

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Stroke

a. Definisi Stroke

Stroke adalah sebuah kondisi dimana terjadi gangguan fungsi yang tiba-tiba dengan timbulnya gejala klinis baik pada tubuh tertentu maupun dalam keseluruhan tubuh selama lebih dari 24 jam atau dalam keadaan seperti ini, terjadi penurunan aliran darah ke otak yang dapat mengakibatkan kematian. Hal ini disebabkan oleh gangguan peredaran darah seperti peredaran darah di bagian ruang subarachnoid, peredaran darah di dalam otak, dan infark serebral. Akibatnya, pasokan oksigen ke otak terhambat dan dapat mempengaruhi fungsi saraf di otak, serta mengakibatkan penurunan kesadaran. Stroke seringkali disertai dengan peningkatan tekanan dalam tengkorak yang ditandai dengan sakit kepala dan penurunan kesadaran. (Ningrum, 2020)

Stroke non hemoragik sering disebut sebagai stroke iskemik atau emboli dan trombosis yang merujuk pada penyumbatan pembuluh darah oleh bekuan darah atau gumpalan yang terbentuk sebagai akibat dari trombus (Azizah, 2021). Stroke non hemoragik terjadi akibat terjadinya penyumbatan pada pembuluh darah menuju otak. Penyebab sumbatan ini adalah karena ada peningkatan tebalnya dinding pembuluh darah yang disebut *Artherosclerosis* dan penyumbatan aliran darah ke otak oleh bekuan darah yang disebut emboli yang berasal dari bekuan darah di jantung. Stroke yang tidak berhubungan dengan pendarahan menyebabkan beberapa masalah yang timbul, termasuk kesulitan menelan, rasa sakit yang parah, kesulitan dalam melakukan gerakan fisik, kesulitan berkomunikasi secara lisan, kesulitan dalam melakukan perawatan diri, ketidakseimbangan gizi, dan salah satu masalah yang menjadi penyebab utama. Kematian terjadi ketika aliran darah ke jaringan otak tidak efektif (Niken, 2020).

b. Klasifikasi Stroke

Stroke diklasifikasikan menjadi 2 golongan sesuai dengan gejala klinisnya menurut (Damayanti, R. D.2019), yaitu:

1) Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik yaitu jenis stroke yang terjadi disebabkan oleh kehadiran perdarahan di dalam cerebrum atau subarachnoid otak, sehingga terjadi kerusakan pada pembuluh darah otak. Situasinya umumnya terjadi saat tengah beraktivitas secara aktif atau dalam keadaan beristirahat. Biasanya, stroke perdarahan akan mengakibatkan penurunan kesadaran pada pasien (Damayanti, R. D.2019).



Sumber: Efran Syah, 2014

Gambar 2.1 Stroke Hemoragik

2) Stroke Non Hemoragik

Stroke non hemoragik merupakan jenis stroke yang terjadi karena adanya sumbatan atau bekuan pembuluh darah di otak. Pada stroke non hemoragik, tidak terjadi perdarahan, tetapi kekurangan oksigen yang dapat menyebabkan pembengkakan pada otak.

Meskipun demikian, tingkat kesadaran pasien tidak mengalami penurunan atau dapat dikatakan dalam kondisi yang baik (Damayanti, R. D. 2019).



Sumber: Efran Syah, 2014
Gambar 2.2 Stroke Non Hemoragik

c. Penyebab Stroke Non Hemoragik

1) Ateroma

Pada jenis stroke non hemoragik, terjadi penyumbatan pembuluh darah yang berada di sepanjang jalur arteri yang menuju otak. Sebagai contoh, timbulnya *ateroma* (penumpukan lemak) dapat terjadi di *arteri karotis* yang akan mengakibatkan berkurangnya peredaran darah. Situasi ini sangat kritis karena setiap arteri utama yang melintasi karotis menyediakan suplai darah ke sebagian besar area otak.

2) Emboli

Emboli lemak pun dapat melepaskan diri dari arteri dan mengalir melalui aliran darah, kemudian menyumbat arteri yang lebih kecil. *Arteri karotis* dan cabang-cabangnya juga dapat mengalami penyumbatan akibat pembentukan gumpalan darah yang datang dari lokasi lain, seperti jantung atau katupnya. Eksistensi emboli lemak dapat terjadi saat lemak yang pecah dari sumsum tulang dilepaskan ke dalam peredaran darah dan kemudian menghalangi arteri kecil. Emboli yang menyumbat aliran darah jarang menyebabkan stroke.

3) Infeksi

Serangan stroke juga dapat terjadi ketika suatu peradangan atau infeksi mengakibatkan penyempitan pembuluh darah yang

mengalir ke otak. Selain peradangan yang biasanya disebabkan oleh bakteri *fusobacterium* dan *lactobacillus*, peradangan juga dapat terjadi akibat tingginya kadar asam urat dalam darah yang merupakan penyebab arthritis gout, yang mana hal ini terjadi karena adanya penumpukan kristal.

4) Obat-Obatan

Stroke dapat disebabkan oleh obat-obatan tertentu seperti kokain, amfetamin, epinefrin, adrenalin, dan sejenisnya yang dapat menyempitkan pembuluh darah ke otak dan menjadi pemicu stroke. Penggunaan obat-obatan tersebut menghasilkan penyempitan diameter arteri dengan cara menginduksi kontraksi.

5) Hipotensi

Kejadian penurunan tekanan darah yang tiba-tiba dapat mengakibatkan penurunan aliran darah ke otak secara mendadak, yang umumnya mengakibatkan seseorang kehilangan kesadaran. Stroke dapat terjadi ketika tekanan darah memiliki tingkat yang sangat rendah. Keadaan ini terjadi ketika seseorang kehilangan sejumlah besar darah akibat cedera atau perdarahan, serta mengalami serangan jantung atau gangguan irama jantung abnormal (Junaidi, 2011).

d. Komplikasi Stroke

Komplikasi berdasarkan waktu terjadinya stroke menurut (Damayanti, R. D. 2019):

- 1) Infeksi pada saluran pernapasan
- 2) Rasa sakit terkait dengan daerah yang mengalami tekanan.
- 3) Berhubungan dengan imobilisasi
- 4) Berhubungan dengan mobilisasi
- 5) Konstipasi
- 6) Tromboflebitis
- 7) Nyeri bagian punggung
- 8) Berkaitan dengan kerusakan otak
- 9) Diskolasi sendi

10) Sakit kepala

11) Epilepsi

e. Pencegahan Stroke

Terdapat dua kategori utama dalam pencegahan stroke, yaitu pencegahan primer dan pencegahan sekunder.

1) Pencegahan Primer

Tahapan awal dalam upaya pencegahan stroke adalah dengan melakukan perubahan gaya hidup secara menyeluruh, mengubah faktor risiko yang ada, dan baru mempertimbangkan penggunaan obat untuk mengatasi akar penyakit.

Pencegahan Sekunder

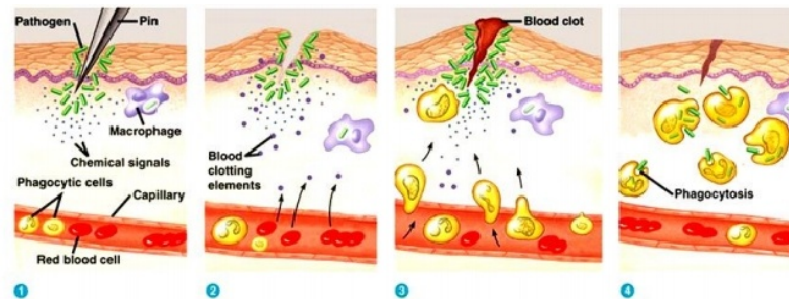
Orang yang menderita stroke sering kali memiliki banyak faktor risiko. Karena itu, stroke seringkali berulang. Beberapa faktor risiko yang perlu diobati meliputi hipertensi, diabetes, penyakit pembuluh jantung, tingkat LDL kolesterol yang tinggi dalam darah, kadar asam urat yang tinggi, obesitas, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, stres, dan faktor lainnya. Sebaliknya, orang yang menderita penyakit harus berhenti merokok dan minum alkohol, menghindari stres, berolahraga dan sebagainya (Junaidi, 2011).

f. Inflamasi Pada Stroke

Proses inflamasi mempunyai peran penting pada patofisiologi stroke iskemik akut. Proses inflamasi ini termasuk aktivasi endotel, kerusakan pada penghalang darah-otak, akumulasi mediator peradangan, infiltrasi leukosit dan trombosit jumlah yang besar proses inflamasi ini berkembang dalam beberapa jam dan memainkan peran penting cedera iskemik (Hunaifi, 2019).

Kaitannya proses inflamasi pada stroke iskemik adalah melalui kondisi inflamasi akut yang mengancam penumbra di sekitar sel nekrotik dan mengakibatkan kerusakan jaringan peradangan yang meningkatkan angka kematian dan kecacatan. Hal ini juga telah

dilaporkan bahwa peradangan lokal mempengaruhi perluasan volume infark (Ummah, 2016).



Sumber: Kumar, 2014

Gambar: Proses Terjadinya Inflamasi

2. Laju Endap Darah (LED)

a. Pengertian Laju Endap Darah (LED)

Laju endap darah (LED) atau dalam bahasa Inggris *Erythrocyte Sedimentation Rate* (ESR) merupakan salah satu pemeriksaan rutin untuk darah. Untuk mengukur sedimentasi (pengendapan) darah, darah dimasukkan ke dalam tabung khusus selama satu jam sebagai proses pemeriksaan. Semakin banyak sel darah merah yang mengendap, semakin tinggi kecepatan pengendapan darahnya. Kadar endap darah, yang merupakan tinggi rendahnya nilai pada laju endap darah, memang dapat dipengaruhi oleh kondisi tubuh pasien, terutama ketika mengalami peradangan. Akan tetapi, tampaknya orang yang menderita anemia, sedang hamil, dan lanjut usia memiliki tingkat sedimentasi eritrosit yang tinggi. Artinya, orang dengan kondisi normal pun bisa memiliki tingkat sedimentasi eritrosit yang tinggi, dan sebaliknya, jika tingkat sedimentasi eritrosit normal juga tidak selalu menunjukkan masalah. LED juga digunakan untuk memantau respon terhadap pengobatan. Beberapa biomarker dipergunakan untuk mengukur tingkat peradangan. Pemeriksaan LED ini adalah salah satu indikator biologis yang diharapkan dapat mengungkapkan seberapa besar perkembangan proses peradangan pada kasus stroke. Jadi pemeriksaan laju endap darah masih termasuk pemeriksaan penunjang, yang mendukung pemeriksaan fisik dan anamnesis dari dokter. Namun

biasanya dokter langsung akan melakukan pemeriksaan tambahan lain, bila nilai laju endap darah di atas normal. Sehingga dokter bisa mengetahui apa yang mengakibatkan laju endap darahnya tinggi (Cahyani, 2017).

Selain pemeriksaan rutin, laju endap darah bisa dipergunakan untuk mengecek perkembangan dari suatu penyakit, Jumlah eritrosit yang tinggi, cenderung untuk menurunkan tingkat sedimentasi, sementara jumlah sel darah yang rendah cenderung untuk mempercepat laju sedimentasi. Pada anemia selsabit, pembentukan *rouleaux* cenderung terhambat karena sedimentasi akan berlangsung lambat, demikian pula pada anemia hipokromik, karena bentuk mikrosit akan menghalangi pembentukan *rouleaux*. Tingkat laju endap darah pada wanita lebih besar dibandingkan pada pria, disebabkan karena jumlah eritrosit pada perempuan lebih sedikit daripada laki laki. Hal itu di karenakan pada perempuan yang terjadi menstruasi dan pada perempuan lebih sering terjadi anemia dan berhubungan dengan perbedaan antara *packed cell volume* (PCV) menunjukkan proporsi relatif sel darah merah terhadap plasma (Cahyani, 2017).



Sumber: Lab Medica, 2015
Gambar 2.3 Pemeriksaan LED

b. Prinsip pemeriksaan LED

Prinsip pemeriksaan LED adalah dengan mengukur kecepatan pengendapan eritrosit dan menggambarkan komposisi plasma serta perbandingannya antara eritrosit dan plasma. LED dipengaruhi oleh berat sel darah dan luas permukaan serta gravitasi bumi. Makin berat

sel darah makin cepat laju endapnya dan makin luas permukaan selmakin lambat pengendapannya. Pemeriksaan LED dapat dilakukan dengan cara manual ataupun menggunakan alat otomatis. Pemeriksaan LED dengan cara manual sudah banyak ditinggalkan, karena membutuhkan waktu yang lama. Namun, pemeriksaan LED dengan cara manual tetap digunakan sebagai acuan standarisasi pemeriksaan. Pengukuran LED dengan alat otomatis lebih dipilih di rumah sakit karena pemeriksaanya lebih cepat dan jumlah sampel yang di periksa lebih banyak (Hikmah & Tarigan, 2022).

c. Fungsi Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED)

- 1) Untuk mengevaluasi pasien dengan gejala tidak dapat dijelaskan atau dengan status yang dapat memperburuk kesehatan (inflamasi, neoplastik atau infeksi tertentu yang belum diketahui penyebabnya).
- 2) Untuk memonitor perkembangan suatu penyakit. Ketika penyakit tersebut parah maka nilai laju endap darah akan naik, sedangkan jika penyakit tersebut menurun maka nilai laju endap darah akan menurun.
- 3) Digunakan untuk memantau aktivitas penyakit yang ditandai dengan vaskulitis pada pembuluh darah berukuran sedang dan besar, polimialgia reumatika, inflamasi arthritis dan beberapa infeksi.
- 4) Sebagai acuan untuk melihat beberapa infeksi spesifik pada kasus-kasus tertentu (sari, 2012).

d. Faktor yang mempengaruhi Laju Endap Darah (LED)

1) Jumlah Eritrosit

Bila terdapat sangat banyak eritrosit maka laju endap darah akan terjadi penurunan dan bila sangat sedikit eritrosit maka laju endap darah akan mengalami peningkatan.

2) Viskositas Darah

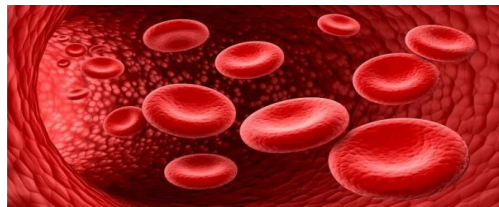
Viskositas darah tinggi karena tekanan keatas mungkin dapat menetralkan tarikan kebawah sehingga laju endap darah akan mengalami penurunan.

3) Muatan Eritrosit

Hal ini sangat besar artinya penentuan tingginya laju endap darah. Dalam keadaan meningkatnya penggumpalan atau perlekatan sel, dapat juga meningkatnya laju endap darah, misalnya adanya makro molekul dengan konsentrasi tinggi dalam plasma mengurangi sifat saling tolak menolak antara sel-sel eritrosit sehingga mengakibatkan eritrosit lebih mudah melekat satu dengan yang lainnya dan memudahkan terbentuknya rouleaux.

4) Bentuk Eritrosit

Eritrosit dengan bentuk abnormal mempunyai permukaan yang relatif besar dibandingkan berat sel sehingga laju endap darah menurun.



Sumber: Siloam, 2023
Gambar 2.4 Sel Eritrosit

e. Nilai LED

1) Nilai Normal LED

Nilai normal LED berdasarkan metode Westergen adalah sebagai berikut :

a) Pada orang dewasa :

- (a) Laki-laki dibawah 50 tahun : 0-15 mm/jam
- (b) Laki-laki diatas 50 tahun : 0-20 mm/jam
- (c) Wanita dibawah 50 tahun : 0-20 mm/jam
- (d) Wanita diatas 50 tahun : 0-30 mm/jam

b) Pada anak-anak :

- (a) Bayi yang baru lahir : 0-2 mm/jam
- (b) Anak-anak dan remaja : 3-13 mm/jam

2) Nilai abnormal LED

Peningkatan LED disebabkan oleh meningkatnya agregasi dari sel-sel darah merah karena perubahan dalam protein plasma. Alasan tersering terjadinya peningkatan LED adalah peningkatan fibrinogen plasma yang berkaitan dengan fase akut dan kronis, tetapi peningkatan dalam makromolekul lainnya dalam plasma juga akan meningkatkan kadar fibrinogen, terutama immunoglobulin.

3. C-Reactive Protein (CRP)

a. Pengertian CRP

C-Reactive Protein (CRP) merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang membantu mendeteksi dan memonitoring penyakit tidak menular. *C-Reactive Protein* juga merupakan protein inflamasi fase akut yang disintesis oleh hati dan jaringan sekitar dalam waktu enam jam setelah timbulnya inflamasi. Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Liu (2022) tentang kadar CRP pada beberapa subtype stroke iskemik, CRP digambarkan dengan kadar yang dapat berfluktuasi dan dapat menghasilkan kadar berbeda pada subtype stroke yang berbeda (Muhammad dkk, 2022).

Proses inflamasi pada stroke merupakan perjalanan penyakit dari stroke non hemoragik akut, yang melibatkan penumpukan mediator respon alami dari sistem kekebalan tubuh saat sedang melawan penyakit yang disebabkan oleh virus atau bakteri dan infiltrasi leukosit. inflamasi dan infiltrasi leukosit. C-Reactive Protein (CRP) merupakan reaktan tahap akut yang kadarnya meningkat pada stroke non hemoragik. Kadar CRP dalam darah sendiri sudah digunakan dalam berbagai penelitian untuk mendeteksi adanya inflamasi yang dapat mendasari terjadinya komplikasi kardiovaskuler (Itami, M. N., Rachmawati, 2020).

Tatalaksana reperfusi pada stroke dapat mengurangi kerusakan jaringan dan memperbaiki *outcome*, namun terdapat resiko kerusakan jaringan sekunder akibat inflamasi yang akan menghambat efektivitas tatalaksana stroke. Diperlukan suatu indikator inflamasi pada triase kegawatan sebagai strategi terapeutik untuk penanganan stroke.

Keterkaitan proses inflamasi pada stroke yaitu melalui kondisi inflamasi akut yang mengancam penumbra di area sekitar sel nekrotik serta kerusakan jaringan akibat inflamasi yang meningkatkan kejadian mortalitas dan disabilitas. Inflamasi lokal juga berpengaruh terhadap perluasan volume infark. Stroke non hemoragik sebagai proses inflamasi melibatkan aktivasi endotel, perusakan membran yang sangat resisten terhadap proses difusi dan memisahkan cairan intersisial otak darah, akumulasi oksidan, mediator inflamasi, neurotoksin dan infiltrasi sel leukosit serta platelet yang massif (Ummah dkk, 2016).

b. Fungsi Biologis CRP

Fungsi dan peranan CRP di dalam tubuh (*in vivo*) belum diketahui seluruhnya, banyak hal yang masih merupakan hipotesis. Meskipun CRP bukan suatu antibodi, tetapi CRP mempunyai berbagai fungsi biologis yang menunjukkan peranannya pada proses peradangan dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap infeksi. Beberapa hal yang diketahui tentang fungsi biologis CRP ialah :

- 1) CRP dapat mengikat C-polisakarida (CPS) dari berbagai bakteri melaluireaksi presipitasi / aglutinasi.
- 2) CRP dapat meningkatkan aktivitas dan motilitas sel fagosit seperti granulosit dan monosit / makrofag.
- 3) CRP mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T. Dalam hal ini diduga CRP memegang peranan dalam pengaturan beberapa fungsi tertentu selama proses peradangan.
- 4) CRP mengenal residu fosforilkolin dari fosfolipid, lipoprotein membran selrusak, kromatin inti dan kompleks DNA-histon.
- 5) CRP dapat mengikat dan mendetoksikasi bahan toksin endogen yang terbentuk sebagai hasil kerusakan jaringan (Simanullang, 2018).

c. Prinsip dan Metode Pemeriksaan

CRP secara normal bersirkulasi pada konsentrasi sangat rendah, tetapi pada proses inflamasi, infeksi atau cedera pada jaringan dapat

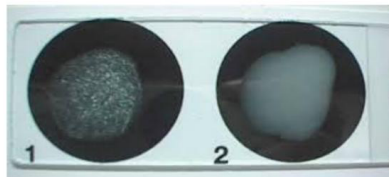
menyebabkan peningkatan sintesis CRP di hati. Sehingga merupakan hal yang penting untuk melakukan pemeriksaan CRP.

Pada penentuan CRP, maka CRP dianggap sebagai antigen yang akan ditentukan dengan menggunakan suatu antibodi spesifik yang diketahui (antibody anti-CRP). Dengan suatu antisera yang spesifik, CRP (merupakan antigen yang larut) dalam serum mudah dipresipitaskan.

Dalam pemeriksaan CRP, digunakan beberapa metode, diantaranya:

1) Aglutinasi

Tes aglutinasi dilakukan dengan menambahkan partikel latex yang dilapisi antibodi anti CRP pada serum atau plasma penderita sehingga terjadi aglutinasi. Untuk menentukan titer CRP, serum atau plasma penderita diencerkan dengan buffer glisin dengan pengenceran bertingkat (1/2, 1/4, 1/8, 1/16 dan seterusnya) lalu direaksikan dengan lateks. Titer CRP adalah pengenceran tertinggi yang masih terjadi aglutinasi. Metode ini bersifat kualitatif dan semi kuantitatif. Batas deteksi metoda aglutinasi terhadap C-Reactive Protein yaitu <6 mg/L.



Sumber : Naully & Khairinisa, 2018
Gambar 2.5 Metode Aglutinasi

2) Sandwich ELISA

Tes Sandwich ELISA untuk pemeriksaan CRP dilakukan dengan mengukur intensitas warna menggunakan Nycocard Reader. Berturut-turut sampel (serum, plasma, whole blood) dan konjugat ditetaskan pada membrane tes yang dilapisi antibody monoklonal spesifik CRP. CRP dalam sampel ditangkap oleh antibodi yang terikat pada konjugat gold colloidal particle. Konjugat bebas dicuci dengan larutan pencuci (washing solution). Jika terdapat CRP

dalam sampel pada level patologis, maka akan terbentuk warna merah-coklat pada area tes dengan intensitas warna yang proporsional terhadap kadar. Intensitas warna ukur diukur secara kuantitatif menggunakan NycoCardreader II.

3) High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP)

Pemeriksaan High Sensitive CRP (Hs-CRP) yaitu pemeriksaan secara kuantitatif untuk mengukur kadar CRP yang lebih sensitive dan akurat dengan menggunakan metode LTIA (Latex Turbidimetry Immunoassay), dengan range pengukuran : 0,3 – 300 mg/L. Berdasarkan penelitian, pemeriksaan hs-CRP dapat mendeteksi adanya inflamasi lebih cepat. Pemeriksaan hs-CRP telah distandarisasikan pada berbagai laboratorium.

4) Imunoturbidimetri

Merupakan cara penentuan yang kualitatif. CRP dalam serum akan mengikat antibodi spesifik terhadap CRP membentuk suatu kompleks imun. Kekeruhan (turbidity) yang terjadi sebagai akibat ikatan tersebut diukur secara fotometris. Konsentrasi CRP ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran turbidimetrik (Simanullang, 2018).

B. Kerangka Konsep

