeriksaan penunjang untuk penelitian menjadi tanggungan peneliti.
4. Melaporkan monitoring dan evaluasi penelitian secara periodik ke Tim Kerja Penelitian.
5. Mengumpulkan laporan telah selesai pengambilan sampel ke Tim Kerja Penelitian.
6. Memberikan laporan hasil akhir penelitian kepada Tim Kerja Penelitian.
7. Mengurus izin publikasi dari RSUP Dr. Kariadi bila akan mempublikasikan hasil penelitiannya.

Demikian kami sampaikan agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

3 Oktober 2025

Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat
dr. Kariadi Semarang,



dr. AGUS AKHMADI, M.Kes.



Lampiran 5. Selimut hipotermia inovasi



Lampiran 6. Dokumentasi penelitian



Selimut inovasi



Selimut BLANKETROL

Lampiran 7. Tabulasi Data Hasil Penelitian

Neutrophil to Lymphocyte Ratio, NIHSS dan Penurunan Suhu

No	Kode	NLR		NIHSS		Penurunan Suhu
		Pre	Post	Pre	Post	
1	T C-1	16	7	26	26	1.2923
2	E C-2	8	4	12	12	0.9000
3	AH C-3	3	4	6	6	0.8000
4	A C-4	8	13	6	6	0.4800
5	SS C-5	2	4	14	14	0.6286
6	SW C-6	6	4	16	16	0.5018
7	S C-7	7	5	20	19	0.7135
8	A C-8	5	4	5	5	0.5400
9	S C-9	7	5	12	12	0.5018
10	K C-10	5	2	6	6	0.4966
11	K C-11	3	3	12	12	0.3429
12	YM C-12	3	3	6	6	0.5231
13	HM C-13	4	3	5	5	0.3724
14	TR C-14	2	1	6	6	0.5231
15	JS C-15	10	2	11	11	0.5231
16	LAN C-16	8	5	6	6	0.4857
17	ROF C-17	3	1	7	7	0.5520
18	R C-18	3	3	19	19	0.6286
19	S C-19	5	1	6	6	0.6222
20	SS C-20	10	5	5	5	0.4966
21	NH I-1	18	10	6	6	0.3273
22	K I-2	3	2	11	11	0.5514
23	KU I-3	3	4	12	11	0.3600
24	A I-4	3	4	7	7	0.4941
25	S I-5	7	5	18	18	0.6222
26	DS I-6	3	2	7	7	0.5231
27	AS I-7	3	3	5	5	0.6545
28	VHM I-8	3	2	5	5	0.6732
29	MM I-9	6	6	13	13	0.6353
30	M I-10	10	5	5	5	0.3724
31	AN I-11	2	2	6	6	0.8000
32	S I-12	1	2	21	21	0.3724
33	TM I-13	3	3	5	5	0.7125
34	NA I-14	1	2	12	12	0.4098
35	AM I-15	8	8	6	6	0.4235
36	K I-16	3	3	11	11	0.6429
37	U I-17	3	2	18	18	0.8000
38	LYW I-18	4	6	13	13	0.4966
39	S I-19	6	4	6	6	0.5455
40	SS I-20	7	5	18	18	0.6222

Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan BDNF



KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS,
DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
FAKULTAS KEDOKTERAN
LABORATORIUM GAKI

Jalan Prof. Moeliono S. Trastotenojo
(Laboratorium Sentral FK Lantai 2)
Tembalang Semarang Kode Pos 50275

HASIL PEMERIKSAAN BDNF

“ Inovasi Selimut Penurun Suhu Tubuh : Analisis terhadap Kecepatan Penurunan Suhu, Kadar *Brain-derived Neurotrophic Factor* dan *Outcome* Klinis pada Stroke Iskemik Akut “

Peneliti : dr. Jeffry Setiadi (PPDS-I Neurologi)

NO.	KODE SAMPEL	BDNF (pg/ml)	
		pre	post
1.	T C-1	1.797	1.210
2.	E C-2	1.253	890
3.	AH C-3	1.729	1.105
4.	A C-4	2.336	1.542
5.	SS C-5	1.551	980
6.	SW C-6	1.320	845
7.	S C-7	1.048	702
8.	A C-8	9.247	8.010
9.	S C-9	1.722	1.180
10.	K C-10	1.218	756
11.	K C-11	2.145	1.498
12.	YM C-12	980	615
13.	HM C-13	3.012	2.105
14.	TR C-14	1.678	1.192
15.	JS C-15	2.450	1.760
16.	LAN C-16	1.125	740
17.	ROF C-17	3.890	2.715
18.	R C-18	840	522
19.	S C-19	1.560	1.030
20.	SS C-20	2.788	1.935
21.	NH I-1	875	540
22.	K I-2	1.345	910
23.	KU I-3	1.069	720
24.	A I-4	1.133	788
25.	S I-5	1.441	990
26.	DS I-6	1.390	930
27.	AS I-7	920	605
28.	VHM I-8	1.860	1.320
29.	MM I-9	676	402
30.	M I-10	250	110
31.	AN I-11	1.318	890
32.	S I-12	986	655

33.	TM I-13	2.066	1.488
34.	NA I-14	2.234	1.605
35.	AM I-15	554	320
36.	K I-16	1.528	1.092
37.	U I-17	1.478	1.030
38.	LYW I-18	3.150	2.245
39.	S I-19	1.669	1.188
40.	SS I-20	4.805	3.510

Semarang, 11 Mei 2026
Koordinator, Laboratorium GAKI FK Undip



Prof. Dr. M. Faridat Raehmawati, SpPK, Subsp.E.M.(K), Subsp.B.D.K.T.(K)

Lampiran 9. Analisis data penelitian

Explore Kelompok

Case Processing Summary

	Kelompok	Valid		Cases Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kecepatan Penurunan Suhu	INOVASI	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	BLANKET ROL	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%

Descriptives

	Kelompok	Statistic	Std. Error
		95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	.484462
		Upper Bound	.619413
		5% Trimmed Mean	.550638
		Median	.548403
		Variance	.021
		Std. Deviation	.1441733
		Minimum	.3273
		Maximum	.8000
		Range	.4727
		Interquartile Range	.2384
		Skewness	.082
		Kurtosis	-.962
	BLANKET ROL	Mean	.596207
		95% Confidence Interval Lower Bound for Mean	.498169
		Upper Bound	.694245
		5% Trimmed Mean	.571610
		Median	.523077
		Variance	.044
		Std. Deviation	.2094769
		Minimum	.3429
		Maximum	1.2923
		Range	.9495
		Interquartile Range	.1320
		Skewness	2.163
		Kurtosis	5.939

Tests of Normality

	Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kecepatan Penurunan Suhu	INOVASI	.137	20	.200*	.952	20	.394
	BLANKET ROL	.239	20	.004	.777	20	<.001

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks			
		Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kecepatan Penurunan Suhu	INOVASI		20	20.13	402.50
	BLANKETROL		20	20.88	417.50
	OL				
	Total		40		

Test Statistics ^a	
Kecepatan Penurunan Suhu	
Mann-Whitney U	192.500
Wilcoxon W	402.500
Z	-.203
Asymp. Sig. (2-tailed)	.839
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.841 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok
 b. Not corrected for ties.

Explore

Kelompok

		Case Processing Summary					
		Valid		Cases Missing		Total	
Kelompok		N	Percent	N	Percent	N	Percent
NIHSS_Pre	INOVASI	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	BLANKETROL	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	OL						
NIHSS_Post	INOVASI	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	BLANKETROL	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	OL						
Delta_NIHSS	INOVASI	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	BLANKETROL	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	OL						

		Descriptives			
Kelompok				Statistic	Std. Error
NIHSS_Pre	INOVASI	Mean		10.25	1.172
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.80	
			Upper Bound	12.70	
		5% Trimmed Mean		9.94	
		Median		9.00	

		Variance		27.461	
		Std. Deviation		5.240	
		Minimum		5	
		Maximum		21	
		Range		16	
		Interquartile Range		7	
		Skewness		.706	.512
		Kurtosis		-.773	.992
	BLANKETROL	Mean		10.30	1.354
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.47	
			Upper Bound	13.13	
		5% Trimmed Mean		9.72	
		Median		6.50	
		Variance		36.642	
		Std. Deviation		6.053	
		Minimum		5	
		Maximum		26	
		Range		21	
		Interquartile Range		8	
		Skewness		1.227	.512
		Kurtosis		.845	.992
NIHSS_Post	INOVASI	Mean		10.00	1.091
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.72	
			Upper Bound	12.28	
		5% Trimmed Mean		9.72	
		Median		9.00	
		Variance		23.789	
		Std. Deviation		4.877	
		Minimum		5	
		Maximum		20	
		Range		15	
		Interquartile Range		7	
		Skewness		.641	.512
		Kurtosis		-.856	.992
	BLANKETROL	Mean		10.15	1.350
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.32	
			Upper Bound	12.98	
		5% Trimmed Mean		9.56	
		Median		6.50	
		Variance		36.450	
		Std. Deviation		6.037	
		Minimum		5	
		Maximum		26	
		Range		21	
		Interquartile Range		8	
		Skewness		1.278	.512
		Kurtosis		1.036	.992
Delta NIHSS	INOVASI	Mean		-.25	.099
S		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.46	
			Upper Bound	-.04	
		5% Trimmed Mean		-.22	
		Median		.00	
		Variance		.197	

		Std. Deviation		.444	
		Minimum		-1	
		Maximum		0	
		Range		1	
		Interquartile Range		1	
		Skewness		-1.251	.512
		Kurtosis		-.497	.992
	BLANKETR	Mean		-.15	.082
	OL	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.32	
			Upper Bound	.02	
		5% Trimmed Mean		-.11	
		Median		.00	
		Variance		.134	
		Std. Deviation		.366	
		Minimum		-1	
		Maximum		0	
		Range		1	
		Interquartile Range		0	
		Skewness		-2.123	.512
		Kurtosis		2.776	.992

Tests of Normality							
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Kelompok	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
NIHSS_Pre	INOVASI	.232	20	.006	.859	20	.007
	BLANKETR OL	.261	20	<.001	.816	20	.002
NIHSS_Post	INOVASI	.231	20	.007	.865	20	.010
	BLANKETR OL	.254	20	.002	.816	20	.002
Delta_NIHS S	INOVASI	.463	20	<.001	.544	20	<.001
	BLANKETR OL	.509	20	<.001	.433	20	<.001

a. Lilliefors Significance Correction

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIHSS_Pre	INOVASI	20	20.65	413.00
	BLANKETR OL	20	20.35	407.00
	Total	40		
NIHSS_Post	INOVASI	20	20.88	417.50
	BLANKETR OL	20	20.13	402.50
	Total	40		
Delta_NIHS S	INOVASI	20	19.50	390.00
	BLANKETR OL	20	21.50	430.00

Total	40
-------	----

Test Statistics^a

	NIHSS Pre	NIHSS Post t	Delta NIHSS S
Mann-Whitney U	197.000	192.500	180.000
Wilcoxon W	407.000	402.500	390.000
Z	-.082	-.206	-.781
Asymp. Sig. (2-tailed)	.934	.837	.435
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.947 ^b	.841 ^b	.602 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

NPar Tests

Kelompok = INOVASI

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks^a

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIHSS_Post - NIHSS_Pre	Negative Ranks	5 ^b	3.00	15.00
	Positive Ranks	0 ^c	.00	.00
	Ties	15 ^d		
	Total	20		

a. Kelompok = INOVASI

b. NIHSS_Post < NIHSS_Pre

c. NIHSS_Post > NIHSS_Pre

d. NIHSS_Post = NIHSS_Pre

Test Statistics^{a,b}

	NIHSS_Post - NIHSS_Pre
Z	-2.236 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.025

a. Kelompok = INOVASI

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

c. Based on positive ranks.

Kelompok = BLANKETROL

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks^a

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIHSS_Post - NIHSS_Pre	Negative Ranks	3 ^b	2.00	6.00
	Positive Ranks	0 ^c	.00	.00
	Ties	17 ^d		
	Total	20		

a. Kelompok = BLANKETROL

b. NIHSS_Post < NIHSS_Pre

c. NIHSS_Post > NIHSS_Pre

d. NIHSS Post = NIHSS Pre

Test Statistics^{a,b}

	NIHSS Post - NIHSS Pre
Z	-1.732 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.083

a. Kelompok = BLANKETROL

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

c. Based on positive ranks.

**Explore
Kelompok**

Case Processing Summary

	Kelompok	Valid		Cases Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
NIHSS_Pre	INOVASI	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	BLANKETROL	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
NIHSS_Post	INOVASI	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	BLANKETROL	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
Delta_NIHSS	INOVASI	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
	BLANKETROL	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%

Descriptives

	Kelompok		Statistic	Std. Error
NIHSS_Pre	INOVASI	Mean	10.25	1.172
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.80
			Upper Bound	12.70
		5% Trimmed Mean		9.94
		Median		9.00
		Variance		27.461
		Std. Deviation		5.240
	Minimum		5	
	Maximum		21	
	Range		16	
	Interquartile Range		7	
	Skewness		.706	.512
	Kurtosis		-.773	.992
	BLANKETROL	Mean	10.30	1.354
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.47
			Upper Bound	13.13
		5% Trimmed Mean		9.72
Median			6.50	
Variance			36.642	
Std. Deviation			6.053	
Minimum		5		

		Maximum		26	
		Range		21	
		Interquartile Range		8	
		Skewness		1.227	.512
		Kurtosis		.845	.992
NIHSS_Post	INOVASI	Mean		10.20	1.169
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.75	
			Upper Bound	12.65	
		5% Trimmed Mean		9.89	
		Median		9.00	
		Variance		27.326	
		Std. Deviation		5.227	
		Minimum		5	
		Maximum		21	
		Range		16	
	Interquartile Range		7		
	Skewness		.741	.512	
	Kurtosis		-.712	.992	
	BLANKETR OL	Mean		10.25	1.335
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	7.45	
			Upper Bound	13.05	
		5% Trimmed Mean		9.67	
		Median		6.50	
		Variance		35.671	
		Std. Deviation		5.973	
Minimum			5		
Maximum			26		
Range			21		
Interquartile Range		8			
Skewness		1.235	.512		
Kurtosis		.960	.992		
Delta S	INOVASI	Mean		-.05	.050
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.15	
			Upper Bound	.05	
		5% Trimmed Mean		.00	
		Median		.00	
		Variance		.050	
		Std. Deviation		.224	
		Minimum		-1	
		Maximum		0	
		Range		1	
	Interquartile Range		0		
	Skewness		-4.472	.512	
	Kurtosis		20.000	.992	
	BLANKETR OL	Mean		-.05	.050
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.15	
			Upper Bound	.05	
		5% Trimmed Mean		.00	
		Median		.00	
		Variance		.050	
		Std. Deviation		.224	
Minimum			-1		
Maximum			0		

	Range	1	
	Interquartile Range	0	
	Skewness	-4.472	.512
	Kurtosis	20.000	.992

		Tests of Normality					
		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Kelompok	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
NIHSS_Pre	INOVASI	.232	20	.006	.859	20	.007
	BLANKETR	.261	20	<.001	.816	20	.002
	OL						
NIHSS_Post	INOVASI	.230	20	.007	.857	20	.007
	BLANKETR	.262	20	<.001	.816	20	.002
	OL						
Delta NIHSS	INOVASI	.538	20	<.001	.236	20	<.001
	BLANKETR	.538	20	<.001	.236	20	<.001
	OL						

a. Lilliefors Significance Correction

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks		
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIHSS_Pre	INOVASI	20	20.65	413.00
	BLANKETR	20	20.35	407.00
	OL			
	Total	40		
NIHSS_Post	INOVASI	20	20.55	411.00
	BLANKETR	20	20.45	409.00
	OL			
	Total	40		
Delta NIHSS	INOVASI	20	20.50	410.00
	BLANKETR	20	20.50	410.00
	OL			
	Total	40		

Test Statistics ^a			
	NIHSS Pre	NIHSS Pos t	Delta_NIHS S
Mann-Whitney U	197.000	199.000	200.000
Wilcoxon W	407.000	409.000	410.000
Z	-.082	-.027	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.934	.978	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.947 ^b	.989 ^b	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Kelompok

b. Not corrected for ties.

NPar Tests

Kelompok = INOVASI

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks^a		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIHSS_Post - NIHSS_Pre	Negative Ranks	1 ^b	1.00	1.00
	Positive Ranks	0 ^c	.00	.00
	Ties	19 ^d		
	Total	20		

- a. Kelompok = INOVASI
- b. NIHSS_Post < NIHSS_Pre
- c. NIHSS_Post > NIHSS_Pre
- d. NIHSS_Post = NIHSS_Pre

Test Statistics^{a,b}	
NIHSS_Post - NIHSS_Pre	
Z	-1.000 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317

- a. Kelompok = INOVASI
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test
- c. Based on positive ranks.

Kelompok = BLANKETROL

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks^a		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIHSS_Post - NIHSS_Pre	Negative Ranks	1 ^b	1.00	1.00
	Positive Ranks	0 ^c	.00	.00
	Ties	19 ^d		
	Total	20		

- a. Kelompok = BLANKETROL
- b. NIHSS_Post < NIHSS_Pre
- c. NIHSS_Post > NIHSS_Pre
- d. NIHSS_Post = NIHSS_Pre

Test Statistics^{a,b}	
NIHSS_Post - NIHSS_Pre	
Z	-1.000 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317

- a. Kelompok = BLANKETROL
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test
- c. Based on positive ranks.

NPar Tests

Kelompok = INOVASI

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks^a		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIHSS_Post - NIHSS_Pre	Negative Ranks	1 ^b	1.00	1.00
	Positive Ranks	0 ^c	.00	.00
	Ties	19 ^d		
	Total	20		
NLR_Post - NLR_Pre	Negative Ranks	9 ^e	8.50	76.50
	Positive Ranks	5 ^f	5.70	28.50
	Ties	6 ^g		
	Total	20		

a. Kelompok = INOVASI

b. NIHSS_Post < NIHSS_Pre

c. NIHSS_Post > NIHSS_Pre

d. NIHSS_Post = NIHSS_Pre

e. NLR_Post < NLR_Pre

f. NLR_Post > NLR_Pre

g. NLR_Post = NLR_Pre

Test Statistics^{a,b}		
	NIHSS_Post - NIHSS_Pre	NLR_Post - NLR_Pre
Z	-1.000 ^c	-1.543 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317	.123

a. Kelompok = INOVASI

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

c. Based on positive ranks.

Kelompok = BLANKETROL

Wilcoxon Signed Ranks Test

		Ranks^a		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NIHSS_Post - NIHSS_Pre	Negative Ranks	1 ^b	1.00	1.00
	Positive Ranks	0 ^c	.00	.00
	Ties	19 ^d		
	Total	20		
NLR_Post - NLR_Pre	Negative Ranks	14 ^e	9.21	129.00
	Positive Ranks	3 ^f	8.00	24.00
	Ties	3 ^g		
	Total	20		

a. Kelompok = BLANKETROL

b. NIHSS_Post < NIHSS_Pre

c. NIHSS_Post > NIHSS_Pre

d. NIHSS_Post = NIHSS_Pre

e. NLR_Post < NLR_Pre

f. NLR_Post > NLR_Pre

g. NLR_Post = NLR_Pre

Test Statistics ^{a,b}		
	NIHSS Post - NIHSS Pre	NLR Post - NLR Pre
Z	-1.000 ^c	-2.497 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317	.013

a. Kelompok = BLANKETROL

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

c. Based on positive ranks.

Crosstabs

	Case Processing Summary					
	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kategori_NIHSS_Pre * Kelompok	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%
Kategori_NIHSS_Post * Kelompok	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

Kategori_NIHSS_Pre * Kelompok

		Crosstab		Kelompok BLANKETR		Total
		INOVASI	OL			
Kategori_NIHSS Pre	Sedang/Berat (skor 5-14)	Count	16	16	32	
		% within Kelompok	80.0%	80.0%	80.0%	
	Berat (skor 15-24)	Count	4	3	7	
		% within Kelompok	20.0%	15.0%	17.5%	
	Sangat berat (skor >25)	Count	0	1	1	
		% within Kelompok	0.0%	5.0%	2.5%	
Total	Count	20	20	40		
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%		

Chi-Square Tests						
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1.143 ^a	2	.565	1.000		
Likelihood Ratio	1.530	2	.465	1.000		
Fisher-Freeman-Halton Exact Test	1.134			1.000		
Linear-by-Linear Association	.109 ^b	1	.742	1.000	.500	.239
N of Valid Cases	40					

a. 4 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .50.

b. The standardized statistic is .330.

Kategori_NIHSS_Post * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			INOVASI	BLANKETR OL	
Kategori_NIHSS_Post	Sedang/Berat (skor 5-14)	Count	16	16	32
		% within Kelompok	80.0%	80.0%	80.0%
	Berat (skor 15-24)	Count	4	3	7
		% within Kelompok	20.0%	15.0%	17.5%
	Sangat berat (skor >25)	Count	0	1	1
		% within Kelompok	0.0%	5.0%	2.5%
Total		Count	20	20	40
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1.143 ^a	2	.565	1.000		
Likelihood Ratio	1.530	2	.465	1.000		
Fisher-Freeman-Halton Exact Test	1.134			1.000		
Linear-by-Linear Association	.109 ^b	1	.742	1.000	.500	.239
N of Valid Cases	40					

a. 4 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .50.

b. The standardized statistic is .330.

NPar Tests

Kelompok = INOVASI

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks^a

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kategori_NIHSS_Post - Kategori_NIHSS_Pre	Negative Ranks	0 ^b	.00	.00
	Positive Ranks	0 ^c	.00	.00
	Ties	20 ^d		
	Total	20		

a. Kelompok = INOVASI

b. Kategori_NIHSS_Post < Kategori_NIHSS_Pre

c. Kategori_NIHSS_Post > Kategori_NIHSS_Pre

d. Kategori_NIHSS_Post = Kategori_NIHSS_Pre

Test Statistics^{a,b}

	Kategori_NIHSS S_Post - Kategori_NIHSS S_Pre
Z	.000 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000

- a. Kelompok = INOVASI
 b. Wilcoxon Signed Ranks Test
 c. The sum of negative ranks equals the sum of positive ranks.

**Kelompok = BLANKETROL
 Wilcoxon Signed Ranks Test**

Ranks^a

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Kategori_NIHSS_Post - Kategori_NIHSS_Pre	Negative Ranks	0 ^b	.00	.00
	Positive Ranks	0 ^c	.00	.00
	Ties	20 ^d		
	Total	20		

- a. Kelompok = BLANKETROL
 b. Kategori_NIHSS_Post < Kategori_NIHSS_Pre
 c. Kategori_NIHSS_Post > Kategori_NIHSS_Pre
 d. Kategori_NIHSS_Post = Kategori_NIHSS_Pre

Test Statistics^{a,b}

	Kategori_NIHSS S_Post - Kategori_NIHSS S_Pre
Z	.000 ^c
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000

- a. Kelompok = BLANKETROL
 b. Wilcoxon Signed Ranks Test
 c. The sum of negative ranks equals the sum of positive ranks.

Explore

Case Processing Summary

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%
IMT	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%
TBW	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%
Kecepatan Penurunan Suhu	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error
Usia	Mean	58.30	2.106

	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	54.04	
		Upper Bound	62.56	
	5% Trimmed Mean		58.81	
	Median		58.50	
	Variance		177.446	
	Std. Deviation		13.321	
	Minimum		26	
	Maximum		82	
	Range		56	
	Interquartile Range		17	
	Skewness		-.565	.374
	Kurtosis		.160	.733
IMT	Mean		22.9404	.69091
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	21.5429	
		Upper Bound	24.3379	
	5% Trimmed Mean		22.8336	
	Median		22.7251	
	Variance		19.094	
	Std. Deviation		4.36971	
	Minimum		16.36	
	Maximum		31.23	
	Range		14.87	
	Interquartile Range		7.90	
	Skewness		.349	.374
	Kurtosis		-1.108	.733
TBW	Mean		32.7743	.97356
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	30.8051	
		Upper Bound	34.7435	
	5% Trimmed Mean		32.6386	
	Median		31.4526	
	Variance		37.913	
	Std. Deviation		6.15734	
	Minimum		23.57	
	Maximum		44.27	
	Range		20.70	
	Interquartile Range		10.50	
	Skewness		.426	.374
	Kurtosis		-1.014	.733
Kecepatan Penurunan Suhu	Mean		.574072	.0282872
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.516856	
		Upper Bound	.631289	
	5% Trimmed Mean		.558346	
	Median		.531538	
	Variance		.032	
	Std. Deviation		.1789042	
	Minimum		.3273	
	Maximum		1.2923	
	Range		.9650	
	Interquartile Range		.1532	
	Skewness		1.760	.374
	Kurtosis		5.554	.733

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Usia	.095	40	.200*	.962	40	.203
IMT	.144	40	.036	.938	40	.030
TBW	.108	40	.200*	.937	40	.027
Kecepatan Penurunan Suhu	.149	40	.025	.867	40	<.001

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Nonparametric Correlations

			Correlations			
			Usia	IMT	TBW	Kecepatan Penurunan Suhu
Spearman's rho	Usia	Correlation Coefficient	1.000	-.092	-.142	-.261
		Sig. (2-tailed)	.	.571	.382	.104
		N	40	40	40	40
	IMT	Correlation Coefficient	-.092	1.000	.736**	.020
		Sig. (2-tailed)	.571	.	<.001	.902
		N	40	40	40	40
	TBW	Correlation Coefficient	-.142	.736**	1.000	-.159
		Sig. (2-tailed)	.382	<.001	.	.326
		N	40	40	40	40
	Kecepatan Penurunan Suhu	Correlation Coefficient	-.261	.020	-.159	1.000
		Sig. (2-tailed)	.104	.902	.326	.
		N	40	40	40	40

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Explore

	Case Processing Summary					
	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%
Luas Lesi	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%
Delta_NIHS	40	100.0%	0	0.0%	40	100.0%

			Descriptives	
			Statistic	Std. Error
Usia	Mean		58.30	2.106
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	54.04	
		Upper Bound	62.56	
	5% Trimmed Mean		58.81	
	Median		58.50	
	Variance		177.446	

	Std. Deviation		13.321	
	Minimum		26	
	Maximum		82	
	Range		56	
	Interquartile Range		17	
	Skewness		-.565	.374
	Kurtosis		.160	.733
Luas_Lesi	Mean		31.76	5.846
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	19.94	
		Upper Bound	43.59	
	5% Trimmed Mean		26.96	
	Median		19.10	
	Variance		1367.218	
	Std. Deviation		36.976	
	Minimum		3	
	Maximum		168	
	Range		164	
	Interquartile Range		27	
	Skewness		2.305	.374
	Kurtosis		5.142	.733
Delta NIHS	Mean		-.05	.035
S	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.12	
		Upper Bound	.02	
	5% Trimmed Mean		.00	
	Median		.00	
	Variance		.049	
	Std. Deviation		.221	
	Minimum		-1	
	Maximum		0	
	Range		1	
	Interquartile Range		0	
	Skewness		-4.292	.374
	Kurtosis		17.285	.733

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Usia	.095	40	.200*	.962	40	.203
Luas_Lesi	.229	40	<.001	.692	40	<.001
Delta NIHS	.540	40	<.001	.229	40	<.001
S						

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Delta_NIHSS

Nonparametric Correlations

			Correlations		
			Usia	Luas Lesi	Delta NIHS S
Spearman's rho	Usia	Correlation Coefficient	1.000	-.018	.204
		Sig. (2-tailed)	.	.910	.207
		N	40	40	40
	Luas_Lesi	Correlation Coefficient	-.018	1.000	-.229
		Sig. (2-tailed)	.910	.	.156
		N	40	40	40
	Delta_NIHS S	Correlation Coefficient	.204	-.229	1.000
		Sig. (2-tailed)	.207	.156	.
		N	40	40	40

Explore

Jenis_Kelamin

Case Processing Summary							
		Valid		Cases Missing		Total	
Jenis Kelamin		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Delta NIHS	Laki-laki	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%
S	Perempuan	20	100.0%	0	0.0%	20	100.0%

Descriptives					
Jenis Kelamin				Statistic	Std. Error
Delta NIHS S	Laki-laki	Mean		-.05	.050
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.15	
			Upper Bound	.05	
		5% Trimmed Mean		.00	
		Median		.00	
		Variance		.050	
		Std. Deviation		.224	
		Minimum		-1	
		Maximum		0	
		Range		1	
	Interquartile Range		0		
	Skewness		-4.472	.512	
	Kurtosis		20.000	.992	
	Perempuan	Mean		-.05	.050
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.15	
			Upper Bound	.05	
		5% Trimmed Mean		.00	
		Median		.00	
		Variance		.050	
		Std. Deviation		.224	
Minimum			-1		
Maximum			0		
Range			1		

	Interquartile Range	0	
	Skewness	-4.472	.512
	Kurtosis	20.000	.992

		Tests of Normality			Shapiro-Wilk		
		Kolmogorov-Smirnov ^a					
	Jenis Kelamin	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Delta NIHS	Laki-laki	.538	20	<.001	.236	20	<.001
S	Perempuan	.538	20	<.001	.236	20	<.001

a. Lilliefors Significance Correction

Diabetes_Mellitus

		Case Processing Summary					
		Valid		Cases Missing		Total	
	Diabetes Mellitus	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Delta NIHS	Ya	28	100.0%	0	0.0%	28	100.0%
S	Tidak	12	100.0%	0	0.0%	12	100.0%

		Descriptives		Statistic	Std. Error
Delta_NIHS S	Ya	Mean		-.07	.050
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.17	
			Upper Bound	.03	
		5% Trimmed Mean		-.02	
		Median		.00	
		Variance		.069	
		Std. Deviation		.262	
		Minimum		-1	
		Maximum		0	
		Range		1	
	Interquartile Range		0		
	Skewness		-3.520	.441	
	Kurtosis		11.183	.858	
	Tidak	Mean		.00	.000
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.00	
			Upper Bound	.00	
		5% Trimmed Mean		.00	
		Median		.00	
		Variance		.000	
		Std. Deviation		.000	
Minimum			0		
Maximum			0		
Range			0		
Interquartile Range		0			
Skewness		.	.		
Kurtosis		.	.		

		Tests of Normality			Shapiro-Wilk		
		Kolmogorov-Smirnov ^a					
	Diabetes Mellitus	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Delta_NIHS	Ya	.536	28	<.001	.287	28	<.001

S	Tidak	12	12
---	-------	----	----

a. Lilliefors Significance Correction

Lokasi_Lesi

Case Processing Summary

	Lokasi_Lesi	Valid		Cases Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Delta_NIHSS	Bagian otak depan (Frontal)	9	100.0%	0	0.0%	9	100.0%
	Bagian otak belakang (Parietal, temporal, occipital, dan insula)	28	100.0%	0	0.0%	28	100.0%
	Cerebellum	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%
	Batang otak	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%
	Campuran	1	100.0%	0	0.0%	1	100.0%

Descriptives^{a,b,c}

	Lokasi_Lesi		Statistic	Std. Error		
Delta_NIHSS	Bagian otak depan (Frontal)	Mean	.00	.000		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.00		
			Upper Bound	.00		
		5% Trimmed Mean		.00		
		Median		.00		
		Variance		.000		
		Std. Deviation		.000		
		Minimum		0		
		Maximum		0		
		Range		0		
		Interquartile Range		0		
		Skewness		.		
		Kurtosis		.		
			Bagian otak belakang (Parietal, temporal, occipital, dan insula)	Mean	-.07	.050
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-.17
					Upper Bound	.03
				5% Trimmed Mean		-.02
		Median		.00		
		Variance		.069		
		Std. Deviation		.262		
		Minimum		-1		
		Maximum		0		
		Range		1		
		Interquartile Range		0		
		Skewness		-3.520		
		Kurtosis		11.183		

a. Delta_NIHSS is constant when Lokasi_Lesi = Cerebellum. It has been omitted.

b. Delta_NIHSS is constant when Lokasi_Lesi = Batang otak. It has been omitted.

c. Delta_NIHSS is constant when Lokasi_Lesi = Campuran. It has been omitted.

Tests of Normality^{b,c,d}

	Lokasi Lesi	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Delta_NIHSS	Bagian otak depan (Frontal)	.	9	.	.	9	.
	Bagian otak belakang (Parietal, temporal, occipital, dan insula)	.536	28	<.001	.287	28	<.001

a. Lilliefors Significance Correction

b. Delta_NIHSS is constant when Lokasi_Lesi = Cerebellum. It has been omitted.

c. Delta_NIHSS is constant when Lokasi_Lesi = Batang otak. It has been omitted.

d. Delta_NIHSS is constant when Lokasi_Lesi = Campuran. It has been omitted.

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks			
		Jenis Kelamin	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Delta_NIHSS	Laki-laki		20	20.50	410.00
	Perempuan		20	20.50	410.00
	Total		40		

Test Statistics^a

	Delta_NIHSS
Mann-Whitney U	200.000
Wilcoxon W	410.000
Z	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b

a. Grouping Variable: Jenis_Kelamin

b. Not corrected for ties.

NPar Tests

Mann-Whitney Test

		Ranks			
		Diabetes Mellitus	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Delta_NIHSS	Ya		28	20.07	562.00
	Tidak		12	21.50	258.00
	Total		40		

Test Statistics^a

	Delta_NIHSS
	S

Mann-Whitney U	156.000
Wilcoxon W	562.000
Z	-.938
Asymp. Sig. (2-tailed)	.348
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.738 ^b

a. Grouping Variable: Diabetes Mellitus

b. Not corrected for ties.