

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. TINJAUAN TEORI

##### 1. STROKE

###### a. Definisi

Stroke adalah suatu sindrom yang ditandai dengan gejala dan atau klinis yang berkembang dengan cepat yang berupa gangguan fungsional otak fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, yang tidak disebabkan oleh sebab lain selain penyebab vaskuler. Definisi ini mencakup stroke akibat infark otak (stroke iskemik), perdarahan intraserebral (PIS) non traumatik, perdarahan intraventrikuler dan beberapa kasus perdarahan subaraknoid (PSA) (Warlow *et.al.*, 2007).

Istilah stroke mengacu kepada setiap gangguan neurologik mendadak yang terjadi akibat pembatasan atau terhentinya aliran darah melalui sistem suplai arteri otak (Hartwig, 2006).

###### b. Klasifikasi stroke

Berdasarkan atas gambaran klinik, patologi anatomi, sistem pembuluh darah dan stadiumnya, dikenal bermacam-macam klasifikasi stroke. Dasar klasifikasi yang berbeda-beda ini perlu

dan prognosis yang berbeda, walaupun patogenesisnya serupa (Victor & Ropper, 2001)

Klasifikasi modifikasi Marshall (Victor & Ropper, 2001) :

1) Berdasarkan patologi anatomi dan penyebabnya

a) Stroke Iskemik

(1) Transient iskemik attack (TIA)

(2) Trombosis serebri

(3) Emboli serebri

b) Stroke perdarahan

(1) Perdarahan intraserebral

(2) Perdarahan subarachnoid

2) Berdasarkan stadium/pertimbangan waktu

a) Transient iskemik attack

b) Stroke in evolution

c) Completed stroke

3) Berdasarkan sistem pembuluh darah

a) Sistem karotis

b) Sistem vertebrobasiler

**c. Patofisiologi stroke iskemik**

Stroke iskemik adalah terjadinya gangguan ketersediaan darah pada suatu area di otak dengan kebutuhan oksigen dan nutrisi area tersebut. Sekitar 85% dari semua stroke disebabkan

terjadi akibat kurangnya aliran darah ke otak. Pada keadaan normal, aliran darah ke otak adalah 58 ml/100 gram jaringan otak/menit. Bila hal ini turun sampai 18 ml/100 gram jaringan otak setiap menit maka aktivitas listrik neuron terhenti tetapi struktur sel masih baik, sehingga gejala klinis masih reversibel. Penurunan aliran darah ini jika semakin parah dapat menyebabkan jaringan otak mati, yang sering disebut sebagai infark. Jadi, infark otak timbul karena iskemik otak yang lama dan parah dengan perubahan fungsi dan struktur otak yang ireversibel (Becker, 2006).

Deposit lemak (atheroma) atau plak di tunika intima yang disebabkan oleh akumulasi lipoprotein, akan merusak dinding arteri sehingga terjadi penyempitan dan pengerasan. Berulangnya kerusakan dinding arteri dan juga adanya beberapa faktor pencetus akan menyebabkan plak tersebut ruptur. Plak yang ruptur tersebut akan membentuk bekuan darah yang disebut trombus. Pada beberapa kasus trombus akan membesar dan menutup lumen arteri, atau trombus dapat terlepas dan membentuk emboli yang akan mengikuti aliran darah dan menyumbat arteri di daerah yang lain. Pada kasus ini jaringan yang memperoleh vaskularisasi dari arteri tersebut akan mati

otak disebut stroke, dan bila terjadi di jantung disebut serangan jantung (Gofir, 2009).

Pembentukan trombus dimulai dengan aktivasi trombosit yang ditandai dengan perubahan bentuk trombosit dari bentuk cakram menjadi bulat dengan pembentukan pseudopodia yang melekat pada endotel. Trombosit kemudian mensekresi ADP yang memulai terbentuknya agregasi trombosit (Israel *et al.*, 2002).

Agregasi yang terbentuk disebut agregasi primer dan bersifat reversibel. Trombosit pada agregasi primer akan mengeluarkan ADP sehingga terjadi agregasi sekunder yang bersifat irreversibel. Di samping ADP, untuk terjadinya agregasi dibutuhkan ion kalsium dan fibrinogen. Mula-mula ADP ini akan terikat pada reseptornya di permukaan trombosit dan interaksi ini menyebabkan terbukanya reseptor untuk fibrinogen sehingga memungkinkan ikatan antara fibrinogen dengan reseptor tersebut. Kemudian ion kalsium akan menghubungkan fibrinogen tersebut sehingga terjadi agregasi trombosit. Agregasi trombosit diperantarai oleh interaksi fibrinogen dengan reseptor glikoprotein GP IIb/IIIa kompleks pada permukaan membran dengan perantara ion kalsium (Israel *et al.*, 2002).

Pelepasan ADP dan tromboksan A<sub>2</sub> akan menyebabkan trombosit-trombosit selebihnya ikut beragregasi ke tempat

membengkak dan mendorong membran trombosit dari trombosit yang berdekatan untuk menempel satu sama lain. Seperti halnya reaksi pelepasan yang menginduksi pelepasan yang lebih banyak, ADP dan tromboksan A<sub>2</sub> akan menyebabkan agregasi trombosit sekunder. Proses feedback positif tersebut menghasilkan formasi massa trombosit yang cukup besar untuk menutup kerusakan area endotelium (Hoffbrand & Petiti, 1998).

Materi emboli terdiri dari sebuah fragmen yang terlepas dari sebuah trombus di dalam jantung. Sumber yang lebih jarang adalah intra-arterial, dari ujung distal sebuah trombus dalam lumen arteri karotis atau vertebralis dengan oklusi atau stenosis berat, atau kemungkinan dari sebuah plak atheromatosa yang telah mengalami ulserasi ke dalam lumen sinus karotis. Emboli biasanya tertahan di bifurkatio atau lokasi penyempitan alami lainnya dari pembuluh darah intrakranial, dan diikuti dengan infark iskemik (Gofir, 2009).

Aliran darah otak (ADO) adalah jumlah darah yang menuju otak (Tolias et al., 2006). Otak orang dewasa menggunakan 20% darah yang dipompa oleh jantung pada saat istirahat, dan darah dalam kecepatan normal mengisi 10% dari ruang intrakranial (Shepherd, 2004). ADO secara ketat meregulasi kebutuhan dari metabolik otak, rata-rata aliran darah ADO dipertahankan 50 ml

(Singh et al, 2006). Sangat penting untuk mempertahankan ADO dalam batas yang normal karena terlalu banyak ADO dapat meningkatkan tekanan intrakranial sehingga dapat menekan dan merusak jaringan otak, sedangkan terlalu sedikit ADO akan menyebabkan suplai darah yang tidak adekuat. Iskemik akan terjadi jika aliran darah ke otak di bawah 18-20 ml per 100 gram jaringan otak per menit. Di dalam jaringan otak terdapat biochemical cascade atau yang disebut sebagai iskemik cascade yang menyebabkan jaringan otak menjadi iskemik, yang lebih lanjut menyebabkan kerusakan dan kematian sel-sel otak (Kandel et al., 2000).

**d. Patofisiologi stroke hemoragik**

Stroke hemoragik atau stroke perdarahan adalah perdarahan yang spontan dan tidak terkontrol di otak. Perdarahan tersebut dapat menggenangi dan membunuh sel-sel otak. Stroke perdarahan dapat dibagi menjadi 2 subtype, yaitu Perdarahan Intraserebral (PIS) dan Perdarahan Subarakhnoid (PSA) (Victor & Ropper, 2001).

Perdarahan Intraserebral terjadi didalam jaringan atau parenkim otak (di dalam piamater). Penyebab utamanya adalah hipertensi, khususnya yang tidak terkontrol. Penyebab lainnya yaitu *malformasi arteriovenosa (AVM)*, *Angioma Cavernosa*,

alkoholisme, diskrasia darah, terapi anti-koagulan, dan angiopati (Caplan, 2007).

Hubungan hipertensi dan PIS telah lama diketahui, namun mekanisme yang mencetuskan perdarahan masih diperdebatkan. Perdarahan mungkin berasal dari pecahnya arteriol, kapiler, atau vena. Di lain pihak, pembuluh darah yang pecah tadi terlebih dahulu mengalami perlunakan karena hipertensi atau arteriosklerosis (Perdossi, 2005).

Pada perdarahan jenis ini arteri yang berfungsi memvaskularisasi otak ruptur atau pecah, sehingga akan menyebabkan kebocoran darah ke otak, dan kadang menyebabkan otak tertekan karena adanya penambahan volume cairan. Pada orang dengan hipertensi kronis terjadi proses degeneratif pada otot dan unsur elastik dari dinding arteri. Perubahan degeneratif ini dan ditambah dengan beban tekanan darah tinggi, dapat membentuk pengembangan-pengembangan kecil setempat yang disebut *aneurisma Cahrcot-Bouchard*. Aneurisma ini merupakan suatu *locus minorus resisten* (LMR). Pada lonjakan tekanan darah sistemik, misalnya sewaktu marah, saat aktivitas yang mengeluarkan tenaga banyak, mengejan dan sebagainya, dapat menyebabkan pecahnya LMR ini. Oleh karena itu stroke

Perdarahan Subarakhnoid (PSA) adalah perdarahan yang terjadi di ruangan sub-arachnoid (antara arachnoid dan piamater). Penyebab tersering dari perdarahan ini adalah rupturnya aneurisma arterial yang terletak di dasar otak dan perdarahan dari malformasi vaskuler yang terletak dekat dengan permukaan piamater. Penyebab yang lain dapat berupa perdarahan diatesis, trauma, angiopati amiloid, dan penggunaan obat. Pecahnya aneurisma ini menyebabkan perdarahan yang akan langsung berhubungan dengan LCS, sehingga secara cepat dapat menyebabkan peningkatan TIK. Jika perdarahan berlanjut dapat mengarah ke koma yang dalam maupun kematian. Perdarahan yang bukan karena aneurisma sering berkembang dalam waktu yang lama (Caplan, 2007)

Aneurisma yang menjadi sumber PSA dan PIS mempunyai perbedaan letak dan ukuran. Pada PIS aneurisma sering muncul pada arteri-arteri di dalam parenkim otak dan aneurisma kecil. Sedangkan aneurisma pada perdarahan subarakhnoid muncul dari arteri-arteri diluar parenkim dan aneurisma ini mempunyai ukuran yang lebih besar (Warlow *et.al.*, 2007).

Produk darah dan plasma merupakan mediator dari berbagai proses sekunder yang terjadi setelah perdarahan spontan intraserebri. Setelah perdarahan spontan intraserebri, mediator

hematom dan daerah sekitarnya, dapat ditemukan neutrofil, makrofag, leukosit, dan mikroglia aktif. Pelepasan enzim sitotoksik, radikal bebas, nitrit oksida dan produk kaskade fosfolipid diduga berperan pada secondary neural injury dan kematian sel. Disebutkan pula mengenai peranan nekrosis dan apoptosis pada kematian neuron (Fewel *et.al.*, 2003).

Setelah 3 jam onset PIS akan segera terjadi proses pembentukan edema perihematom dan meningkat secara bertahap dalam sekurangnya 72 jam (Juvela & Kase, 2006)

Beberapa mekanisme dalam sekuens yang berperan dalam pembentukan edema antara lain: fase pertama ditandai dengan retraksi clot dan ekstrusi serum; fase kedua (dalam 2 hari pertama) terjadi aktivitas kaskade koagulasi dan produksi trombin serta fase terakhir (3 hari setelah onset) terjadi suatu lisis sel darah merah dan kerusakan neuron yang diinduksi oleh hemoglobin (Wang & Dore, 2006).

**e. Tanda dan gejala klinik**

Tanda dan gejala neurologis yang timbul tergantung berat ringannya gangguan pembuluh darah dan lokasinya. Manifestasi klinis stroke akut dapat berupa (Gofir, 2009) :

1) Kelumpuhan wajah atau anggota badan (biasanya

- 2) Gangguan sensibilitas pada satu atau lebih anggota badan (gangguan hemihipestesi).
- 3) Perubahan mendadak status mental (somnia, delirium, letargi, stupor atau koma).
- 4) Afasia (bicara tidak lancar, kurangnya ucapan. Atau kesulitan memahami ucapan).
- 5) Disartria (bicara pelo atau cedal).
- 6) Gangguan penglihatan (hemianopia atau monokuler) atau diplopia.
- 7) Ataksia (trunkal atau badan).
- 8) Vertigo, mual dan muntah, atau nyeri kepala.

**f. Faktor resiko stroke**

Beberapa faktor dapat menjadi pencetus terjadinya stroke.

Secara garis besar dapat dikelompokkan menjadi (Clin, 2008) :

- 1) Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi :

Usia, jenis kelamin, hereditas, ras/etnis.

- 2) Faktor resiko yang dapat dimodifikasi :

Riwayat stroke, hipertensi, penyakit jantung, diabetes mellitus, stenosis karotis, TIA, dislipidemia, olahraga, penggunaan kontrasepsi oral, obesitas, merokok, alkoholik, penggunaan narkotika, sleep apneu, terapi antiplatelet,

**g. Penegakan diagnosis stroke**

Penegakan diagnosis stroke dapat ditentukan dengan *gold standard* (baku emas) menggunakan pemeriksaan CT scan kepala. Jika CT scan kepala tersedia di suatu daerah maka untuk menentukan jenis patologi stroke dapat menggunakan CT scan karena memiliki sensitifitas yang tinggi untuk membedakan stroke perdarahan intraserebral atau stroke iskemik (Gofir, 2009).

**h. Prognosis stroke**

Prognosis stroke dapat dilihat dari 6 aspek yakni: *death, disease, disability, discomfort, dissatisfaction, dan destitution*. Keenam aspek prognosis tersebut terjadi pada stroke fase awal atau pasca stroke. (Asmedi dan Lamsudin, 1998).

Prognosis stroke juga dipengaruhi oleh berbagai faktor dan keadaan yang terjadi pada penderita stroke, yaitu usia, diabetes, hipertensi, dislipidemia, merokok, riwayat stroke sebelumnya dan penyakit arteri karotis yang menyertai. Hasil akhir yang dipakai sebagai tolak ukur diantaranya *outcome* fungsional, seperti kelemahan motorik, *disabilitas, quality of life*, serta mortalitas (Gofir, 2009).

Menurut Kiyohara *et al.* (2003), risiko kematian lebih tinggi pada tahun pertama setelah onset stroke pertama kali pada kedua jenis kelamin (laki-laki sebesar 40.3% dan perempuan

bertahap, dan risiko kematian mencapai 80.7% untuk laki-laki dan 80.2% untuk perempuan pada akhir *follow-up* 10 tahun.

## 2. KOLESTEROL

### a. Definisi

Kolesterol menurut *National Heart, Lung and Blood Institute* adalah senyawa seperti lilin dan substansi lemak yang beredar dalam darah. Setiap orang mempunyai kolesterol dalam darah. Sekitar separuh kolesterol tubuh berasal dari proses sintesis (sekitar 700mg/hari) dan sisanya diperoleh dari makanan. Hati dan usus masing-masing menghasilkan sekitar 10% dari sintesis total pada manusia. Hampir semua jaringan yang mengandung sel berinti mampu membentuk kolesterol, yang berlangsung di retikulum endoplasma dan sitosol (Mayes & Botham, 2009). Kolesterol memiliki beberapa kegunaan yang baik dan diperlukan untuk membuat beberapa hormon penting untuk fungsi sel tubuh. Tapi kelebihan kolesterol dalam aliran darah dapat menyebabkan berbagai masalah (Griffin, 2011).

Kolesterol bisa meningkat jumlahnya karena asupan makanan yang berasal dari lemak hewani, telur dan yang disebut sebagai makanan sampah (*junkfood*). Kolesterol dalam tubuh yang berlebihan akan tertimbun di dalam dinding pembuluh darah dan menimbulkan suatu kondisi yang disebut *aterosklerosis* (Lee

pembuluh darah. Kondisi ini merupakan cikal bakal terjadinya penyakit jantung dan stroke.

#### b. Jenis-jenis kolesterol

Kolesterol darah total didalam tubuh terdiri dari dua komponen utama, yaitu HDL (*High Density Lipoprotein*) dan LDL (*Low density Lipoprotein*). Secara umum, kolesterol HDL merupakan “kolesterol baik” sedangkan LDL merupakan “kolesterol jahat”. Kolesterol LDL mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan tubuh, dan kolesterol HDL mengangkut kelebihan kolesterol dari jaringan dan membawanya kembali ke hati untuk dibuang dari tubuh sebagai empedu yang keluar melalui kotoran. Oleh karena itu, HDL disebut “si baik”, karena HDL membersihkan tubuh dari kelebihan kolesterol dengan demikian memperlambat proses aterosklerosis yang disebabkan karena terlalu banyak kolesterol LDL yang bersirkulasi dalam aliran darah dan menyebabkan penumpukan serta penyumbatan dinding arteri (Bull & Morrel, 2007).

Semakin tinggi kadar kolesterol HDL akan semakin bersifat protektif terhadap oksidasi LDL (Sudoyo dkk, 2006).

Selain HDL dan LDL, di dalam darah juga terdapat lemak yang bersirkulasi dalam darah yaitu trigliserida. Kadar trigliserida dalam darah sering dikelompokkan bersama kadar kolesterol.

susu, dan minyak goreng, serta merupakan sumber energi utama bagi tubuh. Trigliserida juga ditemukan dalam simpanan lemak tubuh dan pecahan lemak di hati. Trigliserida juga termasuk “si jahat” yang patut diwaspadai. Seperti kolesterol LDL, kadar trigliserida yang tinggi juga dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit jantung dan penyakit vaskular yang lain. Walaupun trigliserida yang tinggi membawa risiko sendiri, namun risiko itu semakin bertambah bila disertai kadar HDL yang rendah. Peningkatan kadar trigliserida juga membuat kolesterol LDL semakin merusak dan bersifat toksik pada dinding arteri dan mengurangi efek menguntungkan kolesterol HDL yang “baik”. (Bull & Morrell, 2007).

### 3. LDL kolesterol

LDL kolesterol yang secara umum dikenal sebagai “kolesterol jahat” mengangkut kolesterol dari hati tempatnya diproduksi, ke jaringan tubuh yang memerlukan (Bull & Morrell, 2007).

LDL kolesterol adalah suatu kolesterol lipoprotein berdensitas rendah yang bersifat merusak dengan melekat pada

Tabell. Kriteria kadar LDL kolesterol berdasarkan National Stroke Association

Kadar LDL	Kriteria
< 100 mg/dl	

LDL mengandung kolesterol paling banyak dibanding lipoprotein lain, yaitu sekitar 50% kolesterol. Sekitar 70-75% kolesterol total plasma beredar dalam bentuk LDL (Murray, 2003). Sebagian dari kolesterol di LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk LDL. Sebagian dari LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag akan menjadi sel busa (*foam cell*) (Marks *et al.*, 1996).

Sel busa tersebut akan berkembang menjadi *fatty streak* yang berakumulasi di dalam tunika intima dinding pembuluh darah. *Fatty streak* bisa berkembang menjadi plak fibrosa dan hasil akumulasi lipid yang progresif ini mempunyai kontribusi terjadinya atherogenesis dan manifestasi klinis dari atherosclerosis (Boudi, 2006).

Kebiasaan buruk seperti makan makanan tinggi kolesterol, dan jarang olahraga akan menyebabkan peningkatan kadar LDL “kolesterol jahat” dalam sirkulasi darah. Peningkatan kadar LDL di sirkulasi darah lama kelamaan akan tertimbun dan berakumulasi pada tunica intima (Gofir, 2009).

Akumulasi lipoprotein pada tunica intima terutama adalah LDL. Akumulasi LDL pada tunica intima tersebut akan membentuk plak (atheroma) yang akan merusak dinding arteri sehingga terjadi penyempitan dan pengerasan yang menyebabkan berkurangnya fungsi pada jaringan yang disuplai oleh arteri tersebut. Apabila plak tersebut ruptur maka akan membentuk bekuan darah yang disebut trombus. Pada beberapa kasus trombus akan membesar dan menutup lumen arteri, atau trombus dapat terlepas dan membentuk emboli yang akan mengikuti aliran darah dan menyumbat arteri di daerah lain. Pada kasus ini jaringan yang memperoleh vaskularisasi dari arteri tersebut akan mati karena kehilangan suplai oksigen secara cepat, yang bila terjadi di otak disebut stroke, dan bila terjadi di jantung disebut serangan jantung (Gofir, 2009).

Arteriosklerosis adalah sekelompok kelainan pembuluh darah yang ditandai oleh penebalan dan hilangnya elastisitas

- 1) Atherosklerosis; ditandai oleh pembentukan atheroma (plak di tunika intima yang terdiri dari lemak dan jaringan ikat).
- 2) Monckeberg's medial calcific sclerosis; ditandai dengan kalsifikasi tunika media.
- 3) Arteriosklerosis; ditandai oleh proliferasi atau penebalan dinding arteri kecil atau arteriol.

Infark iskemik serebri sangat erat hubungannya dengan aterosklerosis (terbentuknya atheroma) dan arteriosklerosis. Aterosklerosis dapat menimbulkan bermacam-macam manifestasi klinik dengan cara ( Aliah *et.al.*, 2007) :

- 1) Menyempitkan lumen pembuluh darah dan mengakibatkan insufisiensi aliran darah.
- 2) Oklusi mendadak pembuluh darah karena terjadinya trombus atau perdarahan atheroma.
- 3) Merupakan terbentuknya trombus yang kemudian terlepas sebagai emboli.
- 4) Menyebabkan dinding pembuluh menjadi lemah dan terjadi aneurisma yang kemudian dapat robek.

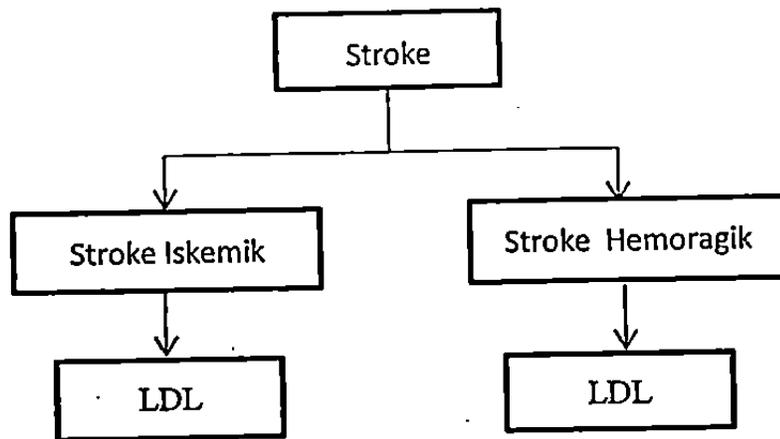
## **5. Peran LDL pada stroke hemoragik**

Kolesterol dan trigliserid memainkan peranan penting di dalam membran sel. Adanya penurunan kadar kolesterol terutama

agregasi trombosit *in vitro* dan *in vivo*. Penurunan kadar kolesterol menyebabkan endotelium melemah dan lebih mudah menyebabkan kerapuhan arteri, perdarahan maupun perbaikan yg lebih lambat setelah perdarahan kecil. Lemahnya endotelium berpotensi dan lebih rentan menyebabkan mikroaneurisma yang merupakan penyebab perdarahan serebral. Beberapa tinjauan sistematis lain menyebutkan bahwa aterosklerosis yang disebabkan oleh plak yang berasal dari akumulasi LDL kolesterol dapat menyebabkan dinding pembuluh darah menjadi lemah dan terjadi aneurisma yang kemudian dapat robek dan menjadi cikal bakal terjadinya perdarahan serebral (Aliah et.al., 2007). Saat ini masih belum jelas apakah kadar kolesterol yang rendah secara langsung menyebabkan perdarahan serebral atau masih ada mekanisme dan faktor lain sebagai penyebab (Vallapil *et al.*, 2011).

Beberapa tinjauan sistematis menyebutkan bahwa kadar kolesterol yg rendah terutama LDL secara independen terkait dengan peningkatan resiko kematian pada pasien dengan perdarahan otak. LDL kolesterol secara independen juga mempengaruhi kelangsungan hidup pasien dengan perdarahan

**B. KERANGKA KONSEP**



**C. HIPOTESIS PENELITIAN**