

Hubungan kadar *nitric oxide* dengan tingkat keparahan klinis pasien stroke iskemik akut

The relationship between nitric oxide levels and clinical severity of acute ischemic stroke patients

Clara Novena Bittikaka*, Astuti Prodjohardjono**

*SMF Saraf RS. Budi Sehat Purworejo, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords:
nitric oxide levels,
NIHSS,
severity,
acute ischemic stroke

Stroke is a serious and life-threatening neurological disease and leading cause of disability. Nitric oxide (NO) is a substance that has a role in controlling cerebral blood flow, thrombogenesis, modulation of nerve activity produced in endothelial cells, neurons, glia and macrophages. Decreased NO is thought to have an impact on clinical outcome and poor clinical severity in acute ischemic stroke patients

This study aims to prove that a decrease in NO levels has an effect on clinical outcomes and poor clinical severity in acute ischemic stroke patients at Dr. RSUP. Sardjito Yogyakarta.

The study design used a cross sectional study by collecting blood in patients with acute ischemic stroke in the stroke unit Dr. Sardjito Yogyakarta was then tested for NIHSS and nitric oxide levels. The research subjects were 35 subjects who met the inclusion and exclusion criteria. Bivariate statistical analysis of baseline characteristics using T-test, Mann-Whitney, and Chi-square. Multivariate analysis was performed using logistic regression test.

The cut-off point value for NO was 32.47, and NO levels ≤ 32.47 had a significant relationship with the occurrence of poor severity in acute ischemic stroke with OR =4.67 and $p = 0.003$. Multivariate results showed that decreased NO levels were associated with poor severity with OR 111.07 (95%CI: 1.01-12188.61; $p = 0.049$). Similarly, age significantly affected the incidence of poor clinical severity with OR =40.33 (95%CI: 1.17-1395.83; $p = 0.041$).

There is a significant evidence that reduced NO levels can be a marker of poor clinical severity in acute ischemic stroke patients.

ABSTRAK

Kata kunci:
kadar nitric oxide,
NIHSS,
tingkat keparahan,
stroke iskemik akut

Stroke merupakan suatu penyakit neurologis yang serius dan mengancam jiwa dan menjadi penyebab utama kecacatan fisik. Nitric oxide (NO) adalah suatu substansi yang memiliki peran dalam mengontrol aliran darah otak, trombogenesis, modulasi dari aktivitas saraf. Penurunan NO dianggap memiliki pengaruh terhadap luaran klinis dan tingkat keparahan klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan kadar NO dengan luaran klinis dan tingkat keparahan klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Rancangan penelitian menggunakan cross-sectional dengan melakukan pengambilan darah pada pasien-pasien stroke iskemik akut di unit stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta kemudian dilakukan pemeriksaan NIHSS dan kadar NO. Subjek penelitian sebanyak 35 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis statistik bivariat karakteristik dasar menggunakan T-test, Mann-Whitney, dan Chi-square. Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik.

Didapatkan nilai cut-off point NO sebesar 32,47, dan kadar NO $\leq 32,47$ memiliki hubungan yang bermakna dengan terjadinya tingkat keparahan yang buruk pada stroke iskemik akut dengan OR =4,67 dan $p = 0,003$. Hasil multivariat menunjukkan penurunan kadar NO berhubungan dengan terjadinya tingkat keparahan yang buruk dengan OR 111.07 (95%CI: 1.01-12188.61; $p = 0.049$). Sama halnya dengan umur secara bermakna mempengaruhi kejadian tingkat keparahan klinis yang buruk dengan OR =40.33 (95%CI: 1.17-1395.83; $p = 0,041$).

Terdapat bukti signifikan bahwa penurunan kadar NO dapat menjadi penanda derajat severitas klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.

Correspondence:

Correspondence: clara.novena@yahoo.com

PENDAHULUAN

Stroke adalah manifestasi klinik dari gangguan fungsi serebral, baik fokal maupun menyeluruh (global), yang terjadi secara akut dan berlangsung dengan cepat, lebih dari 24 jam, atau berakhir dengan kematian, tanpa ditemukannya penyebab selain gangguan vaskular atau gangguan aliran darah otak.¹ Stroke juga merupakan suatu penyakit neurologis yang serius dan tersering yang mengancam jiwa dan peringkat nomor 3 penyebab kematian setelah kanker dan penyakit jantung. Selain itu, stroke menjadi penyebab utama kecacatan fisik maupun mental pada usia produktif dan usia lanjut, dan dapat menyebabkan kematian dalam waktu yang singkat, sehingga stroke menjadi salah satu masalah serius di dunia.²

Data World Health Organization (WHO) menunjukkan setiap tahun terdapat 15 juta orang di seluruh dunia menderita stroke. Menurut American Heart Association (AHA), di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 3 juta pasien stroke per tahun dengan 500.000 kasus baru.³ Insidensi stroke di Indonesia berdasarkan hasil Riskesdas 2013 menunjukkan adanya peningkatan dari 8,3 per 1.000 penduduk pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1.000 penduduk pada tahun 2013.⁴ Selain itu, data di Indonesia juga menunjukkan kecenderungan peningkatan kasus stroke baik dalam hal kematian, kejadian, maupun kecacatan. Angka kematian berdasarkan umur adalah sebesar 15,9% (umur 45-54 tahun); 26,8% (umur 55-64 tahun); dan 23,5% (umur ≥ 65 tahun). Angka kecacatan didapati 1,6% tidak berubah, serta 4,3% semakin memberat.⁵

Diperkirakan 25-74% dari 50 juta pasien stroke yang bertahan hidup memiliki gangguan fisik, kognitif atau emosional dan membutuhkan bantuan secara keseluruhan dan sebagian untuk menjalani aktivitas sehari-hari.¹ Prognosis pasien yang terkena stroke dapat pulih komplet atau menimbulkan cacat motorik, sensorik, maupun fungsi luhur. Bahkan stroke dapat menimbulkan kematian terutama pada minggu pertama serangan. Tingginya angka kejadian stroke dan dampak dari gejala sisa yang ditimbulkan stroke harus diperhatikan.⁶

Nitric oxide (NO) adalah suatu substansi yang memiliki peran dalam mengontrol aliran darah otak, trombogenesis, modulasi dari aktivitas saraf yang diproduksi di sel endotel, neuron, glia, dan makrofag dengan bantuan enzim *nitric oxide synthase* (NOS).⁷ *Nitric oxide* merupakan suatu substansi yang memiliki fungsi ganda, yaitu sebagai *neuroprotection* dan *neurotoxic* pada patofisiologi dari iskemik otak. *Nitric oxide synthase* (NOS) terdiri dari tiga isoform, yaitu *neuronal NOS* (nNOS), *inducible NOS* (iNOS), dan *endothelial NOS* (eNOS).⁸ Peran ganda NO sebagai *neuroprotection* dan *neurotoxic* pada proses iskemia otak, sampai saat ini masih menjadi perdebatan pada

mekanisme stroke. Penurunan *Nitric Oxyde* dianggap memiliki pengaruh terhadap luaran klinis pasien stroke iskemik.⁷

Berdasarkan beberapa penelitian, dilaporkan bahwa pada sistem saraf pusat, NO tidak hanya memiliki efek sitoprotektif, tetapi juga sitotoksik. NO berperan sebagai mediator penting terjadinya peningkatan angka kejadian kondisi patologis dan perubahan sistem NO dapat terlibat pada berbagai macam penyakit neurologis.⁹ Telah terbukti bahwa NO dan molekul terkait dapat berkontribusi pada kematian sel saraf atau kelangsungan hidup sel saraf.¹⁰

Pada proses iskemik otak dan reperfusinya, peran NO lebih kompleks dibandingkan pada bagian tubuh lainnya. Pembentukan NO pada awalnya meningkat dan memiliki fungsi proteksi, menginduksi perfusi kolateral sebagai akibat dari efek stimulasi yang kuat dari NO pada proses vasodilatasi dan angiogenesis.¹¹

Di Indonesia, penelitian mengenai kadar NO pada pasien stroke iskemik masih sangat sedikit dan diperdebatkan di kalangan peneliti. Beberapa peneliti melaporkan terjadinya peningkatan NO pada stroke iskemik, sedangkan peneliti lain melaporkan terjadinya penurunan pada pasien stroke iskemik akut. Selain itu, angka morbiditas stroke juga masih tinggi, dan ini harus menjadi perhatian dari para dokter, sehingga diperlukan suatu penilaian tingkat keparahan klinis pasien stroke untuk dapat ditentukan prognosinya. Juga terkait manajemennya sehingga diharapkan dapat menurunkan angka kecacatan dan morbiditas pada pasien stroke. Berdasarkan dari uraian tersebut, maka akan dilakukan penelitian tentang hubungan antara kadar NO dengan tingkat keparahan klinis pada pasien stroke iskemik akut di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODE

Rancangan penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan mengambil sampel darah vena pada pasien-pasien stroke iskemik akut di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan dilakukan pemeriksaan *the National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) kemudian dilakukan pemeriksaan kadar NO di laboratorium Prodia Yogyakarta untuk setiap sampel yang diambil. Kriteria inklusi antara lain: 1) semua pasien stroke iskemik akut pertama kali dan telah dikonfirmasi dengan pemeriksaan fisik, dan *Computed Tomography* (CT) scan, 2) semua pasien stroke iskemik akut yang dirawat di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta setelah *ethical approval* diterbitkan, 3) awitan kurang atau sama dengan 72 jam, 4) bersedia menjadi responden dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi antara lain: 1) pasien *treatment ischemic attack* (TIA) atau stroke iskemik yang mengalami perbaikan klinis pada fase akut, 2) riwayat stroke sebelumnya, 3) pasien dengan infeksi

sistemik dan/atau sepsis, *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), 4) pasien dengan infeksi intrakranial, 5) pasien dengan tumor intrakranial dan trauma kepala.

Pengolahan data diawali dengan pengumpulan data dan membuat karakteristik data berdasarkan demografi dan variabel perancu. Analisis data dilakukan secara komputerisasi dengan tahap analitik dimulai dengan menganalisis karakteristik dasar subjek penelitian seperti umur, jenis kelamin, indeks massa tubuh, faktor risiko stroke, tekanan darah, lokasi lesi, parameter laboratorium, nilai NIHSS dan Montreal Cognitive Assesment-Indonesia Version (MoCA-Ina) pada saat masuk. Tahap analitik selanjutnya adalah menganalisis variabel-variabel penelitian secara statistik dengan bantuan program komputer. Semua uji di atas dianggap memiliki kemaknaan statistik apabila nilai $p < 0,05$.

Uji sebaran data/normalitas pada analisis bivariat karakteristik dasar demografi pada penelitian ini

menggunakan Shapiro Wilk yang kemudian di lanjutkan dengan menggunakan *T-test*, Mann-Whitney, dan *Chi-square*. Kemudian dari hasil analisis ini, variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ dilanjutkan ke dalam analisis multivariat menggunakan metode *enter* dengan uji regresi logistik. Dilakukan pula analisis menggunakan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) menggunakan *youden index* untuk menentukan *cut-off point* kadar NO.

Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada.

HASIL

Penelitian ini dilakukan di Unit Stroke RSUP Dr Sardjito Yogyakarta sejak tanggal 1 Agustus 2020 sampai dengan 31 Desember 2020 dengan teknik

Tabel 1. Hasil analisis bivariabel karakteristik dasar subjek kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk (skor NIHSS >5) dan kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk (skor NIHSS <5)

Variabel	Stroke tingkat keparahan buruk		Stroke tingkat keparahan tidak buruk		p	OR	95%CI
	n	%	n	%			
Umur (Rerata ± SD)	60,27±14,02		55,35±12,06		0,274		
Umur	≥65 tahun	5 71,4	2 28,6	0,112	4,50	0,73-27,58	
	<65 tahun	10 35,7	18 64,3				
Jenis Kelamin	Laki-laki	4 28,6	10 71,4	0,163	0,36	0,09-31,54	
	Perempuan	11 52,4	10 47,6				
Riw Hipertensi	Ya	12 38,7	19 61,3	0,292	0,21	0,02-2,26	
	Tidak	3 75,0	1 25,0				
Riw diabetes melitus	Ya	5 45,5	6 54,5	1,000	1,17	0,28-4,91	
	Tidak	10 41,7	14 58,3				
Riw Penyakit Jantung	Ya	5 35,7	9 64,3	0,486	0,61	0,02-2,45	
	Tidak	10 47,6	11 52,4				
Riw Hiper-kolesterolemia	Ya	8 40,0	12 60,0	0,693	0,76	0,19-2,95	
	Tidak	7 46,7	8 53,3				
Riw Merokok	Ya	1 20,0	4 80,0	0,365	0,29	0,03-2,87	
	Tidak	14 46,7	16 53,3				
TD Sistolik (Median)	147 (130-193)		153 (112-194)		0,211		
TD Diastolik (Rerata ± SD)	83,27±11,19		92,55±14,46		0,047*		
ASPECT	≥7	11 39,3	17 60,7	0,430	0,49	0,09-2,59	
	<7	4 57,1	3 42,9				
IMT (Rerata ± SD)	24,64±5,56		23,78±4,91		0,631		
NIHSS masuk (Median)	12 (5-28)		3 (0-4)		<0,001*		
MoCa-Ina masuk (Median)	5 (3-25)		20,5 (5-27)		0,019*		
Gula darah sewaktu (Median)	137 (90-336)		138,5 (75-398)		0,947		
Kolesterol total (Rerata ± SD)	198,80±63,35		186,50±53,44		0,538		
HDL (Rerata ± SD)	38,60±11,66		39,60±10,76		0,795		
LDL (Rerata ± SD)	135,47±59,11		131,85±46,27		0,840		
Trigliserida (Rerata ± SD)	144 (58-404)		150,5 (50-452)		0,920		
Albumin (Median)	3,9 (1,6-4,6)		3,9 (2,6-4,5)		0,641		
BUN (Median)	17,7 (10-196)		13,5 (1,8-115,8)		0,271		
Kreatinin (Median)	1,0 (0,6-8,6)		1,0 (0,6-8,9)		0,594		
Nitric Oxide (Median)	27,9 (14,0-109,2)		40,9 (12,3-124,8)		0,250		

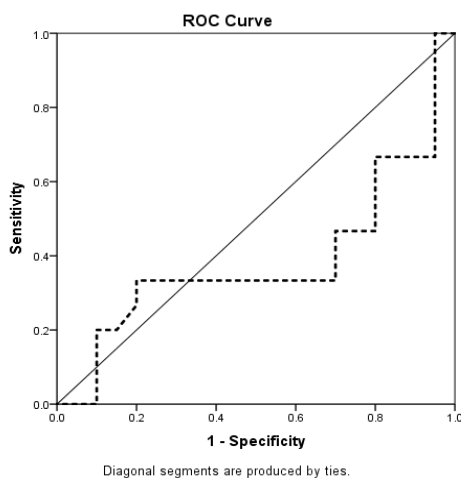
OR = Odds Ratio, CI = confidence interval, SD = standar deviasi, * $p < 0,05$

pengambilan sampel yaitu dengan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang sesuai dengan besar sampel yang ditentukan.

Besar sampel yang terkumpul dalam penelitian ini sebanyak 37 subjek, yang terdiri dari 17 subjek adalah pasien stroke iskemik akut dengan skor NIHSS ≥ 5 yang selanjutnya disebut sebagai kelompok stroke dengan tingkat keparahan buruk dan 20 pasien stroke iskemik akut dengan skor NIHSS < 5 yang selanjutnya disebut kelompok stroke dengan tingkat keparahan tidak buruk. Terdapat data NO yang ekstrem tinggi pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan buruk (skor NIHSS ≥ 5) yang terlihat dari garis antara kuartil 3 sampai nilai maksimum yang sangat lebar sebanyak 2 subjek, yaitu pada kadar NO 128 $\mu\text{Mol/L}$ dan 113,01 $\mu\text{Mol/L}$, dan selanjutnya kedua subjek tersebut dieksklusi, sehingga jumlah subjek yang akan dianalisis menjadi 35, yang terdiri dari 15 subjek dari kelompok stroke iskemik dengan tingkat keparahan buruk, dan 20 subjek dari kelompok stroke iskemik dengan tingkat keparahan tidak buruk.

Karakteristik umum subjek penelitian seperti demografi (umur dan jenis kelamin), tekanan darah (sistolik dan diastolik), kimia darah (BUN, kreatinin, kolesterol total, trigliserida, LDL, HDL, glukosa darah sewaktu, albumin, NO) dan riwayat faktor risiko (hipertensi, DM, penyakit jantung, hiperkolesterolemia dan merokok) pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada tabel 1.

Berdasarkan tabel 1, variabel karakteristik dasar yang secara statistik bermakna memiliki hubungan terhadap tingkat keparahan klinis yang buruk adalah nilai NIHSS saat masuk dan nilai MoCA-Ina saat masuk yaitu 12 (5-28) untuk NIHSS pada kelompok tingkat keparahan buruk dan 5 (3-25) pada kelompok tingkat keparahan tidak buruk dengan keduanya memiliki nilai $p < 0,005$.



Gambar 1. Kurva *receiver operating characteristic* (ROC) untuk mendapatkan nilai titik potong (*cut-off point*) kadar *Nitric oxide* (NO)

Gambar 1 menjelaskan tentang analisis dengan menggunakan kurva ROC (*receiver operating characteristic*), dan didapatkan nilai titik potong (*cut-off point*) kadar NO adalah $\leq 32,47 \mu\text{Mol/L}$. Penentuan nilai titik potong yaitu dengan menggunakan *youden index* dan didapatkan pada titik 32,47 sensitivitas 33,3% dan spesifisitas 30%. Rerata kadar NO pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk adalah 31,6 $\mu\text{Mol/L}$ dan nilai ini lebih rendah dari batas nilai titik potong yaitu 32,47 $\mu\text{Mol/L}$, sedangkan pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk rerata kadar NO adalah 40,9 $\mu\text{Mol/L}$, yang berarti lebih tinggi dari batas nilai titik potong yaitu 32,47 $\mu\text{Mol/L}$. Kemudian setelah ditemukan *cut-off point* kadar NO, maka dilakukan analisis bivariat mengenai pengaruh NO terhadap kelompok tingkat keparahan klinis pasien (tabel 2).

Tabel 2. Analisis bivariabel pengaruh NO terhadap tingkat keparahan klinis pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk (skor NIHSS > 5) dan kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk (skor NIHSS < 5) berdasarkan analisis dengan kurva ROC (*receiver operating characteristic*)

Kadar <i>nitric oxide</i> (NO)	NIHSS ≥ 5		NIHSS < 5		p	OR	95%CI
	n	%	n	%			
$\leq 32,47 \mu\text{Mol/L}$	10	62,5	6	37,5	0,031	4,67	1,11-19,65
$> 32,47 \mu\text{Mol/L}$	5	26,3	14	73,7			

Subjek dengan kadar NO $\leq 32,47$ lebih banyak mengalami perburukan tingkat keparahan klinis (skor NIHSS ≥ 5) yaitu sebesar 10 subjek (62,5%), dibandingkan subjek dengan NO $> 32,47$ yaitu 5 subjek (26,3%) dan secara statistik terdapat perbedaan yang bermakna dengan OR =4,67 (95%CI: 1,11-19,65; $p = 0,031$). Nilai OR sebesar 4,67 berarti bahwa subjek dengan kadar NO yang rendah berpeluang untuk mengalami perburukan tingkat keparahan klinis sebesar 4,67 dibandingkan subjek dengan kadar NO yang tinggi.

Tabel 3 memperlihatkan karakteristik pengaruh NO terhadap variabel lain seperti skor ASPECT, indeks massa tubuh, skor MoCA-Ina, riwayat faktor risiko (hipertensi, DM, hiperkolesterolemia, penyakit jantung, dan merokok) pada masing-masing kelompok. Pengaruh kadar NO terhadap tingkat keparahan klinis berdasarkan stratifikasi faktor klinis dan laboratoris terdiri dari, kejadian skor ASPECT < 7 , IMT ≥ 25 , MoCA-Ina < 26 , hipertensi (TD sistolik $\geq 140 \text{ mmHg}$, TD diastolik $\geq 90 \text{ mmHg}$), DM (gula darah sewaktu $\geq 200 \text{ mg/dl}$), kolesterol total $\geq 200 \text{ mg/dl}$, HDL $\leq 40 \text{ mg/dl}$, LDL $\geq 160 \text{ mg/dl}$, trigliserida $\geq 200 \text{ mg/dl}$, albumin $< 3,5 \text{ g/dl}$, insufisiensi ginjal (BUN $\geq 20 \text{ mg/dl}$, kreatinin $\geq 1,3 \text{ mg/dl}$).

Analisis stratifikasi di atas tujuannya adalah untuk mengetahui variabel-variabel yang menjadi faktor interaksi dan faktor pengganggu, di mana dikatakan faktor interaksi

Tabel 3. Hasil analisis bivariabel stratifikasi faktor klinis dan faktor laboratoris pada paparan NO terhadap tingkat keparahan klinis yaitu pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk (skor NIHSS ≥ 5) dan kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk (skor NIHSS < 5)

Variabel	NIHSS				OR	95%CI	OR-MH (OR crude)	p	95%CI	
	Buruk (NIHSS ≥ 5)		Tidak buruk (NIHSS < 5)							
	n	%	n	%						
ASPECT:	NO:									
>7	$\leq 32,47$	5	83,3	1	16,7	3,21	0,66-15,58	4,71 (4,67)	0,036*	1,10-20,00
	$> 32,47$	13	54,2	11	45,8					
<7	$\leq 32,47$	1	100,0	0	0,0	1,20	0,07-19,63			
	$> 32,47$	4	66,7	2	33,3					
IMT:	NO:									
<25	$\leq 32,47$	3	75,0	1	25,0	5,55	0,81-38,16	4,44 (4,67)	0,044*	1,04-18,99
	$> 32,47$	9	50,0	9	50,0					
≥ 25	$\leq 32,47$	3	100,0	0	0,0	3,33	0,36-30,71			
	$> 32,47$	8	66,7	4	33,3					
MoCA-Ina:	NO:									
<26	$\leq 32,47$	6	85,7	1	14,3	4,40	0,97-19,85	4,40 (4,67)	0,054	0,97-19,85
	$> 32,47$	16	61,5	10	38,5					
≥ 26	$\leq 32,47$	0	0,0	0	0,0	2,0	0,07-51,59			
	$> 32,47$	1	25,0	3	75,0					
TD Sistolik:	NO:									
≥ 140 mmHg	$\leq 32,47$	5	83,3	1	16,7	7,00	1,38-35,34	7,00 (4,67)	0,019*	1,38-35,34
	$> 32,47$	14	51,9	13	48,1					
<140 mmHg	$\leq 32,47$	1	100,0	0	0,0	0,50	0,01-12,89			
	$> 32,47$	3	100,0	0	0,0					
TD Diastolik:	NO:									
≥ 90 mmHg	$\leq 32,47$	1	100,0	0	0,0	4,00	0,25-63,95	4,90 (4,67)	0,038*	1,09-22,00
	$> 32,47$	5	45,5	6	54,5					
<90 mmHg	$\leq 32,47$	5	83,3	1	16,7	5,33	0,89-31,91			
	$> 32,47$	12	63,2	7	36,8					
GDS:	NO:									
≥ 200 mg/dl	$\leq 32,47$	2	100,0	0	0,0	6,00	0,35-101,56	4,76 (4,67)	0,035*	1,11-20,26
	$> 32,47$	3	33,3	6	66,7					
<200 mg/dl	$\leq 32,47$	4	80,0	1	20,0	4,37	0,80-23,69			
	$> 32,47$	14	66,7	7	33,3					
Kolesterol total:	NO:									
≥ 200 mg/dl	$\leq 32,47$	3	75,0	1	25,0	6,00	0,72-49,83	4,56 (4,67)	0,040*	1,07-19,40
	$> 32,47$	6	42,9	8	57,1					
<200 mg/dl	$\leq 32,47$	3	100,0	0	0,0	3,55	0,48-26,28			
	$> 32,47$	11	68,8	5	31,3					
HDL:	NO:									
≤ 40 mg/dl	$\leq 32,47$	2	100,0	0	0,0	3,00	0,44-20,15	4,75 (4,67)	0,040*	1,07-21,04
	$> 32,47$	11	55,0	9	45,0					
> 40 mg/dl	$\leq 32,47$	4	80,0	1	20,0	10,00	0,77			
	$> 32,47$	6	60,0	4	40,0					
LDL:	NO:									
≥ 160 mg/dl	$\leq 32,47$	3	75,0	1	25,0	15,00	0,66-339,54	4,11 (4,67)	0,054	0,97-17,31
	$> 32,47$	3	50,0	3	50,0					
<160 mg/dl	$\leq 32,47$	3	100,0	0	0,0	2,75	0,50-14,86			
	$> 32,47$	14	58,3	10	41,7					
Trigliserida:	NO:									
≥ 200 mg/dl	$\leq 32,47$	1	100,0	0	0,0	1,50	0,67-3,33	4,28 (4,67)	0,045*	1,03-17,79
	$> 32,47$	1	25,0	3	75,0					
<200 mg/dl	$\leq 32,47$	5	83,3	1	16,7	7,50	1,48-37,90			
	$> 32,47$	16	61,5	10	38,5					

Albumin:	NO:									
<3,5 g/dl	≤32,47	0	0,0	1	100,0	1,66	0,81-3,40	9,33 (4,67)	0,016*	1,50-57,86
	>32,47	4	66,7	2	33,3					
≥3,5 g/dl	≤32,47	6	100,0	0	0,0	8,00	1,27-50,04			
	>32,47	13	54,2	11	45,8					
BUN:	NO:									
≥20 mg/dl	≤32,47	0	0,0	0	0,0	1,66	0,07-37,72	5,34 (4,67)	0,035*	1,12-25,36
	>32,47	8	66,7	4	33,3					
<20 mg/dl	≤32,47	6	85,7	1	14,3	8,10	1,23-53,20			
	>32,47	9	50,0	9	50,0					
Kreatinin:	NO:									
≥1,3 mg/dl	≤32,47	1	100,0	0	0,0	0,88	0,06-12,88	4,57 (4,67)	0,060	0,93-22,29
	>32,47	8	72,7	3	27,3					
<1,3 mg/dl	≤32,47	5	83,3	1	16,7	8,00	1,21-52,69			
	>32,47	9	47,4	10	52,6					
Riw Hipertensi:	NO:									
Ya	≤32,47	5	83,3	1	16,7	6,50	1,27-33,03	6,93 (4,67)	0,019*	1,36-35,13
	>32,47	14	51,9	13	48,1					
Tidak	≤32,47	1	100,0	0	0,0	0,50	0,01-12,89			
	>32,47	3	100,0	0	0,0					
Riw DM:	NO:									
Ya	≤32,47	2	100,0	0	0,0	20,00	0,93-429,90	4,40 (4,67)	0,039*	1,07-17,97
	>32,47	4	40,0	6	60,0					
Tidak	≤32,47	4	80,0	1	20,0	2,70	0,50-14,37			
	>32,47	13	65,0	7	35,0					
Riw Hiperkolest:	NO:									
Ya	≤32,47	4	80,0	1	20,0	6,00	0,81-44,35	5,00 (4,67)	0,032*	1,14-21,81
	>32,47	7	43,8	9	56,3					
Tidak	≤32,47	2	100,0	0	0,0	4,00	0,44-35,78			
	>32,47	10	71,4	4	28,6					
Riw peny jantung:	NO:									
Ya	≤32,47	0	0,0	1	100,0	8,00	0,59-106,93	5,09 (4,67)	0,032*	1,15-22,47
	>32,47	8	53,3	7	46,7					
Tidak	≤32,47	6	100,0	0	0,0	4,00	0,59-25,02			
	>32,47	9	60,0	6	40,0					
Riw merokok:	NO:									
Ya	≤32,47	3	100,0	0	0,0	2,66	0,15-45,14	8,20 (4,67)	0,014*	1,54-43,58
	>32,47	2	66,7	1	33,3					
Tidak	≤32,47	3	75,0	1	25,0	7,80	1,47-41,21			
	>32,47	15	55,6	12	44,4					

* p < 0,05

adalah bila OR MH (*Odds Ratio Mantel Haenszel*) lebih besar dibandingkan dengan OR *crude*, sementara dikatakan faktor pengganggu adalah bila OR *crude* lebih besar dibandingkan OR MH. Pada tabel tersebut didapatkan variabel yang menjadi faktor interaksi adalah ASPECT, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, GDS, HDL, albumin, BUN, riwayat hipertensi, riwayat hiperkolesterolemia, riwayat penyakit jantung, dan riwayat merokok. Sementara untuk variabel yang menjadi faktor pengganggu adalah IMT, MocA-Ina, kolesterol total, LDL, trigliserida, kreatinin, dan riwayat DM.

Pada analisis bivariat, variabel yang memiliki nilai $p < 0,25$ dilanjutkan untuk menjadi variabel yang dianalisis

ke dalam analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik, yang tertuang dalam tabel 4.

Berdasarkan analisis multivariabel dengan mempertimbangkan penggabungan variabel-variabel tersebut, maka penurunan kadar *nitric oxide* (NO) secara bermakna dapat mempengaruhi interaksi terhadap perburukan tingkat keparahan klinis (skor NIHSS ≥ 5) dengan OR yang sangat tinggi, yaitu OR =111,074 (95%CI 1,012-12188,608; $p = 0,049$).

Demikian juga umur yang secara bermakna dapat mempengaruhi interaksi terhadap perburukan tingkat keparahan klinis (skor NIHSS ≥ 5) dengan OR yang sangat tinggi, yaitu dengan OR =40,332

Tabel 4. Multivariabel regresi logistik metode enter tentang pengaruh *nitric oxide* terhadap tingkat keparahan klinis pada pasien stroke iskemik akut dengan mempertimbangkan penggabungan beberapa kelompok variabel

Variabel	<i>p</i>	OR	95%CI
<i>Nitric oxyde</i> ($\leq 32,47$)	0,049*	111,074	1,012-12188,608
Umur (≥ 65 tahun)	0,041*	40,332	1,165-1395,828
Indeks Massa Tubuh (≥ 25)	0,088	0,073	0,004-1,477
Riwayat hipertensi	0,184	0,072	0,002-3,488
Riwayat hiperkolesterolemia	0,262	0,177	0,009-3,648
Riwayat Diabetes Melitus	0,781	0,703	0,058-8,480
Riwayat penyakit jantung	0,092	0,015	0,000-1,996
Riwayat merokok	0,093	0,006	0,000-2,333
<i>Constant</i>	0,086	54,818	

* $p < 0,05$

(95%CI 1,165-1395,828; $p = 0,041$). Sedangkan indeks massa tubuh (IMT), riwayat faktor risiko (hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes melitus (DM), penyakit jantung dan riwayat merokok secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$).

Pada penelitian ini dilaporkan bahwa umur secara bermakna dapat memengaruhi interaksi (efek modifikasi) terhadap perburukan tingkat keparahan klinis stroke iskemik akut dengan OR =40,332 (95%CI 1,165-1395,828; $p = 0,041$).

DISKUSI

Tekanan darah diastolik pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis buruk mempunyai rerata lebih rendah ($81,88 \pm 11,41$ mmHg) dibandingkan pada kelompok stroke dengan tingkat keparahan klinis tidak buruk ($92,55 \pm 14,46$ mmHg) dan perbedaan ini secara statistik bermakna ($p = 0,019$). Dalam suatu pedoman stroke, tekanan darah dipertahankan pada sistolik 220 mmHg dan diastolik 120 mmHg. Hal tersebut disesuaikan berdasarkan autoregulasi tekanan bahwa aliran darah otak secara langsung tergantung pada tekanan darah.¹²

Peran NO pada kondisi iskemik atau infark serebri sangat kompleks. NO memiliki peran ganda yang dapat memberikan efek protektif maupun efek neurotoksik pada sel. Hal tersebut tergantung pada enzim NOS apa yang berperan. NO yang dihasilkan oleh eNOS merupakan vasodilator poten untuk pembuluh darah sehingga dapat meningkatkan vasodilatasi pembuluh darah arteri. Selain itu, NO memiliki efek protektif lainnya, yaitu dengan menurunkan agregasi trombosit, mencegah adhesi leukosit, mengatur kontraktilitas, pengontrolan terhadap aliran darah, perfusi jaringan, trombogenesis, dan modulasi aktifitas neuronal.^{7,8} Oleh karena itu, penurunan kadar NO yang disintesis oleh eNOS pada stroke iskemik akut memiliki tingkat keparahan klinis yang buruk. tingkat keparahan klinis

yang dinilai adalah defisit neurologis menggunakan NIHSS sebagai suatu perangkat penilaian yang sistematis dalam mengukur defisit neurologis pada pasien stroke iskemik akut.¹³

Demikian juga umur yang secara bermakna dapat memengaruhi interaksi terhadap perburukan tingkat keparahan klinis (skor NIHSS ≥ 5) dengan *Odds Ratio* yang sangat tinggi, yaitu dengan OR =40,33 (95%CI: 1,17-1395,83; $p = 0,041$). Di sisi lain, indeks massa tubuh, riwayat faktor risiko (hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes melitus, penyakit jantung dan riwayat merokok) secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$).

Pada penelitian ini dilaporkan bahwa umur secara bermakna dapat memengaruhi interaksi (efek modifikasi) terhadap perburukan tingkat keparahan klinis stroke iskemik akut dengan OR =40,332 (95%CI: 1,165-1395,828; $p = 0,041$). Hasil ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa prediktor prognosis buruk jangka panjang dalam 1 tahun yang berperan adalah umur, penyakit jantung, polisitemia, hiperglikemia, hipertensi, suhu badan, faktor komplikasi seperti komplikasi jantung, infeksi, emboli paru, depresi, kejang, stroke ulang, multi infark dan demensia.¹⁴ Penelitian lain juga melaporkan bahwa usia memiliki korelasi dan efek yang signifikan terhadap tingkat keparahan fungsional stroke iskemik. Peningkatan usia menjadi prediktor buruknya luaran klinis stroke iskemik. Meskipun usia bukanlah prediktor independen dari tingkat keparahan fungsional, tetapi faktor usia memiliki hubungan dengan kejadian tingkat keparahan dini penyakit stroke iskemik. Usia menjadi prediktor paling kuat untuk perbaikan severitas fungsional. Penelitian lain juga melaporkan bahwa usia diatas 65 tahun memiliki dampak negatif yang signifikan pada saat keluar dari Rumah Sakit, dan juga pada *activity daily living* (ADL) serta fungsi perannya bila kembali bekerja. Disamping itu juga kemampuan kelangsungan hidup menurun pada setiap kelompok usia yang semakin meningkat.¹⁵

Penelitian ini tidak untuk menentukan mekanisme penurunan NO, dan penentuan hipotesisnya berdasarkan suatu asumsi dan membutuhkan banyak penelitian untuk konfirmasi. Sitokin berperan pada mekanisme aterogenesis dan plak ruptur, sehingga untuk penelitian selanjutnya perlu dipertimbangkan tentang ekspresi sitokin pada pasien stroke iskemik dengan perburukan tingkat keparahan klinis, untuk mengetahui perannya terhadap penurunan kadar NO. Selain itu penurunan kadar NO *in vivo* pada pasien stroke iskemik akut mungkin memberikan gambaran bahwa konsentrasi NO sistemik regulasinya berbeda dengan secara selular, dan hal tersebut berpotensi mendasari beberapa faktor yang belum teridentifikasi, termasuk masih terdapat kontroversi mengenai apakah NO berperan neuroprotektif atau neurotoksik pada proses iskemia otak.

SIMPULAN

Pada penelitian ini terbukti bahwa penurunan kadar NO secara bermakna berpengaruh terhadap perburukan tingkat keparahan klinis pada pasien stroke iskemik akut. Pada penelitian ini juga terbukti bahwa umur (≥ 65 tahun) secara bermakna mempunyai efek modifikasi terhadap perburukan tingkat keparahan klinis pada pasien stroke iskemik akut.

Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme yang mendasari efek penurunan kadar NO terhadap tingkat keparahan stroke iskemik akut. Pemeriksaan kadar NO sebaiknya dijadikan salah satu prosedur pemeriksaan rutin pada pasien stroke iskemik akut untuk memprediksi terjadinya perburukan tingkat keparahan yang dilakukan pada fase akut (kurang dari 5 hari).

Acknowledgement

Penulis berterima kasih kepada Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.S(K) dari Departemen Neurologi FK UGM atas bimbingan dan dukungan yang diberikan terhadap penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Recommendation on Stroke Prevention, Diagnosis and Therapy in Stroke. World Health Organization; 1998.
- Setyopranoto, I. Oedem Otak Pada Pasien Stroke Iskemik Akut. Yogyakarta: Badan penerbit FK-UGM; 2012.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk B, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2008. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2009.
- PERDOSSI. Guideline Stroke. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI); 2011.
- Mayeux R, Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: Baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992; 42(6):1185-1219.
- Castillo J, Rama R, Dávalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2000;31(4):852-857.
- Godínez-Rubí M, Rojas-Mayorquín AE, Ortuño-Sahagún D. Nitric oxide donors as neuroprotective agents after an ischemic stroke-related inflammatory reaction. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2013;2013: 297357.
- Džoljić E, Grabatinic I, Kostic V. Why is nitric oxide important for our brain? *Functional Neurology*. 2015;30(3):159-163.
- Nakamura T, Lipton SA. Redox regulation of mitochondrial fission, protein misfolding, synaptic damage, and neuronal cell death: potential implications for Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Apoptosis*. 2010;15(11):1354-1363.
- Su KH, Lin SJ, Wei J, Lee KI, Zhao JF, Shyue SK, et al. The essential role of transient receptor potential vanilloid 1 in simvastatin-induced activation of endothelial nitric oxide synthase and angiogenesis. *Acta Physiologica*. 2014;212(3):191-204.
- Patarroyo SX, Anderson C. Blood pressure lowering in acute phase of stroke: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2012;3(4):163-171.
- Boone M, Chillon JM, Garcia PY, Canaple S, Lamy C, Godefroy O, Bugnicourt J. NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2012;8:87.
- Vemmos K, George N, Paraskevi S, Anastasia, MV, Eleni K. Stroke aetiology and predictors of severitas in patients with heart failure and acute stroke: a 10-year follow-up study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(2):211-218.
- Macciocchi SN, Diamond PT, Alves WM, Mertz T. Ischemic stroke: Relation of age, lesion location, and initial neurologic deficit to functional severitas. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;79(10):1255-1257.