

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

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

Stroke mengakibatkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Secara global, stroke telah menjadi penyebab kematian terbesar ke-2 setelah penyakit jantung koroner dan merupakan penyebab kecacatan tertinggi di dunia.<sup>2,3</sup> Menurut *American Heart Assosiation* (AHA), di Amerika Serikat dari 100.000 penderita stroke, 50-100 penderita meninggal tiap tahunnya. <sup>2</sup>

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, ada 5,5 juta kematian yang disebabkan oleh penyakit serebrovaskular di seluruh dunia (2,7 juta kematian akibat stroke iskemik dan 2,8 juta kematian akibat stroke hemoragik).<sup>4</sup> Eropa Timur, Asia Timur, serta sebagian Asia Tenggara, Asia Tengah, dan Afrika memiliki tingkat

kematian akibat stroke paling tinggi.<sup>4</sup> Di Indonesia, prevalensi stroke pada meningkat dari 7% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018, serta meningkat seiring bertambahnya umur.<sup>5</sup> Penderita penyakit stroke banyak ditemukan pada kelompok umur 45-54 tahun, 55-64 tahun dan 65-74 tahun.<sup>6</sup> Menurut laporan Yayasan Stroke Indonesia tahun 2012 angka kejadian stroke di Indonesia per tahun adalah 200 dari 100.000 penduduk, sekitar 2,5 % meninggal dan sisanya cacat ringan maupun berat.<sup>7</sup> Berdasarkan Riskesdas 2018, terjadi peningkatan insidensi stroke di Indonesia apabila dibandingkan Riskesdas 2013 yaitu dari 7/1000 penduduk menjadi 10,9/1000 penduduk.<sup>2</sup>

Iskemik pada otak memicu aktivasi sel sel otak dan sel imun perifer untuk mengaktifkan dan memainkan peran dalam fase injuri baik akut, maupun kronik. Banyak penelitian eksperimental telah menggambarkan respon penting dari sel mikroglia, infiltrasi monosit-derivate makrofag dan neutrofil baik baik dalam hubungan untuk perlindungan atau efek yang merugikan pada cedera otak pada stroke.

Diagnosis cepat dan tepat merupakan langkah yang sangat menentukan keberhasilan penanganan pasien stroke. Pencarian akan petanda biokimia stroke yang dapat terdeteksi dengan cepat dalam darah sangat penting untuk penanganan stroke akut serta untuk evaluasi pasca stroke. Petanda biokimia yang ideal untuk diagnosis, monitor, dan prognosis stroke harus memenuhi kriteria sebagai berikut: spesifik untuk otak, dapat dideteksi dalam darah pasien stroke akut, timbul dini dalam

beberapa jam setelah serangan, kadar puncak mencerminkan luasnya kerusakan otak, daerah lesi dan penumbra, serta dapat meramalkan *outcome* fungsional, salah satunya adalah sitokin *Tumor Nekrosis Factor-Alpha* (TNF- $\alpha$ ).<sup>3</sup>

Berbagai substrat biokimia yang dilepaskan sebagai respon dari kondisi perkembangan reaksi inflamasi atau patologi, termasuk peradangan, nyeri, dan kanker. Di antara sitokin inflamasi tersebut, *tumor nekrosis Factor-Alpha* (TNF- $\alpha$ ) adalah sitokin pro-inflamasi yang terkenal yang bertanggung jawab untuk modulasi sistem kekebalan tubuh. TNF- $\alpha$  adalah mediator penting lain yang terlibat dalam patofisiologi stroke.<sup>3</sup>

TNF- $\alpha$  mungkin adalah salah satu sitokin yang paling banyak dipelajari di bidang penelitian stroke. Dalam penelitian eksperimental pada tikus dengan oklusi arteri cerebri media. Yang et al, menunjukkan bahwa injeksi intracerebroventricular antibodi terhadap TNF- $\alpha$  setelah oklusi arteri otak secara signifikan menurunkan infark volume. Selain itu, tiga studi independen menunjukkan bahwa intraperitoneal, intravena dan intracerebroventricular anti-TNF- $\alpha$  pada tikus dapat menurunkan volume infark.<sup>3</sup>

Pada Penelitian dengan uji klinis pada inhibitor TNF- $\alpha$  telah mengungkapkan peran mereka dalam mengendalikan penurunan kognitif dan memori pada pasien *Alzheimer Disease* (AD). Bukti pendukung jelas menunjukkan peran TNF- $\alpha$  dalam patologi AD, dan penghambatan produksi atau ekspresi TNF- $\alpha$  tidak hanya dapat menghalangi patologi

penyakit, tetapi juga mencegah kerusakan lebih lanjut dan tingkat keparahan.<sup>3</sup>

Penelitian mengenai korelasi antara biomarker kerusakan otak dengan kognitif pada penderita stroke iskemik lakunar sudah banyak dilakukan dengan hasil yang bervariasi, sehingga kami tertarik untuk meneliti hal tersebut. Berdasarkan uraian di atas maka akan dilakukan penelitian tentang hubungan kadar TNF- $\alpha$  dengan keluaran klinis fungsi kognitif pasien stroke iskemik lakunar

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, disusun permasalahan penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan kadar marker Inflamasi TNF- $\alpha$  dengan keluaran klinis fungsi kognitif yang diukur dengan menggunakan skor Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-INA) pada pasien stroke iskemik lakunar?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan adanya hubungan kadar TNF- $\alpha$  pada onset hari ke-3 dengan fungsi kognitif yang dinilai menggunakan skor MoCA-INA onset hari ke – 7, hari ke – 30, dan perubahan skor MoCA-INA pada pasien dengan stroke iskemik lakunar.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a) Menganalisis hubungan kadar TNF- $\alpha$  serum onset hari ke- 3 dengan skor MoCA-INA onset hari ke-7 pada pasien stroke iskemik lakunar.
- b) Menganalisis hubungan kadar TNF- $\alpha$  serum onset hari ke- 3 dengan skor MoCA-INA onset hari ke-30 pada pasien stroke iskemik lakunar.
- c) Menganalisis hubungan kadar TNF- $\alpha$  serum onset hari ke-3 dengan perubahan skor MoCA-INA antara onset hari ke-7 dan hari ke-30 pada pasien stroke iskemik lakunar.
- d) Menganalisis hubungan faktor – faktor perancu yang mempengaruhi fungsi kognitif pasien stroke iskemik lakunar.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **a) Bidang Akademis**

Memberikan informasi mengenai adanya hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  serum dengan keluaran klinis fungsi kognitif pasien stroke iskemik lakunar.

#### **b) Bidang Penelitian**

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

#### **c) Bidang Pelayanan Kesehatan**

Memberikan informasi kepada tenaga kesehatan bahwa kadar TNF- $\alpha$  serum dapat menjadi indikator keluaran klinis fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik lakunar bila hipotesis terbukti.

## 1.5 Orisinalitas Penelitian

Beberapa penelitian terdahulu sudah meneliti hubungan kadar TNF- $\alpha$  baik dalam cairan serebrospinal maupun pada serum dengan luas infark pada pasien stroke iskemik lakunar. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah terletak pada variabel bebas, dan metodologi yang diukur. Studi Kulesh Aleksey dkk melakukan pengukuran kadar biomarker inflamasi, termasuk TNF- $\alpha$  kemudian menghubungkan dengan luas infark dan fungsi kognitif pada pasien stroke infark akut yang diambil sampel darah antara hari ke 4 sampai hari ke 21. Pada penelitian tersebut didapatkan peningkatan ringan kadar TNF- $\alpha$  serum dan pada cairan serebrospinal pada pasien stroke infark dengan gangguan *dyseksekutive kognitif impairment* (DCI). Penelitian lain yang dilakukan oleh Sanchez et al, membuktikan bahwa peningkatan signifikan kadar TNF- $\alpha$  serum berkorelasi dengan luas infark dan keluaran klinis pada pasien stroke infark. <sup>4</sup>

Penelitian ini mencoba menghubungkan kadar TNF- $\alpha$  serum yang merupakan biomarker yang dikeluarkan pada stroke iskemik fase akut dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik lakunar. Hasil penelitian ini diharapkan akan menguatkan bukti-bukti dan memberikan pemahaman yang lebih komprehensif dalam penggunaan TNF- $\alpha$  serum sebagai petanda yang dapat memberikan informasi akurat terhadap fungsi kognitif stroke iskemik lakunar

Pada penelitian kami dilakukan pengukuran kadar TNF- $\alpha$  serum hanya 1 kali secara seragam pada onset hari ke-3 dan indikator keluaran fungsi kognitif yang diukur adalah skor MoCA-INA pada hari ke-7 dan hari ke-30 serta perubahan skor MoCA-INA.

Tabel 1. Daftar penelitian sebelumnya terkait biomarker dengan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemik.

No	Peneliti	Judul	Metode	Hasil
1.	Martinez P, Fernandez M, Fuentes B, Masjuan J, Lecinana M, Diez-Tejedor E, (2014) <sup>4</sup>	<i>Biochemical and inflammatory biomarkerin ischemic stroke : translation study between human and two experimental rat models</i>	Kohort prospektif study profil level plasma TNF- $\alpha$ , IL -6 dan glutamate pada pasien stroke infark dibandingkan dengan 2 kelompok hewan coba dengan stroke emboli dan oklusi arteri serebri media permanen	Kadar TNF- $\alpha$ pada stroke emboli lebih tinggi daripada oklusi arteri serebri media permanen. Peningkatan signifikan kadar TNF- $\alpha$ serum pada pasien stroke infark berhubungan dengan luas infark dan outcome klinis dalam 3 bulan setelah onset stroke dengan P < 0,05

---

2.	Zaremba J, skrobanski, Losy J, ( 2001) <sup>5</sup>	<i>Tumour necrosis factor – alpha is increase in the cerebrospinal fluid and serum of ischemic stroke patient and correlates with the volume of evolving brain infarct</i>	Kohort 23 pasien dengan stroke iskemik. yang telah di eksklusi beberapa kondisi seperti infeksi, autoimun disease, infark miocard, keganansan, tindakan bedah dalam 12 bulan terakhir dan konsumsi obat imunosupresif dengan onset > 24 jam	Peningkatan Level Kadar TNF- $\alpha$ baik pada serum dan cairan serebrospinal menunjukkan korelasi dengan luas infark. (P < 0,0001)
3.	Jiang C, Kong W, Wang Y, Ziai W, Yang Q, Fangfang L, Jiewen Z, ( 2017) <sup>6</sup>	<i>Changes in the cellular immune system and circulating inflammatory markers of stroke patient</i>	Study observasi yang dilakukan pada 96 pasien stroke iskemik akut, yang dilakukan pemeriksaan beberapa marker inflamasi termasuk kadar TNF- $\alpha$ serum	Peningkatan signifikan serum level inflamasi TNF- $\alpha$ terjadi pada hari ke - 1, ke -3 dan ke – 7 dari onset terjadinya stroke
4.	Bokhari F, Shakoori T, Butt A,	<i>TNF-ALPHA : A risk factor for ischemic</i>	Penelitian pada 2 rumah sakit di Pakistan, Pada	Total 131 kasus stroke dan 47 sebagai kelompok kontrol.

	Ghafoor F (2014) <sup>7</sup>	<i>stroke</i>	pasien stroke > 24 jam onset selama Juni 2011 sampai Desember 2011, Total 131 pasien stroke dengan 93 stroke iskemik dan 38 stroke hemmoragik	Didapatkan peningkatan kadar TNF- $\alpha$ dan IL-10 serum yang signifikan pada semua pasien stroke daripada kelompok kontrol. Dan TNF- $\alpha$ didapatkan peningkatan yang signifikan pada pasien dengan stroke iskemik.
5.	Wan - Kim J, Seok park M, Tae Kim J, Wan Kim S, , (2017)	<i>The Impact of Tumor Necrosis Factor – Alpha and Interleukin 1Beta and Polymorfisme on Long Term Stroke Outcomes</i>	Penelitian pada 286 pasien dengan stroke infark akut, dengan mngambil biomarker inflamasi TNF – alpha dan IL 1 beta, dan dilakukan pemeriksaan pada 1 tahun setelah onset stroke	Terdapat hubungan antara konsentrasi kadar serum TNF- $\alpha$ dan IL-1 $\beta$ dengan outcome pasien stroke. Semakin tinggi kadar TNF- $\alpha$ serum signifikan berhubungan dengan outcome pasien stroke pada 1 tahun pasca serangan stroke
6.	Prodjohardjono A, Vidyanti AN, Susianti NA, Sudarmanto, Sutarni S, Setyopranoto I, (2020) <sup>8</sup>	<i>Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated</i>	Total 56 pasien dengan stroke iskemik pertama kali yang dirawat di RS Sardjito Yogyakarta, Serum VEGF diambil pada hari ke -5, PSCI	Hasil didapatkan 35 pasien berkembang menjadi PSCI dan 21 pasien tidak didapatkan PSCI, pasien dengan peningkatan nilai VEGF ( $\geq 519,8$ pg/dl) terdapat peningkatan resiko

	<i>with post-stroke cognitive impairment</i>	dilakukan pemeriksaan MoCA-INA pada bulan ke 3, Infact volume diukur berdasarkan hasil MSCT kepala oleh ahli radiologi	berkembang menjadi PSCI, Pasien dengan volume infark yang lebih besar ( $\geq 0,054$ ml) juga mempunyai kecenderungan terjadi PSCI daripada kelompok dengan luas infark lebih kecil ( $< 0,054$ ml)
7.	Prodjohardjono A, Sutarni S, Setyopranoto I, (2020) <sup>9</sup>	<i>Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Level Mey Predict the Fuctional Outcome of Acute Ischemic Stroke Patients</i>	Penelitian dengan Study Kohort prospective di RS Dr. Sardjito Yogyakarta, RS Hardjolukito dan RS akademik UGM dari Juli 2018 sampai Juni 2019. 87 pasien suspek stroke iskemik akut yang akan dilakukan penelitian, dan 68 pasien yang berhasil menyelesaikan penelitian, pemeriksaan serum BDNF dan <i>Bartel</i>

---

*Index* (BI) pada hari  
ke – 5 dan  
dilakukan  
pemeriksaan ulang  
pada hari ke – 30