

Andri Hidayat | Nelly Sari
Dewi Kurniawati | Novita

Editor: Ferry Sandra



Stroke *dan* Demensia

Koneksi Vaskular, Mekanisme Biologis,
dan Penanganan Klinis



The Prodia Education and Research Institute

Andri Hidayat | Nelly Sari
Dewi Kurniawati | Novita

Editor: Ferry Sandra

Stroke *dan* Demensia

Koneksi Vaskular, Mekanisme Biologis,
dan Penanganan Klinis



The Prodia Education and Research Institute

STROKE DAN DEMENSIA

Koneksi Vaskular, Mekanisme Biologis, dan
Penanganan Klinis

Ditulis Oleh:

Andri Hidayat

Nelly Sari

Dewi Kurniawati

Novita

Diterbitkan Oleh:

The Prodia Education and Research Institute

Prodia Tower, Lt 9Jl. Kramat Raya No.150, Jakarta Pusat

<https://prodia.institute/>



Anggota Ikatan Penerbit Indonesia (IKAPI)

No. 661/DKI/2025



Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang mengutip atau memperbanyak baik sebagian ataupun keseluruhan isi buku dengan cara apa pun tanpa izin tertulis dari penerbit.

Cetakan I, Mei 2026

Editor: Ferry Sandra

Perancang sampul: Syuhada Creative

Penata letak: Syuhada Creative

ISBN: 978-634-05-1283-0

viii + 218 hlm; 15,5x23 cm.

©Mei 2026

Prakata

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan buku berjudul *Stroke dan Demensia (Koneksi Vaskular, Mekanisme Biologis dan Penanganan Klinis)*. Stroke dan demensia merupakan dua tantangan kesehatan global yang saling berkaitan, meskipun sering dipahami secara terpisah. Gangguan vaskular pada otak tidak hanya berdampak pada fungsi motorik, tetapi juga berperan dalam penurunan fungsi kognitif jangka panjang. Buku ini disusun untuk menjelaskan bagaimana gangguan sirkulasi otak dapat memicu kerusakan sel yang berujung pada demensia. Pembahasan dimulai dari dasar fisiologis dan metabolisme otak, kemudian dilanjutkan dengan patofisiologi stroke iskemik dan hemoragik. Materi mencakup aspek klinis dan biomolekuler, termasuk mekanisme kaskade iskemik, stres oksidatif, serta regulasi epigenetik RNA (m6A). Selain sisi patologis, buku ini juga membahas neuroplastisitas dan strategi pencegahan agar pembaca memahami bahwa meskipun stroke bersifat destruktif, peluang pemulihan dan pencegahan tetap ada jika ditangani dengan tepat. Penulis menyadari buku ini masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran sangat diharapkan untuk perbaikan di masa mendatang. Ucapan



terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan naskah ini. Semoga buku ini bermanfaat, memperluas wawasan, dan menjadi referensi dalam memahami serta menanggulangi dampak stroke dan demensia.

Daftar Isi

- iii Prakata
- v Daftar Isi

BAB I

- 1 KOMPLIKASI MEDIS SISTEMIK DAN KUALITAS HIDUP
- 2 Hubungan Dua Arah Sleep Apnea dan Stroke
- 4 Epilepsi
- 6 Inkontinensia dan Masalah Seksualitas

BAB II

- 9 FONDASI PENYAKIT VASKULAR OTAK
- 10 Anatomi dan Fisiologi Sistem Saraf Pusat
- 22 Definisi dan Klasifikasi Stroke
- 33 Beban Global dan Epidemiologi Stroke



BAB III

39 MEKANISME KERUSAKAN SELULER DAN MOLEKULER

- 40 Kaskade Iskemik dan Kematian Sel
- 50 Peran Inflamasi dan Sistem Imun dalam Kerusakan Otak
- 59 Peran Modifikasi RNA (m6A)

BAB IV

65 FAKTOR RISIKO DAN PEMICU

- 66 Determinan Biologis
- 71 Sindrom Metabolik
- 79 Psikosomatik Stroke

BAB V

85 DETEKSI DINI DAN DIAGNOSIS

- 86 Pengenalan Gejala Klinis
- 91 Pencitraan Otak (*Neuroimaging*)
- 98 Biomarker Darah

BAB VI

105 MANAJEMEN AKUT (SAAT SERANGAN TERJADI)

- 106 Periode Emas (*Golden Hour*)
- 112 Trombektomi Mekanis dan Intervensi Bedah
- 118 Perawatan di Unit Stroke (*Stroke Unit Care*)

BAB VII

123 STROKE MENUJU DEMENSIA SERTA DAMPAK KOGNITIF DAN PERUBAHAN PERILAKU

- 124 Disfungsi Eksekutif
- 129 Konsep *Vascular Cognitive Impairment (VCI)*
- 139 Demensia Vaskular vs Alzheimer
- 146 Mengukur Risiko Demensia Pasca-Serangan Stroke
- 151 Neuropsikiatri *Pascastroke*
- 155 Sindrom Pseudobulbar

BAB VIII

159 REHABILITASI DAN PEMULIHAN JANGKA PANJANG

- 160 Neuroplastisitas
- 163 Terapi Fisik, Okupasi, dan Wicara
- 165 Peran Keluarga dan *Caregiver* dalam Proses Pemulihan

BAB IX

169 MENCEGAH SERANGAN ULANG

- 170 Manajemen Faktor Risiko Vaskular Agresif
- 172 Modifikasi Diet dan Nutrisi Otak
- 174 Aktivitas Fisik dan Stimulasi Kognitif

BAB X

177 GUT-BRAIN AXIS

- 178 Anatomi Poros Usus-Otak
- 180 Disbiosis Usus
- 181 Potensi Psikobiotik

BAB XI

185 FUTURE DIRECTIONS

- 185 Terapi Berbasis Gen dan Molekuler
- 188 Sel Punca (*Stem Cell*) dan Neuroproteksi
- 190 Precision Medicine
- 192 Pemanfaatan Teknologi Pascastroke

- 197 Daftar Pustaka
- 213 Profil Penulis
- 217 Profil Editor



BAB I

KOMPLIKASI MEDIS SISTEMIK DAN KUALITAS HIDUP

Bab ini membahas berbagai komplikasi medis yang sering muncul setelah seseorang mengalami stroke. Tidak hanya kerusakan pada otak, stroke juga dapat memengaruhi sistem tubuh lain yang berperan besar dalam menentukan kualitas hidup penyintas. Ada beberapa hal penting yang perlu diperhatikan. Pertama, hubungan dua arah antara gangguan tidur dan stroke. Stroke dapat menimbulkan masalah tidur, sementara gangguan tidur sendiri bisa memperburuk kondisi pasien. Kedua, munculnya epilepsi sebagai komplikasi jangka panjang. Epilepsi ditandai oleh kejang berulang akibat aktivitas listrik yang tidak normal di otak. Ketiga, gangguan eliminasi, yaitu kesulitan dalam buang air kecil maupun buang air besar (defekasi), serta gangguan fungsi seksual. Aspek terakhir ini sering kali

terabaikan, padahal memiliki dampak besar terhadap kemandirian, rasa percaya diri, martabat, dan kesejahteraan pasien.

Hubungan Dua Arah Sleep Apnea dan Stroke

Gangguan tidur yang dikenal sebagai *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) sering dianggap remeh, hanya dipandang sebagai masalah mendengkur atau rasa lelah yang tidak kunjung hilang. Padahal, dalam bidang kesehatan saraf dan pembuluh darah, OSA memiliki hubungan yang sangat erat dengan penyakit stroke. Hubungan ini bersifat timbal balik. OSA dapat meningkatkan risiko seseorang mengalami stroke, sementara stroke itu sendiri bisa memperburuk atau bahkan memunculkan OSA pada orang yang sebelumnya tidak mengalaminya. OSA terjadi ketika saluran napas bagian atas mengalami penyumbatan berulang selama tidur. Akibatnya, pernapasan berhenti sesaat dan tubuh kekurangan oksigen. Kondisi ini bukan hanya mengganggu kualitas tidur, tetapi juga menimbulkan tekanan besar pada sistem pembuluh darah dan otak. Jika tidak ditangani, OSA dapat menimbulkan lingkaran masalah yang berbahaya. Risiko stroke akan meningkat, dan setelah stroke, gangguan tidur ini bisa semakin parah. Memahami hubungan timbal balik ini sangat penting. OSA merupakan salah satu faktor risiko stroke yang paling sering ditemui. Sayangnya, banyak kasus OSA yang tidak terdeteksi atau tidak ditangani dengan baik dalam praktik sehari-hari. Akibatnya, pasien kehilangan kesempatan untuk mencegah komplikasi serius yang sebenarnya bisa dihindari dengan diagnosis dan terapi yang tepat (Dharmakulaseelan & Boulos, 2024).

Cara (OSA) merusak pembuluh darah otak melibatkan proses biologis yang cukup rumit. OSA ditandai dengan henti napas sesaat (*apnea*) atau napas yang sangat dangkal (*hipopnea*) yang berulang ketika seseorang tidur. Hal ini terjadi karena saluran napas bagian atas menyempit atau tertutup. Setiap kali napas terhenti, kadar oksigen dalam darah turun (disebut *hipoksia intermiten*) dan kadar karbon dioksida naik (disebut *hiperkapnia*).

Kekurangan oksigen yang berulang ini membuat tubuh mengalami stres oksidatif, yaitu kondisi ketika sel-sel tubuh rusak akibat kelebihan radikal bebas. Selain itu, pembuluh darah mengalami peradangan yang berlangsung lama. Pada saat yang sama, tubuh berusaha keras untuk bernapas melawan saluran napas yang mengalami *obstruksi*. Usaha ini mengubah tekanan di dalam rongga dada dan akhirnya mengganggu fungsi jantung.

Yang lebih berbahaya, setiap kali penderita OSA terbangun sebentar untuk kembali bernapas, sistem saraf simpatis (bagian saraf yang mengatur respons “siaga” tubuh) menjadi sangat aktif. Akibatnya, tekanan darah melonjak tiba-tiba dan irama jantung menjadi tidak teratur. Lonjakan tekanan darah dan irama jantung yang kacau ini bisa terjadi ratusan kali dalam satu malam. Fluktuasi yang berulang tersebut merusak lapisan pelindung pembuluh darah yang disebut endotel. Kerusakan endotel mempercepat terbentuknya aterosklerosis, yaitu penumpukan plak lemak di dinding pembuluh darah, serta meningkatkan kemungkinan terbentuknya gumpalan darah. Inilah sebabnya OSA dianggap sebagai faktor risiko yang kuat dan berdiri sendiri untuk berbagai jenis stroke, termasuk stroke iskemik (karena sumbatan pembuluh darah), stroke kardioemboli yang berkaitan dengan gangguan irama jantung seperti fibrilasi atrium, serta penyakit pembuluh darah kecil di otak (Dharmakulaseelan & Boulos, 2024).

Stroke tidak hanya merusak jaringan otak, tetapi juga dapat memengaruhi mekanisme pernapasan saat tidur. Pada pasien yang baru saja mengalami stroke, gangguan tidur berupa (OSA) ditemukan dengan angka yang sangat tinggi, diperkirakan antara 50-70% pada fase akut. Hal ini terjadi karena stroke dapat melemahkan otot-otot di sekitar tenggorokan, lidah, dan langit-langit mulut. Otot yang lemah membuat saluran napas bagian atas lebih mudah tertutup, terutama ketika pasien tidur dalam posisi telentang. Selain itu, jika stroke mengenai batang otak atau bagian tertentu dari otak besar (hemisfer), pusat regulasi pernafasan di otak dapat terganggu. Akibatnya, pola pernapasan menjadi tidak stabil, misalnya

muncul pernapasan *Cheyne-Stokes* yang ditandai dengan napas yang naik turun secara bergelombang.

Keberadaan OSA setelah stroke sangat berpengaruh terhadap perjalanan penyakit. Pasien stroke yang juga mengalami OSA biasanya datang ke rumah sakit dengan gangguan saraf yang lebih berat, membutuhkan masa rawat inap lebih lama, dan pemulihan fungsi tubuh berjalan lebih lambat. Kekurangan oksigen yang berulang setiap malam menghambat proses *neuroplastisitas*, yaitu kemampuan otak untuk membentuk jalur baru dalam rangka pemulihan. Selain itu, fungsi kognitif pasien juga semakin menurun. Terapi dengan *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), yaitu alat yang memberikan tekanan udara positif agar saluran napas tetap terbuka saat tidur, terbukti membantu memperbaiki pemulihan saraf dan fungsi kognitif. CPAP juga menurunkan risiko stroke berulang. Namun, tantangan terbesar adalah kepatuhan pasien dalam menggunakan terapi ini secara rutin (Dharmakulaseelan & Boulos, 2024).

Epilepsi

Selain gangguan tidur, komplikasi lain yang sering muncul setelah stroke dan sangat memengaruhi kualitas hidup pasien adalah epilepsi *pascastroke* (*Post-Stroke Epilepsy*). Stroke merupakan salah satu penyebab paling umum epilepsi pada orang dewasa, terutama pada kelompok lanjut usia. Kejang yang muncul setelah stroke bukan hanya menakutkan bagi pasien dan keluarga, tetapi juga dapat memperburuk kondisi otak yang sedang berusaha pulih. Saat kejang terjadi, kebutuhan energi dan metabolisme otak meningkat tajam, sehingga jaringan otak yang sudah lemah menjadi semakin terbebani. Secara klinis, kejang *pascastroke* dibagi menjadi dua jenis berdasarkan waktu kemunculannya. Pertama, kejang awitan dini (*early seizure*) yang terjadi dalam tujuh hari setelah stroke, atau hingga dua minggu menurut beberapa definisi. Kedua, kejang awitan lambat (*late seizure*) yang muncul setelah periode tersebut (Affandi et al.2020)

Mekanisme terjadinya kejang setelah stroke berbeda antara fase awal dan fase lanjut. Pada fase awal, kejang biasanya muncul karena gangguan biokimia akut di sekitar area otak yang rusak (infark). Gangguan ini meliputi ketidakseimbangan ion pada sel saraf, pelepasan zat kimia otak yang bersifat merangsang (*neurotransmitter eksitatori* seperti glutamat) secara berlebihan, serta kerusakan pada sawar darah otak, yaitu lapisan pelindung yang memisahkan aliran darah dari jaringan otak. Kejang dini umumnya bersifat sementara dan tidak selalu berkembang menjadi epilepsi kronis. Sebaliknya, kejang yang muncul pada fase lanjut biasanya disebabkan oleh perubahan struktural permanen pada jaringan otak. Misalnya, terbentuk jaringan parut yang disebut *gliosis* atau adanya sisa darah yang mengendap dalam bentuk *hemosiderin*. Kedua perubahan ini dapat mengiritasi sel saraf dan menciptakan jalur listrik abnormal di otak. Jalur abnormal tersebut membuat otak lebih menghasilkan aktivitas listrik berlebih secara spontan, yang menjadi dasar terbentuknya epilepsi kronis (Affandi et al.2020).

Sebuah penelitian retrospektif di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung terhadap 1.725 pasien stroke memberikan gambaran penting mengenai faktor risiko epilepsi *pasca*stroke di Indonesia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa lokasi area otak yang terkena stroke berperan besar dalam menentukan risiko kejang. Stroke yang melibatkan korteks serebri, yaitu lapisan luar otak yang berfungsi sebagai pusat utama aktivitas saraf, memiliki risiko kejang jauh lebih tinggi, mencapai 52,6 %. Sebaliknya, stroke yang hanya terjadi di bagian dalam otak (subkortikal) menunjukkan risiko yang lebih rendah. Hal ini dapat dimengerti karena korteks merupakan bagian otak yang paling aktif dalam mengolah sinyal dan paling mudah terganggu bila terjadi iritasi.

Jenis stroke juga memengaruhi risiko kejang. Pasien dengan stroke hemoragik, yaitu stroke akibat perdarahan, memiliki kemungkinan lebih besar mengalami kejang dibandingkan pasien dengan stroke iskemik yang disebabkan oleh sumbatan pembuluh darah. Darah yang keluar dari pembuluh darah membawa zat besi dan sisa pemecahan hemoglobin. Kedua zat ini dapat mengiritasi sel-sel saraf di korteks sehingga memicu

terjadinya kejang (Affandi et al.2020). Tingkat keparahan stroke pada saat pertama kali terjadi, yang biasanya diukur dengan skor NIHSS *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS), ternyata berhubungan langsung dengan risiko munculnya epilepsi.

Pasien dengan skor NIHSS tinggi, artinya mengalami gangguan saraf yang berat, cenderung memiliki kerusakan jaringan otak yang lebih luas. Kerusakan yang meluas ini meningkatkan kemungkinan terbentuknya area otak yang mudah memicu kejang, disebut fokus epileptogenik. Usia juga menjadi faktor penting. Pasien lanjut usia, terutama di atas 60 tahun, lebih rentan mengalami epilepsi setelah stroke. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh menurunnya ambang kejang pada otak yang menua, ditambah adanya penyakit lain yang sering menyertai usia lanjut. Memahami faktor-faktor risiko ini sangat penting bagi dokter. Dengan mengetahui siapa saja yang berisiko tinggi, tenaga medis dapat memberikan edukasi yang tepat dan melakukan pemantauan lebih ketat. Deteksi dini dan pemberian obat epilepsi yang sesuai dapat mencegah kejang berulang. Kejang berulang bukan hanya berbahaya, tetapi juga bisa semakin merusak otak dan menghambat proses rehabilitasi pasien (Affandi et al.2020).

Inkontinensia dan Masalah Seksualitas

Pemulihan setelah stroke tidak hanya berfokus pada kemampuan berjalan atau berbicara, tetapi juga menyangkut kualitas hidup secara menyeluruh, termasuk fungsi seksual. Masalah seksualitas sering kali menjadi komplikasi yang diabaikan dan jarang dibicarakan secara terbuka dalam ruang praktik medis. Padahal, gangguan fungsi seksual dapat menimbulkan dampak psikologis yang besar, memengaruhi rasa percaya diri pasien dan keharmonisan hubungan dengan pasangan. Penelitian di rumah sakit rujukan menunjukkan bahwa disfungsi seksual dialami oleh setidaknya 50% pasien yang berhasil selamat dari serangan stroke. Angka ini berarti lebih dari 50 % pasien menghadapi masalah yang sebenarnya sangat penting untuk kualitas hidup mereka (Montalvan et al., 2021).

Penurunan fungsi seksual setelah stroke bukanlah masalah yang berdiri sendiri, melainkan hasil dari kombinasi gangguan fisik, emosional, dan psikologis. Secara fisik, kelemahan otot memang dapat menyulitkan aktivitas seksual. Namun, penelitian menunjukkan bahwa hambatan terbesar justru berasal dari faktor psikologis. Salah satu hal yang paling membatasi aktivitas seksual pasien adalah rasa takut yang sangat kuat akan terjadinya stroke ulang. Banyak pasien dan pasangan memiliki persepsi yang keliru bahwa peningkatan denyut jantung dan tekanan darah selama aktivitas seksual bisa memicu pecahnya pembuluh darah baru di otak. Ketakutan antisipatif yang berlebihan ini akhirnya mematikan gairah, menurunkan frekuensi hubungan, dan merusak fungsi seksual secara keseluruhan (Montalvan et al., 2021).

Penurunan fungsi seksual setelah stroke bukan hanya dipengaruhi oleh ketakutan akan serangan ulang, tetapi juga oleh kondisi depresi yang sangat sering terjadi *pascastroke*. Depresi membuat minat terhadap berbagai aktivitas menyenangkan menurun, termasuk dorongan seksual. Hilangnya gairah ini sering kali diperburuk oleh komunikasi yang kurang baik antara pasien dan pasangannya. Banyak pasien merasa malu untuk membicarakan kebutuhan, kekhawatiran, atau perubahan yang mereka alami terkait seksualitas. Padahal, penelitian menunjukkan bahwa komunikasi yang terbuka mengenai seksualitas serta keberadaan pasangan yang mendukung dan stabil merupakan faktor penting yang dapat membantu pasien beradaptasi dengan kondisi fisik mereka yang baru (Montalvan et al., 2021).

Tantangan besar dalam mengatasi masalah seksual pascastroke justru sering datang dari pihak tenaga medis. Gangguan fungsi seksual jarang sekali dievaluasi atau ditangani secara sistematis oleh dokter yang merawat pasien stroke. Penelitian menunjukkan bahwa banyak dokter merasa terhambat untuk membicarakan masalah ini di ruang rawat. Hambatan tersebut antara lain rasa tidak nyaman, anggapan bahwa masalah seksual bukan prioritas dibandingkan keselamatan fisik pasien, serta ketiadaan pedoman klinis yang jelas untuk memberikan konseling. Akibatnya,

sebagian besar pasien pulang ke rumah tanpa mendapatkan informasi mengenai kapan mereka aman untuk kembali melakukan aktivitas seksual. Kurangnya inisiatif dari tenaga medis untuk memulai percakapan ini membuat pasien merasa bahwa masalah mereka tabu untuk dibahas. Oleh karena itu, dokter dan tim rehabilitasi perlu lebih proaktif menanyakan keluhan terkait seksualitas dan memberikan edukasi yang memadai. Pasien harus diyakinkan mengenai batas aman aktivitas fisik mereka. Dengan begitu, ketakutan yang tidak berdasar dapat dihilangkan, dan kualitas hidup serta keintiman pasien dapat dipulihkan secara optimal (Montalvan et al., 2021).



BAB II

FONDASI PENYAKIT VASKULAR OTAK

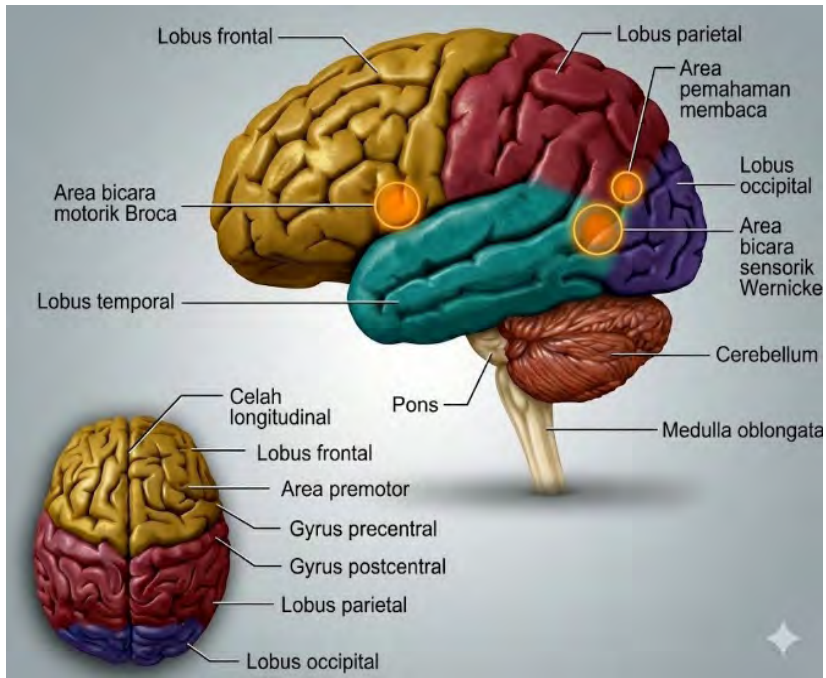
Otak sebagai pusat kendali tubuh manusia bergantung sepenuhnya pada sistem pendukung yang kompleks, bekerja terus-menerus, dan sangat rentan terhadap gangguan. Untuk memahami bagaimana sistem ini menjaga kehidupan dan fungsi otak, perlu dijelaskan prinsip-prinsip dasar yang mengatur pasokan energi, aliran darah, serta mekanisme perlindungan saraf. Bagian berikut akan membahas enam konsep utama yang saling berkaitan. Pertama, dinamika metabolisme otak yang tinggi dan mekanisme pengaturan otomatis (*serebral*) yang menjamin kestabilan suplai energi. Kedua, arsitektur sistem arteri karotis dan vertebrobasilar yang menjadi jalur utama pasokan darah ke otak. Ketiga, peran hemodinamik *Sirkulus Willis* sebagai jaringan pengaman sirkulasi. Keempat, karakteristik sawar darah otak (*Blood-Brain Barrier*) yang berfungsi sebagai pelindung kimiawi. Kelima, integrasi unit neurovaskular yang

menunjukkan kerja sama antara sel saraf dan pembuluh darah. Terakhir, patofisiologi hipoksia yang menjelaskan bagaimana kekurangan oksigen dapat merusak fungsi otak

Anatomi dan Fisiologi Sistem Saraf Pusat

1. Dinamika Metabolisme dan Otoresulasi Serebral

Otak manusia adalah organ yang paling rumit sekaligus menakutkan dalam tubuh kita. Walaupun ukurannya relatif kecil, hanya sekitar 2% dari berat badan orang dewasa dengan bobot rata-rata 1,3 hingga 1,4 kilogram, otak berperan sebagai pusat kendali seluruh aktivitas tubuh, baik yang bersifat fisik maupun mental. Yang membuat otak istimewa adalah kebutuhan energinya yang sangat besar dibandingkan ukurannya. Dalam keadaan normal, otak menggunakan sekitar 20% dari seluruh oksigen yang kita hirup dan sekitar 25% dari *glukosa* (zat gula sederhana yang menjadi sumber energi utama tubuh) yang beredar dalam darah. Menariknya, kebutuhan ini tetap tinggi meskipun tubuh sedang beristirahat total. Artinya, otak selalu berada dalam kondisi “boros energi” atau bermetabolisme tinggi. Berbeda dengan organ lain yang bisa menurunkan aktivitasnya ketika tidak digunakan, otak tidak pernah benar-benar berhenti bekerja. Ia terus aktif, menjaga fungsi tubuh sekaligus memungkinkan kita berpikir, merasakan, dan berinteraksi dengan dunia.



Gambar 2.1 (Anatomi Lobus Otak Manusia)

Tingginya kebutuhan energi otak terutama disebabkan oleh aktivitas sel saraf atau *neuron* yang tidak pernah berhenti. Berbeda dengan sel otot yang bisa beristirahat, atau sel hati yang memiliki cadangan energi dalam bentuk *glikogen* (zat penyimpan energi), *neuron* tidak memiliki sistem penyimpanan energi yang berarti. Sebagian besar energi otak, diperkirakan mencapai 60–70% dari total *Adenosine Triphosphate* (*ATP*, molekul yang menjadi “mata uang energi” sel), digunakan untuk menggerakkan pompa ion yang disebut *Natrium-Kalium ATPase* (*Na⁺/K⁺-ATPase*). Enzim ini bekerja untuk mengembalikan keseimbangan ion setelah *neuron* mengirimkan sinyal listrik. Agar sinyal bisa terus dikirim, *neuron* harus menjaga perbedaan muatan listrik di membrannya, yang disebut potensial membran. Proses ini membutuhkan pasokan *ATP* secara konstan. Karena itu, otak sangat bergantung pada suplai oksigen dan *glukosa*. Ketergantungan mutlak ini membuat jaringan otak sangat rentan terhadap gangguan aliran

darah atau *ischemia* (kondisi ketika aliran darah ke otak terhenti). Jika suplai *glukosa* berhenti hanya dalam beberapa menit, cadangan energi *neuron* bisa habis sepenuhnya.

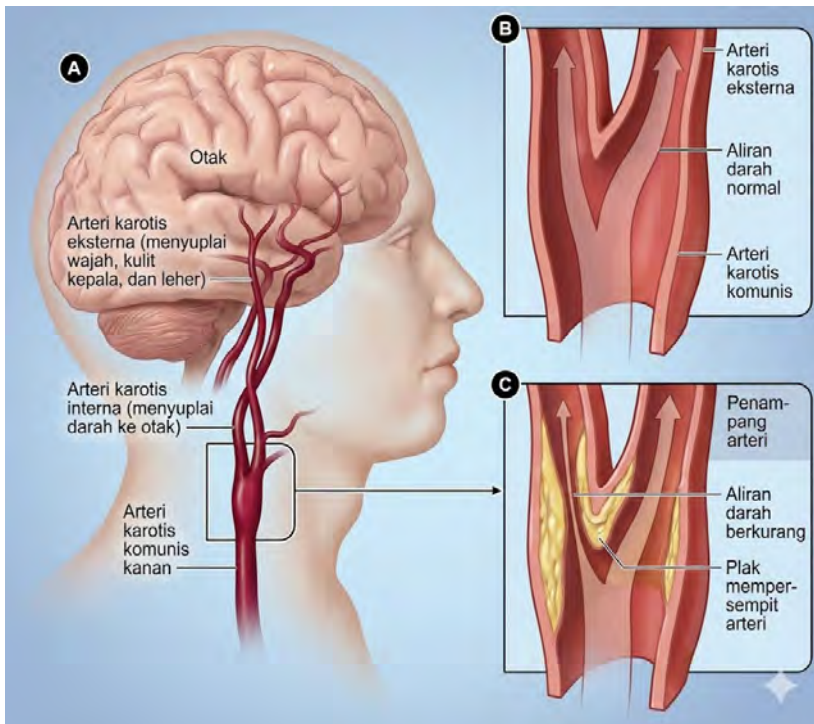
Untuk menjaga pasokan energi otak tetap stabil meskipun kondisi tubuh berubah, otak memiliki sistem pertahanan alami yang sangat canggih. Mekanisme ini disebut Otoregulasi Serebral (*cerebral autoregulation*). Otoregulasi Serebral adalah mekanisme fisiologis yang menjaga aliran darah otak (*Cerebral Blood Flow/CBF*) tetap stabil meskipun terjadi perubahan tekanan arteri sistemik atau tekanan perfusi. Karena otak memiliki kebutuhan metabolisme yang tinggi tetapi kapasitas penyimpanan energi yang terbatas, pasokan oksigen dan nutrisi yang berkelanjutan melalui aliran darah menjadi sangat penting untuk mempertahankan fungsi saraf. Mekanisme ini memastikan jaringan otak tetap memperoleh dukungan metabolik yang konsisten tanpa terpengaruh langsung oleh fluktuasi aktivitas fisik maupun perubahan hemodinamik sehari-hari (Dlamini, 2023; Vu et al., 2024).

Secara fungsional, sistem pertahanan ini bekerja melalui penyesuaian diameter pembuluh darah otak. Pembuluh darah akan melebar (*vasodilatasi*) ketika tekanan darah menurun dan menyempit (*vasokonstriksi*) saat tekanan darah meningkat. Proses ini dikendalikan oleh interaksi kompleks antara respons otot polos pembuluh darah, faktor metabolik, serta pengaruh saraf untuk menjaga resistensi vaskular yang sesuai. Namun, kemampuan adaptasi ini memiliki batas operasional yang disebut *rentang otoregulasi*, yang umumnya efektif pada kisaran *mean arterial pressure (MAP)* antara 50 hingga 150 mmHg. Jika tekanan darah berada di luar batas tersebut, otak kehilangan kendali mandiri atas aliran darahnya, sehingga risiko *iskemia* atau *edema serebral* meningkat secara signifikan (Hill & Gwinnutt, 2007; Vu et al., 2024).

Dalam konteks penyakit vaskular seperti *stroke*, mekanisme otoregulasi sering kali terganggu atau bahkan hilang sepenuhnya (*dysautoregulation*). Kerusakan sistem ini membuat aliran darah otak

sangat rentan terhadap perubahan tekanan darah sistemik, sehingga penurunan tekanan yang kecil sekalipun dapat memperburuk kerusakan jaringan. Selain itu, kegagalan otonoregulasi yang bersifat kronis berkontribusi pada patofisiologi penurunan fungsi kognitif yang dapat mengarah pada *demensia*, karena otak kehilangan perlindungan terhadap fluktuasi tekanan yang merusak. Oleh karena itu, pemantauan dan pemahaman status otonoregulasi menjadi aspek penting dalam penanganan klinis untuk mencegah cedera otak sekunder serta mendukung pemulihan jangka panjang (Vu et al., 2024).

2. Arteri Karotis dan Vertebrobasilar



Gambar 2.2 (Sistem Karotis dan Vertebrobasilar)

Suplai darah ke otak dijamin oleh dua sistem arteri utama yang terpisah tetapi saling berhubungan. Sistem yang berada di bagian depan disebut *sirkulasi anterior*, sedangkan yang berada di bagian belakang disebut *sirkulasi posterior*. Memahami pembagian wilayah

kerja kedua sistem ini sangat penting dalam ilmu saraf klinis, karena lokasi sumbatan pada salah satu arteri akan menentukan jenis gangguan saraf atau sindrom *stroke* yang dialami pasien.

Sirkulasi anterior dipasok oleh *arteri karotis interna*, yaitu pembuluh darah besar yang membawa sekitar 80% suplai darah ke belahan otak. Setelah masuk ke rongga tengkorak melalui *kanal karotis* dan melewati *sinus kavernosus*, yaitu ruang berisi darah di dasar otak, *arteri karotis interna* memberikan cabang penting seperti *arteri oftalmika* yang menuju ke mata. Dari sana, *arteri karotis interna* bercabang menjadi *arteri serebri anterior* dan *arteri serebri media*. *Sirkulasi anterior* bertanggung jawab untuk memasok darah ke *lobus frontal*, *lobus parietal*, dan sebagian besar *lobus temporal*. Bagian otak ini mengatur fungsi-fungsi penting manusia, termasuk gerakan tubuh atau fungsi *motorik*, kemampuan merasakan rangsangan atau fungsi *sensorik*, bicara dan bahasa, serta fungsi eksekutif seperti perencanaan dan pengambilan keputusan (Yang et al., 2005).

Secara lebih rinci, *arteri serebri anterior (ACA)* memasok darah ke bagian tengah otak, terutama area yang mengatur gerakan kaki dan kontrol kandung kemih. Karena itu, jika terjadi sumbatan di wilayah ini, kelumpuhan biasanya lebih dominan pada kaki dibandingkan tangan. Sementara itu, *arteri serebri media (MCA)* memasok darah ke bagian samping otak. Area ini berperan penting dalam mengendalikan wajah, tangan, serta pusat bahasa yang dikenal sebagai *Area Broca* dan *Area Wernicke* pada belahan otak yang dominan. Gangguan pada sistem *karotis*, khususnya di *MCA*, sering muncul dalam bentuk kelumpuhan separuh tubuh atau *hemiparesis*. Kondisi ini biasanya lebih jelas terlihat pada wajah dan lengan. Selain itu, pasien juga sering mengalami gangguan bicara yang disebut *afasia*, yaitu kesulitan dalam berbicara atau memahami bahasa, yang tampak nyata dalam pemeriksaan klinis.

Sistem sirkulasi belakang otak yang disebut *sistem vertebrobasilar* menyuplai sekitar 20% darah ke otak. Walaupun jumlahnya lebih

sedikit dibandingkan sistem depan, wilayah yang dilayani oleh sistem ini sangat penting karena mengatur fungsi-fungsi kehidupan yang tidak bisa digantikan. Darah dialirkan melalui sepasang *arteri vertebralis* yang berjalan di sepanjang tulang belakang leher, masuk ke rongga kepala melalui *foramen magnum*, yaitu lubang besar di dasar tengkorak tempat lewatnya pembuluh darah dan saraf utama. Kedua arteri ini kemudian bergabung di bagian bawah batang otak yang disebut *pons*, membentuk satu arteri besar bernama *arteri basilaris* (Worthley & Holt, 2000). Sebelum bergabung, *arteri vertebralis* memberikan cabang yang disebut *arteri serebelli inferior posterior (PICA)*, yang menyuplai bagian bawah otak kecil dan sisi batang otak.

Sistem vertebrobasilar bertugas mengalirkan darah ke *batang otak*, yaitu struktur yang menghubungkan otak dengan sumsum tulang belakang. Batang otak terdiri dari tiga bagian: *midbrain* atau otak tengah yang berperan dalam gerakan mata dan refleks, *pons* atau jembatan otak yang membantu koordinasi gerakan dan komunikasi antar bagian otak, serta *medulla* atau sumsum lanjutan yang mengendalikan fungsi vital seperti pernapasan dan detak jantung. Sistem ini juga menyuplai darah ke *cerebellum* atau otak kecil yang mengatur keseimbangan dan koordinasi gerakan, ke *talamus* yang berfungsi sebagai pusat penghubung dan penyaring informasi sensorik sebelum diteruskan ke bagian otak lain, serta ke *lobus oksipital* yang menjadi pusat penglihatan. Batang otak sendiri adalah pusat kendali fungsi otomatis tubuh, termasuk kesadaran melalui *Reticular Activating System* dan siklus tidur bangun.

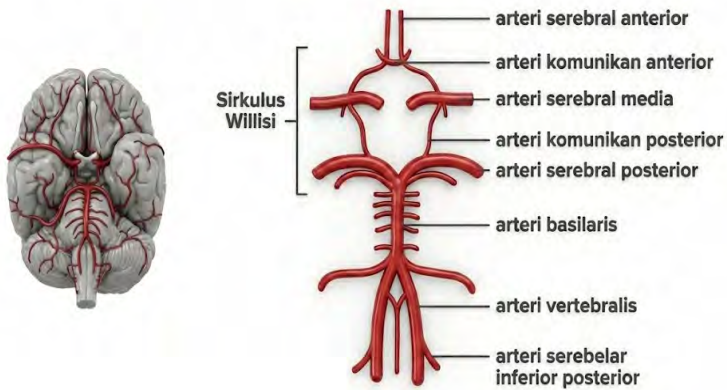
Gangguan pada sirkulasi ini bisa berakibat fatal secara mendadak atau menimbulkan gejala yang kompleks. Sindrom klinis yang muncul sangat beragam, mulai dari gangguan keseimbangan yang disebut *ataxia*, rasa pusing berputar atau *vertigo*, kesulitan menelan atau *dysphagia*, penglihatan ganda atau *diplopia*, hingga kelumpuhan keempat anggota gerak atau *tetraplegia* jika terjadi sumbatan pada *arteri basilaris* (Merwick & Werring, 2014). Perbedaan gejala antara

sirkulasi depan dan belakang menjadi petunjuk penting bagi dokter. Sirkulasi depan biasanya menimbulkan gangguan kognitif atau motorik pada satu sisi tubuh, sedangkan sirkulasi belakang lebih sering menimbulkan gangguan kesadaran, keseimbangan, atau fungsi saraf kranial. Perbedaan ini membantu dokter memperkirakan lokasi kerusakan sebelum pemeriksaan pencitraan dilakukan.

3. Peran Hemodinamik Sirkulus Willis

Di dasar otak, pertemuan antara sistem *karotis* dan sistem *vertebro-basilar* tidak berhenti begitu saja. Kedua sistem ini justru bergabung membentuk sebuah cincin pembuluh darah berbentuk segi enam yang dikenal sebagai *Sirkulus Willis* atau *Circle of Willis*. Nama ini diambil dari Thomas Willis, seorang dokter Inggris pada abad ke-17. Fungsi cincin ini adalah sebagai pengaman utama bagi aliran darah otak, semacam katup darurat yang bisa mengalihkan aliran jika ada jalur yang terganggu. *Sirkulus Willis* terbentuk dari hubungan antar pembuluh darah otak.

Sirkulus Willis



Gambar 2.3 (*Sirkulus Willis*)

Di bagian depan terdapat *arteri serebri anterior* kiri dan kanan yang dihubungkan oleh *arteri komunikan anterior* (*AcomA*). Sementara itu,

arteri karotis interna yang membawa darah dari leher ke otak terhubung dengan *arteri serebri posterior (PCA)* melalui sepasang *arteri komunikan posterior (PcomA)*. Cincin pembuluh darah ini berperan sebagai jalur cadangan. Jika salah satu arteri tersumbat, darah masih bisa mengalir lewat jalur lain sehingga otak tetap mendapat suplai yang cukup. Inilah yang membuat otak memiliki sistem perlindungan alami terhadap gangguan aliran darah.

Jika terjadi penyumbatan pada salah satu pembuluh darah utama yang membawa darah ke otak, misalnya *arteri karotis interna* di sisi kiri yang tersumbat perlahan oleh plak *aterosklerosis* yaitu timbunan lemak dan kolesterol di dinding pembuluh darah, maka tekanan darah di sisi tersebut akan menurun. Penurunan tekanan ini memicu darah dari *arteri karotis* di sisi kanan atau dari sistem *basilaris* di bagian belakang otak untuk mengalir menyeberang melalui *arteri komunikan*. Mekanisme ini disebut *cross-flow*, dan berfungsi agar darah tetap bisa mencapai belahan kiri otak meskipun jalur utama terganggu (Karatas et al., 2015).

Dalam kondisi seperti ini, *Sirkulus Willis* berperan sebagai pelindung. Cincin pembuluh darah di dasar otak ini mencegah terjadinya kematian jaringan otak atau *infark*, meskipun pasokan utama terputus. Dengan adanya jalur cadangan ini, otak mendapat waktu berharga untuk bertahan hidup atau bagi dokter melakukan tindakan medis. Selain *Sirkulus Willis*, otak juga memiliki jalur cadangan lain yang disebut *anastomosis leptomeningeal*. Jalur ini berada di permukaan otak dan dapat membantu mengalirkan darah ke area yang kekurangan suplai. Namun, efektivitasnya jauh lebih rendah dibandingkan *Sirkulus Willis* dan berbeda-beda pada setiap individu.

Kenyataannya, bentuk pembuluh darah di otak sering kali berbeda dengan gambar ideal yang ada di buku teks. Studi anatomi menunjukkan bahwa *Sirkulus Willis* yang sempurna dan simetris hanya ditemukan pada sebagian kecil manusia. Variasi bentuk sangat sering terjadi. Misalnya, ada kondisi yang disebut *hipoplasia*, yaitu ukuran pembuluh darah yang terlalu kecil atau tidak berkembang sempurna.

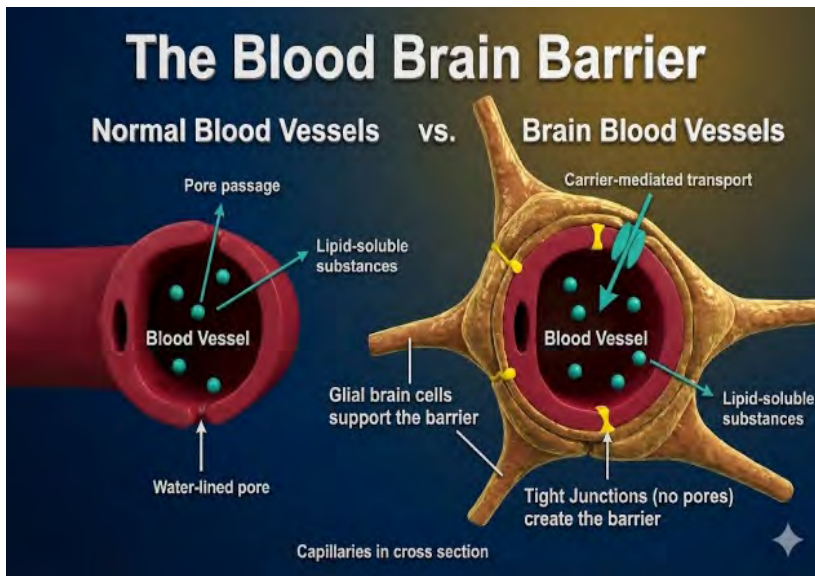
Ada juga *aplasia*, yaitu tidak adanya pembuluh darah sama sekali pada bagian tertentu, misalnya di segmen *arteri komunikan*. Salah satu variasi yang cukup umum adalah *fetal PCA*. Dalam kondisi ini, *arteri serebri posterior* yang seharusnya mendapat darah dari sistem *basilaris* justru mendapat suplai langsung dari sistem *karotis*. Perubahan jalur ini membuat pola aliran darah atau pola *hemodinamik* di otak menjadi sangat berbeda dari normal.

Penelitian yang dilakukan pada jenazah (*kadaver*) dan melalui pencitraan otak dengan teknologi *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* menunjukkan bahwa bentuk *Sirkulus Willis* yang utuh hanya ditemukan pada kurang dari separuh populasi. Bahkan, beberapa studi menyebutkan angkanya di bawah 50% (Macchi et al., 1996; Karatas et al., 2015). Variasi ini memiliki dampak klinis yang besar. Orang dengan *Sirkulus Willis* yang tidak utuh memiliki risiko lebih tinggi mengalami kerusakan otak luas jika terkena *stroke iskemik akut*, yaitu kondisi ketika aliran darah ke otak terhenti mendadak. Tanpa adanya jalur cadangan alami, bagian otak tertentu bisa benar-benar terisolasi dari suplai darah alternatif. Hal ini dapat menyebabkan *infark daerah perbatasan* atau *watershed infarct*, yaitu kematian jaringan otak di area yang berada di antara dua wilayah suplai darah.

4. *Blood-Brain Barrier*

Fungsi utama *sawar darah otak* adalah menjaga keseimbangan lingkungan mikro di dalam otak agar tetap stabil. Hal ini penting karena sel saraf atau *neuron* sangat sensitif terhadap perubahan kimiawi sekecil apa pun. Sebagai contoh, kadar ion *kalium* yang sedikit meningkat dalam darah mungkin masih normal bagi otot jantung, tetapi jika dibiarkan masuk bebas ke otak bisa memicu kejang. Selain dilapisi oleh sel *endotel* yang membentuk dinding kapiler, kekuatan *sawar darah otak* juga diperkuat oleh beberapa lapisan tambahan. Ada *membran basalis* yaitu lapisan tipis di bawah sel endotel, ada *perisit* yaitu sel pendukung yang menempel di dinding kapiler, serta kaki-kaki *astrosit* yaitu

cabang sel otak berbentuk bintang yang membungkus kapiler. Semua komponen ini bekerja bersama membentuk perlindungan berlapis.



Gambar 2.4 (Blood-Brain Barrier)

Sawar darah otak berfungsi sebagai filter yang sangat ketat dan canggih. Ia mengizinkan zat penting yang larut lemak seperti oksigen dan karbon dioksida masuk secara langsung. Namun, zat yang larut air seperti *glukosa* dan *asam amino* tidak bisa masuk begitu saja. Mereka membutuhkan mekanisme khusus berupa protein pengangkut, misalnya *GLUT-1* yang bertugas membawa glukosa ke dalam otak. Di sisi lain, *sawar darah otak* menolak masuknya molekul besar, protein yang ada di plasma darah, sebagian besar obat-obatan, serta patogen berbahaya seperti bakteri dan virus. Selain itu, sistem ini juga dilengkapi dengan pompa aktif, salah satunya disebut *P-glycoprotein*. Pompa ini berfungsi mengeluarkan kembali zat asing atau racun yang berhasil menyelinap masuk, sehingga dikembalikan ke aliran darah dan tidak merusak jaringan otak (Zheng, 2001).

Dalam keadaan normal, *sawar darah otak* atau *Blood-Brain Barrier* sangat penting untuk melindungi sel saraf (*neuron*). Namun, pada kondisi penyakit seperti *stroke*, pelindung ini bisa mengalami

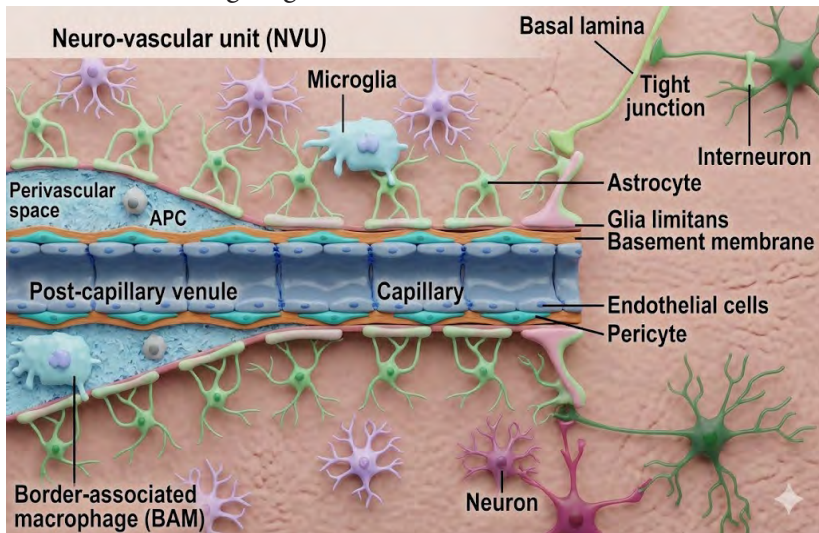
kerusakan yang berlangsung dalam dua tahap. Pada fase awal *iskemia*, yaitu ketika aliran darah ke otak terhenti, terjadi gangguan pada protein perekat antar sel yang disebut *tight junctions*. Protein ini biasanya menjaga agar dinding pembuluh darah tetap rapat. Ketika rusak akibat stres oksidatif atau kelebihan radikal bebas, dinding pembuluh menjadi bocor. Akibatnya, cairan, sel darah putih atau *leukosit*, serta protein dari plasma darah bisa merembes keluar ke jaringan otak. Masuknya air ke ruang di luar sel memicu pembengkakan otak yang disebut *vasogenic edema*. Pembengkakan ini dapat meningkatkan tekanan di dalam tengkorak atau *intracranial pressure*. Jika tekanannya terlalu tinggi, batang otak yang mengatur fungsi vital seperti pernapasan dan detak jantung bisa tertekan, sehingga memperparah kerusakan jaringan di sekitar area *stroke* yang sebenarnya masih sehat. Selain itu, kebocoran ini juga memungkinkan sel-sel imun masuk ke jaringan otak. Kehadiran sel imun memicu reaksi peradangan berlebihan yang justru memperburuk cedera saraf sekunder, sehingga kerusakan otak menjadi lebih luas dan berat.

5. Integrasi Unit Neurovaskular

Unit *neurovaskular* atau *Neurovascular Unit (NVU)* adalah sebuah sistem kerja sama antara berbagai jenis sel di otak yang bertugas menjaga kesehatan jaringan saraf. Di dalamnya terdapat sel-sel pembuluh darah, seperti sel *endotel* yang melapisi bagian dalam kapiler, sel *perisit* yang menempel di dinding kapiler untuk memberi dukungan, serta sel otot polos yang membantu mengatur diameter pembuluh darah. Selain itu, ada juga sel *glia* yang berperan sebagai pendukung neuron, yaitu *astrosit* yang berbentuk bintang dan melindungi neuron, *mikroglia* yang berfungsi sebagai sistem imun otak, dan *oligodendroglia* yang membentuk selubung pelindung pada serabut saraf. Semua ini bekerja bersama dengan *neuron* atau sel saraf itu sendiri. Sel *perisit* dan ujung kaki *astrosit* membungkus tabung yang dibentuk oleh sel *endotel*. Sel *endotel* yang saling berdekatan tidak dibiarkan longgar, melainkan diikat oleh dua jenis sambungan khusus, yaitu *tight junction* dan *adherens junction*. *Tight junction* adalah ikatan yang membuat

celah antar sel menjadi sangat rapat sehingga zat dari darah tidak bisa masuk sembarangan ke otak.

Ikatan ini terutama dibentuk oleh protein bernama *claudin*, *occludin*, dan molekul adhesi *junctional*. Sementara itu, *adherens junction* adalah ikatan yang membantu sel menempel kuat satu sama lain. Ikatan ini tersusun dari protein yang disebut *VE-cadherin* atau *vascular endothelial cadherin*. (del Zoppo, 2010). Dengan adanya sistem ikatan ini, dinding pembuluh darah otak menjadi sangat rapat dan selektif, sehingga hanya zat tertentu yang bisa melewati sawar darah otak. Di dalam otak, sel-sel yang membentuk *unit neurovaskular* bekerja sama dengan sangat cermat. Kerja sama ini memungkinkan terjadinya fenomena yang disebut *neurovascular coupling*, yaitu penyesuaian aliran darah di suatu area otak sesuai dengan aktivitas sel saraf di area tersebut secara langsung.



Gambar 2.5 (Neurovascular Unit (NVU))

Ketika *neuron* di bagian otak tertentu sedang aktif, misalnya saat kita berpikir, berbicara, atau menggerakkan tubuh, mereka melepaskan zat kimia penghubung yang disebut *neurotransmitter*. Salah satu contohnya adalah *glutamat*. Pelepasan *glutamat* ini kemudian memicu sel pendukung otak yang disebut *astrosit* untuk mengeluarkan zat yang

bersifat melebarkan pembuluh darah, seperti *nitric oxide* atau hasil pemecahan lemak yang dikenal sebagai metabolit *asam arakidonat*. Sinyal dari *astrocit* ini membuat pembuluh darah di area otak tersebut melebar seketika. Pelebaran pembuluh darah meningkatkan aliran darah sehingga lebih banyak oksigen dan glukosa masuk. Kedua zat ini sangat penting untuk memenuhi lonjakan kebutuhan energi yang muncul ketika *neuron* bekerja lebih keras.

Namun, jika komunikasi antar sel dalam *unit neurovaskular* terganggu, fenomena ini tidak berjalan sebagaimana mestinya. Kondisi tersebut disebut *uncoupling*. Para peneliti meyakini bahwa *uncoupling* bisa menjadi salah satu mekanisme awal munculnya gangguan kognitif vaskular, yaitu penurunan fungsi berpikir akibat masalah pembuluh darah, dan juga berperan dalam perkembangan penyakit *demensia*. Dalam kondisi tertentu, pembuluh darah otak bisa menjadi kaku atau sakit sehingga tidak mampu menyesuaikan aliran darah dengan kebutuhan energi sel saraf (*neuron*). Akibatnya, *neuron* mengalami kekurangan energi yang berlangsung terus-menerus, sebuah keadaan yang disebut *stres metabolik*. Kondisi ini bisa terjadi meskipun tidak ada sumbatan total pada pembuluh darah besar (del Zoppo, 2010). Gangguan pada sistem kerja sama antara sel saraf dan pembuluh darah ini juga menjelaskan mengapa penyakit pembuluh darah kecil atau *small vessel disease* dapat menimbulkan kerusakan otak yang menyebar luas. Kerusakan tersebut sering berujung pada penurunan fungsi otak yang kita kenal sebagai *pikun* atau *demensia*, meskipun tidak pernah terjadi serangan *stroke* yang jelas terlihat.

Definisi dan Klasifikasi Stroke

Dalam dunia kedokteran saraf modern, pemahaman tentang stroke sudah berkembang pesat. Stroke tidak lagi hanya dijelaskan sebagai kumpulan gejala yang muncul tiba-tiba, tetapi juga sebagai proses biologis yang kompleks. Kini, dokter memahami bagaimana aliran darah yang terhenti memicu serangkaian reaksi di otak, dan bagaimana reaksi tersebut membuat

kerusakan semakin meluas. Pendekatan ini membantu menjelaskan bukan hanya apa yang terlihat pada pasien, tetapi juga bagaimana penyakit muncul dan berkembang di dalam tubuh. Secara medis, stroke didefinisikan sebagai kumpulan gejala klinis yang menunjukkan gangguan fungsi otak, baik pada bagian tertentu (fokal) maupun menyeluruh (global). Gangguan ini berkembang dengan cepat, berlangsung lebih dari 24 jam, atau bahkan berakhir dengan kematian, dan tidak disebabkan oleh faktor lain selain masalah pada pembuluh darah otak. Definisi klasik yang diadopsi oleh World Health Organization (WHO) sejak tahun 1970-an menekankan dua hal utama, yaitu lamanya gejala berlangsung dan penyebab yang berasal dari pembuluh darah otak. Aspek *fokal* berarti hilangnya fungsi tertentu yang dikendalikan oleh bagian otak spesifik, misalnya kelemahan pada satu sisi tubuh atau gangguan bicara. Sementara itu, aspek *global* merujuk pada penurunan kesadaran menyeluruh, yang biasanya terjadi pada perdarahan subarahnoid berat atau kerusakan otak akibat kurangnya aliran darah setelah henti jantung.

Definisi stroke perlu dibedakan dengan jelas dari kondisi lain yang gejalanya mirip, yang disebut *stroke mimics*. Istilah ini merujuk pada berbagai penyakit atau gangguan yang bisa tampak seperti stroke, tetapi sebenarnya bukan stroke. Contohnya adalah kadar gula darah yang sangat rendah (*hipoglikemia*), migrain berat, atau kejang. Selain itu, ada juga kondisi lain yang bisa menyerupai stroke, seperti tumor otak yang menekan jaringan di sekitarnya, cedera kepala (*trauma kapitis*), gangguan metabolik yang membuat sel saraf tidak bisa bekerja sementara, atau infeksi otak seperti ensefalitis (peradangan otak). Semua kondisi ini bisa menimbulkan gejala mirip stroke, tetapi mekanisme penyakitnya berbeda (Setiawan, 2021). Perbedaan ini sangat penting dalam penanganan segera. Jika terapi *trombolitik*, yaitu obat untuk melarutkan bekuan darah, diberikan kepada pasien yang sebenarnya mengalami tumor otak atau *hipoglikemia* (kadar gula darah sangat rendah), tindakan tersebut bukan hanya tidak bermanfaat tetapi juga bisa membahayakan.

Karena itu, edukasi kesehatan modern berupaya menekankan betapa pentingnya penanganan stroke. Dalam konteks ini, Istilah *brain attack* atau 'serangan otak' kini digunakan secara luas dan gencar dalam edukasi kesehatan global untuk menyetarakan urgensi penanganan stroke dengan *heart attack* atau serangan jantung. Penggunaan istilah ini bukan hanya soal pilihan kata, tetapi juga cara untuk menegaskan bahwa stroke adalah keadaan darurat medis yang harus segera ditangani. Setiap detik penundaan berarti semakin banyak jaringan otak yang mati. Karena itu, diperlukan tindakan reperfusi segera, yaitu mengembalikan aliran darah ke otak, untuk menyelamatkan jaringan otak yang masih berada dalam kondisi kritis (*penumbra*) sebelum berubah menjadi kerusakan permanen yang tidak dapat diperbaiki (Hidayat et al., 2021).

Setelah memahami urgensi penanganan stroke sebagai keadaan darurat medis, langkah berikutnya adalah membedakan stroke iskemik dari kondisi lain yang mirip, salah satunya *Transient Ischemic Attack* (TIA). Perbedaan antara stroke iskemik dan TIA sering kali menjadi tantangan penting dalam proses diagnosis. Secara historis, perbedaan utama keduanya ditentukan berdasarkan batasan waktu. TIA dipahami sebagai kejadian mendadak berupa gangguan fungsi saraf akibat berkurangnya aliran darah pada bagian otak tertentu, medula spinalis, atau retina. Gejala klinis pada TIA biasanya hilang sepenuhnya secara spontan dalam waktu kurang dari 24 jam dan tidak meninggalkan kerusakan saraf yang tetap (Abbott et al., 2017). Batasan waktu 24 jam ini telah lama menjadi kriteria standar dalam diagnosis klinis konvensional, di mana asumsinya adalah jika gejala hilang, maka tidak ada kerusakan jaringan yang permanen.

Perkembangan teknologi pencitraan otak yang semakin canggih, seperti Magnetic Resonance Imaging (MRI) atau pemindaian resonansi magnetik, khususnya dengan teknik *Diffusion Weighted Imaging* (DWI), telah mengubah cara dokter menegakkan diagnosis stroke. Jika sebelumnya perbedaan antara stroke dan *Transient Ischemic Attack* (TIA) hanya ditentukan berdasarkan lamanya gejala muncul (pendekatan berbasis waktu), kini penilaian lebih menekankan pada kondisi jaringan otak itu sendiri

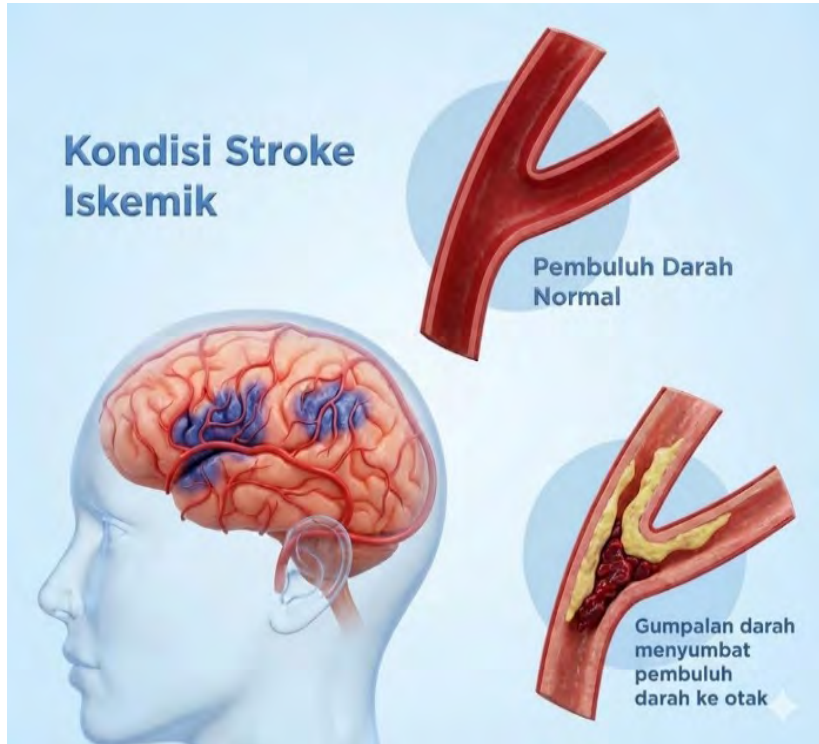
(pendekatan berbasis jaringan). Penelitian menunjukkan bahwa banyak pasien, sekitar 30-50 %, yang gejalanya sempat hilang dalam satu sampai dua jam ternyata tetap mengalami kerusakan otak permanen. Kerusakan ini dapat terlihat jelas pada hasil pemindaian DWI-MRI sebagai area yang tampak lebih terang (*lesi hiperintens*). Temuan ini menegaskan bahwa lamanya gejala tidak bisa dijadikan patokan tunggal. Otak bisa saja sudah mengalami cedera permanen meskipun tubuh terlihat pulih dengan cepat

Karena itu, pedoman medis terbaru dari *American Heart Association* (AHA) dan *American Stroke Association* (ASA) kini menggunakan pendekatan berbasis jaringan. Artinya, setiap tanda kerusakan otak yang terlihat pada hasil pencitraan, seperti MRI, langsung dikategorikan sebagai stroke iskemik, tidak peduli apakah gejalanya berlangsung hanya beberapa menit atau berjam-jam. Walaupun *Transient Ischemic Attack* (TIA) biasanya tidak menimbulkan kecacatan fisik permanen pada saat kejadian, kondisi ini harus dianggap sebagai sinyal peringatan serius, sering disebut juga sebagai *warning stroke*. Data menunjukkan bahwa risiko terjadinya stroke besar meningkat tajam, terutama dalam 48 jam hingga 90 hari pertama setelah serangan TIA. Pasien yang mengalami TIA memiliki kemungkinan terkena stroke berulang yang sama tingginya dengan pasien yang mengalami stroke ringan. Oleh karena itu, TIA memerlukan pemeriksaan menyeluruh untuk mencari penyebabnya serta tindakan pencegahan yang serius agar tidak berkembang menjadi stroke yang lebih berat. (Hidayat et al., 2021; Abbott et al., 2017).

1. Stroke Iskemik

Pada stroke *trombotik*, sumbatan terbentuk langsung di lokasi pembuluh darah otak yang tersumbat. Hal ini biasanya terjadi di atas permukaan *plak aterosklerosis*, yaitu timbunan lemak dan sel radang yang menempel pada dinding arteri. Plak ini membuat permukaan pembuluh darah menjadi tidak rata dan mudah memicu pembekuan (*thrombogenic*). Ketika plak pecah atau mengalami kerusakan, tubuh menanggapinya seperti luka. Keping darah (*trombosit*) bersama sistem pembekuan darah segera aktif, lalu membentuk gumpalan (*trombus*)

yang akhirnya menutup aliran darah secara total. Mekanisme ini dapat dibayangkan seperti pipa air yang lama-kelamaan menyempit karena endapan kotoran. Ketika kerak di dalam pipa runtuh, aliran air bisa berhenti sepenuhnya



Gambar 2.6 (Kondisi Stroke Isemik)

Berbeda dengan stroke *trombotik*, stroke *embolik* terjadi ketika bahan penyumbat (*embolus*) terbentuk di bagian tubuh lain yang jauh dari otak, lalu terbawa oleh aliran darah. *Embolus* ini bisa berupa gumpalan darah, butiran lemak, kristal kolesterol, atau bahkan gelembung udara. Setelah melayang mengikuti arus darah, *embolus* akhirnya tersangkut di cabang pembuluh darah otak yang diameternya lebih kecil daripada ukuran *embolus* itu sendiri. Sumber *embolus* yang paling sering adalah jantung, yang disebut *kardioemboli*, atau pecahan plak dari pembuluh darah besar di leher, yang dikenal sebagai *emboli arteri-ke-arteri* (Hidayat et al., 2021). Untuk menyamakan standar diagnosis

dan menentukan terapi yang tepat, para ahli saraf menggunakan sistem klasifikasi yang disebut TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). Sistem ini membagi stroke iskemik menjadi lima sub tipe utama, yang masing-masing membantu dokter dalam memilih strategi pengobatan dan langkah pencegahan agar stroke tidak berulang.

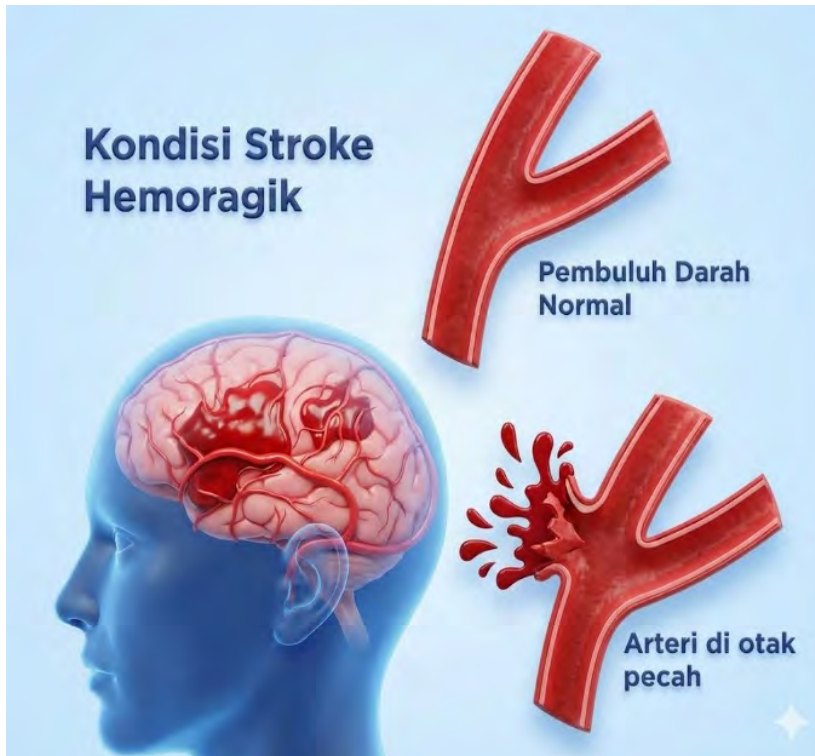
Oklusi pembuluh darah kecil (Small Vessel Occlusion atau Lakunar) berbeda dengan dua kategori stroke sebelumnya yang melibatkan arteri besar dan area otak yang luas. Pada stroke lakunar, sumbatan terjadi di pembuluh darah kecil yang menembus ke bagian dalam otak (*perforating arteries*). Pembuluh ini memberi suplai darah ke area subkortikal, yaitu bagian otak yang lebih dalam, seperti *ganglia basalis, talamus, kapsula interna, atau pons*. Penyebab utama stroke lakunar bukanlah *aterosklerosis* biasa, melainkan proses degeneratif yang disebut *lipohyalinosis* atau *mikroateroma*. Kondisi ini terjadi ketika dinding pembuluh darah kecil menebal dan mengeras akibat paparan tekanan darah tinggi (*hipertensi*) yang berlangsung lama (Saifullah et al., 2024).

Meskipun area kerusakan otak (*infark*) yang dihasilkan relatif kecil, biasanya berdiameter kurang dari 1,5 cm dan menyerupai danau kecil (*lacune*), dampaknya bisa sangat signifikan. Jika sumbatan mengenai jalur motorik atau sensorik yang padat di *kapsula interna*, pasien dapat mengalami gejala khas. Misalnya, *hemiparesis motorik murni* (lumpuh separuh badan tanpa gangguan rasa), *stroke sensorik murni* (kesemutan separuh badan tanpa lumpuh), atau *hemiparesis ataksik* (kelemahan separuh badan disertai gangguan koordinasi gerak). Ciri khas stroke lakunar adalah tidak adanya gangguan fungsi otak tingkat tinggi (*fungsi kortikal luhur*), seperti *afasia* (gangguan bahasa), *agnosia* (tidak mampu mengenali benda atau orang), atau gangguan lapang pandang. Hal ini terjadi karena bagian luar otak (*korteks serebri*) tetap mendapatkan suplai darah yang cukup (Hidayat et al., 2021).”

2. Stroke Hemoragik

Stroke hemoragik berbeda dari stroke iskemik yang terjadi akibat sumbatan pembuluh darah. Pada stroke hemoragik, penyebabnya adalah pecahnya pembuluh darah di otak. Jenis ini mencakup sekitar 13–15 % dari seluruh kasus stroke, tetapi memiliki angka kematian yang lebih tinggi dan sering kali menimbulkan gangguan fungsi yang lebih berat pada fase awal (Setiawan, 2021). Kerusakan otak pada stroke hemoragik terjadi melalui dua mekanisme utama. Pertama, adanya efek desakan massa (*mass effect*) dari darah yang keluar dan menggumpal (*hematoma*) di dalam otak. Karena otak berada di dalam rongga tengkorak yang keras dan tertutup, akumulasi darah akan meningkatkan tekanan intrakranial (TIK) secara drastis. Tekanan ini menekan jaringan otak yang lunak dan dapat berujung pada herniasi otak, yaitu kondisi ketika jaringan otak terdorong keluar dari posisi normalnya, yang bisa berakibat fatal. Kedua, darah yang keluar itu sendiri bersifat merusak (*neurotoksik*).

Produk pemecahan hemoglobin, seperti zat besi, bisa memicu peradangan hebat di otak. Kondisi ini juga meningkatkan kerusakan akibat oksidasi (*stres oksidatif*) dan menyebabkan pembengkakan jaringan di sekitar perdarahan (*edema vasogenik*). Semua proses tersebut memperluas kerusakan ke bagian otak yang sebelumnya masih sehat (Famillah et al., 2024). Perdarahan intraserebral (*Intracerebral Hemorrhage/ICH*) merupakan jenis stroke hemoragik yang paling sering ditemukan. Pada kondisi ini, pembuluh darah di dalam jaringan otak (*parenkim otak*) pecah sehingga darah langsung masuk ke dalam otak. Penyebab utama biasanya adalah tekanan darah tinggi (*hipertensi*) yang berlangsung lama dan tidak terkontrol. Hipertensi kronis dapat melemahkan dinding pembuluh darah kecil di bagian dalam otak dan menimbulkan perubahan degeneratif. Akibatnya, terbentuk tonjolan kecil yang rapuh, dikenal sebagai mikroaneurisma Charcot-Bouchard (Setiawan, 2021; Saifullah et al., 2024).



Gambar 2.7 (Kondisi Stroke Hemoragik)

Jika terjadi lonjakan tekanan darah mendadak, misalnya saat seseorang marah atau mengedap, pembuluh darah yang lemah ini bisa pecah. Lokasi perdarahan hipertensi paling sering terjadi di area otak tertentu seperti *putamen*, *talamus*, *serebelum*, dan *pons*. Gejala klinis biasanya muncul secara bertahap dalam hitungan menit hingga jam, seiring dengan bertambah besarnya gumpalan darah (*hematoma*). Pasien sering mengalami sakit kepala hebat, muntah dengan tekanan kuat (*muntah proyektil*) sebagai tanda meningkatnya tekanan di dalam kepala (*tekanan intrakranial/TIK*), serta penurunan kesadaran yang cepat akibat tekanan pada sistem pengatur kesadaran di batang otak (*sistem aktivasi retikular*) (Setiawan, 2021). Pada orang lanjut usia yang tidak memiliki riwayat hipertensi, penyebab umum lainnya adalah *angiopati amiloid serebral*. Kondisi ini terjadi ketika protein *amiloid*

menumpuk di dinding pembuluh darah otak, membuatnya rapuh dan mudah pecah. Perdarahan akibat angiopati amiloid biasanya terjadi di bagian luar otak (*lobar/korteks*).

Perdarahan subaraknoid (*Subarachnoid Hemorrhage/SAH*) adalah jenis stroke *hemoragik* yang terjadi di ruang subaraknoid, yaitu celah sempit di antara dua lapisan pelindung otak (*araknoid* dan *piamater*) tempat cairan otak (*cairan serebrospinal*) mengalir. Penyebab paling umum yang bukan karena trauma adalah pecahnya *aneurisma saku-lar* (sering disebut *berry aneurysm*) atau adanya kelainan pembuluh darah bawaan yang disebut *malformasi arteriovena/AVM* (Setiawan, 2021; Hidayat et al., 2021). *Aneurisma* sendiri adalah kondisi ketika dinding pembuluh darah melemah dan menonjol seperti balon kecil. Aneurisma sering muncul di percabangan pembuluh darah otak yang disebut *Sirkulus Willis*. Jika aneurisma pecah, darah akan menyebar ke ruang subaraknoid dengan tekanan tinggi.

Gejala khas SAH adalah sakit kepala yang muncul tiba-tiba dengan intensitas sangat kuat, sering digambarkan pasien sebagai “sakit kepala terhebat sepanjang hidup” atau dikenal dengan istilah *thunderclap headache*. Berbeda dengan jenis stroke lainnya, SAH biasanya disertai tanda iritasi pada selaput otak (*meningen*), seperti leher kaku (*kaku kuduk*) dan sensitif terhadap cahaya (*fotofobia*). Selain itu, SAH memiliki risiko komplikasi yang khas. Salah satunya adalah *vasospasm*, yaitu penyempitan pembuluh darah secara reaktif yang dapat memicu stroke iskemik susulan. Komplikasi lain adalah *hidrosefalus*, yaitu penumpukan cairan otak akibat alirannya tersumbat oleh darah (Setiawan, 2021).

3. Stroke Kriptogenik

Stroke kriptogenik adalah istilah untuk jenis *stroke iskemik* (stroke yang terjadi karena aliran darah ke otak tersumbat) di mana pemeriksaan medis yang lengkap tidak berhasil menemukan penyebab yang jelas. Dalam praktiknya, dokter biasanya melakukan berbagai pemeriksaan standar, seperti pencitraan pembuluh darah di dalam maupun di luar

otak, pemantauan irama jantung, serta tes untuk mendeteksi gangguan pada sistem pembekuan darah. Namun, pada kelompok pasien ini, semua pemeriksaan tersebut tidak memberikan jawaban pasti.

Secara epidemiologi, jumlah kasus *stroke kriptogenik* cukup besar, yaitu sekitar 25–40% dari seluruh *stroke iskemik* (Chandra et al., 2019). Seiring perkembangan ilmu saraf, para ahli kemudian mengusulkan istilah baru, yaitu *Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)*. Istilah ini digunakan untuk menggambarkan sebagian besar kasus *stroke kriptogenik*. Dasar pemikirannya adalah bahwa mekanisme utama stroke tersebut kemungkinan besar disebabkan oleh *emboli*, yaitu bahan penyumbat seperti gumpalan darah kecil yang terbawa aliran darah dan akhirnya menyumbat pembuluh di otak. Hal ini terlihat dari pola kerusakan otak yang disebut *infark non-lakunar*, yaitu kerusakan jaringan otak yang tidak berbentuk lubang kecil, melainkan lebih luas, sebagaimana tampak pada hasil pemeriksaan MRI. Sumber *emboli* ini diduga berasal dari gumpalan kecil di jantung atau dari plak lemak di pembuluh darah besar, khususnya di lengkung aorta, meskipun plak tersebut tidak sampai menyebabkan penyempitan berat (*non-stenotik*).

Salah satu penyebab potensial yang banyak diperhatikan pada kasus *stroke kriptogenik*, terutama pada pasien muda di bawah usia 55 tahun, adalah *Patent Foramen Ovale (PFO)* (Chandra et al., 2019). *PFO* adalah celah kecil yang tetap terbuka di dinding pemisah antara dua ruang atas jantung (*septum interatrial*) karena gagal menutup sempurna setelah lahir. Kondisi ini cukup sering ditemukan, yaitu pada sekitar 25% populasi umum. Dalam keadaan normal, celah ini biasanya tertutup secara fungsional karena tekanan di ruang jantung kiri (*atrium kiri*) lebih tinggi dibandingkan ruang jantung kanan (*atrium kanan*), sehingga mencegah darah bercampur. Namun, pada situasi tertentu yang meningkatkan tekanan di dalam dada (*tekanan intratorakal*) secara mendadak—misalnya saat batuk, bersin, atau mengedan (*manuver Valsalva*)—tekanan bisa berbalik. Perubahan ini

memungkinkan terjadinya aliran darah abnormal dari kanan ke kiri (*right-to-left shunt*). Jika hal ini terjadi, gumpalan darah kecil (*trombus*) yang berasal dari pembuluh vena, misalnya dari varises di tungkai atau panggul, dapat langsung masuk ke sirkulasi arteri tanpa terlebih dahulu melewati paru-paru yang biasanya berfungsi sebagai filter. Gumpalan tersebut kemudian bisa terbawa ke otak dan memicu stroke. Fenomena ini dikenal sebagai *emboli paradoksal* (*paradoxical embolism*), dan saat ini menjadi salah satu target terapi dengan prosedur penutupan PFO pada pasien muda yang mengalami stroke tanpa faktor risiko pembuluh darah konvensional lainnya (Chandra et al., 2019).

Membedakan jenis stroke dengan cepat dan tepat adalah hal yang sangat penting dalam praktik medis, bukan sekadar urusan teori. Alasannya, karena cara pengobatan untuk stroke iskemik dan stroke *hemoragik* benar-benar berlawanan, ibarat 'api dan air'. Pada stroke iskemik akut, yaitu stroke yang terjadi akibat sumbatan pembuluh darah, terapi standar yang paling efektif adalah *trombolisis intravena*. Terapi ini harus diberikan dalam jendela waktu tertentu, yaitu sekitar 4,5 jam sejak gejala muncul. Obat yang digunakan adalah *recombinant Tissue Plasminogen Activator (rT-PA)*, yang bekerja dengan cara melarutkan bekuan darah secara kimiawi sehingga aliran darah ke otak bisa kembali normal (Hidayat et al., 2021). Namun, obat ini sama sekali tidak boleh diberikan pada pasien dengan stroke *hemoragik*, yaitu stroke akibat pecahnya pembuluh darah. Pemberian obat pelarut bekuan darah pada kondisi ini justru berbahaya, karena akan menghancurkan sistem pembekuan alami tubuh. Akibatnya, perdarahan di otak bisa semakin masif, tidak terkendali, dan berujung pada kematian.

Pada stroke *hemoragik*, penanganan berfokus pada beberapa langkah utama. Pertama, tekanan darah harus dikendalikan secara ketat agar perdarahan tidak semakin meluas. Kedua, jika pasien memiliki gangguan pembekuan darah, misalnya karena mengonsumsi obat pengencer darah, maka perlu diberikan obat penawar (*antidotum*) untuk memperbaiki kondisi tersebut. Ketiga, bila tekanan di dalam kepala (*tekanan intrakranial*) meningkat tajam atau terjadi penumpukan cairan otak (*hidrosefalus*),

dokter dapat melakukan operasi *dekompresi* untuk mengurangi tekanan (Setiawan, 2021). Karena itu, pemeriksaan otak dengan segera menggunakan CT scan kepala tanpa kontras atau MRI menjadi prosedur wajib sebelum terapi apapun dimulai.

Dalam dunia medis dikenal prinsip *Time is Brain*, yang berarti setiap menit sangat berharga karena kecepatan diagnosis dan tindakan berbanding lurus dengan jumlah jaringan otak yang masih bisa diselamatkan. Konsep *penumbra* menggambarkan area otak di sekitar pusat kerusakan (*infark*) yang masih hidup tetapi dalam kondisi kritis karena aliran darahnya sangat minim. Area ini masih bisa dipulihkan jika aliran darah segera kembali normal. Namun, jika terapi terlambat, area *penumbra* akan ikut mati dan menjadi bagian dari kerusakan permanen. Penundaan diagnosis dan terapi berdampak langsung pada hilangnya sel saraf (*neuron*) secara progresif. Diperkirakan sekitar 1,9 juta neuron mati setiap menit pada stroke iskemik akut yang tidak diobati. Kehilangan ini berpengaruh besar terhadap tingkat kecacatan permanen, kualitas hidup, dan bahkan risiko kematian pasien.

Beban Global dan Epidemiologi Stroke

Stroke kini telah berkembang menjadi masalah kesehatan global yang serius, melampaui batas negara maupun tingkat ekonomi, sehingga dianggap sebagai salah satu tantangan medis terbesar di abad ke-21. Berdasarkan data epidemiologi terbaru, stroke secara konsisten menempati posisi kedua sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia, sekaligus menjadi penyebab utama kedua dari kecacatan fisik jangka panjang. Untuk mengukur besarnya beban penyakit ini, para ahli menggunakan indikator yang disebut *Disability-Adjusted Life Years (DALYs)*. Indikator ini menghitung berapa banyak tahun kehidupan yang hilang, baik karena kematian dini maupun karena seseorang harus hidup dalam kondisi cacat. Pada tahun 2016, tercatat sekitar 13,7 juta kasus baru stroke di seluruh dunia. Dari jumlah tersebut, sebagian besar, yaitu sekitar 87%, merupakan stroke *iskemik*, yaitu stroke yang terjadi akibat tersumbatnya aliran darah ke otak. Dari kasus

stroke iskemik ini, diperkirakan sekitar 10% hingga 20% termasuk kategori *Large Vessel Occlusion (LVO)*, yaitu stroke yang disebabkan oleh sumbatan pada pembuluh darah besar di otak.

Large Vessel Occlusion (LVO) adalah jenis stroke dengan tingkat keparahan paling tinggi. Kondisi ini terjadi ketika sumbatan mengenai pembuluh darah besar di otak, misalnya *arteri karotis interna* atau segmen M1 dari *arteri serebri media*. Pembuluh darah tersebut bertugas mengalirkan darah ke area otak yang sangat luas, sehingga dampak penyumbatannya bisa fatal. Pada LVO, gumpalan darah (*trombus*) biasanya berukuran besar dan sulit dihancurkan hanya dengan obat pelarut bekuan darah standar (*trombolitik intravena*). Akibatnya, pasien dengan LVO cenderung memiliki hasil akhir yang lebih buruk dibandingkan stroke yang melibatkan pembuluh darah kecil. Risiko kecacatan permanen yang berat maupun kematian jauh lebih tinggi. Jika tidak segera dilakukan tindakan mekanis untuk membuka sumbatan, jaringan otak yang berada di sekitar pusat kerusakan, disebut *penumbra*, akan cepat berubah menjadi jaringan mati (*infark permanen*). *Penumbra* adalah area otak yang masih hidup tetapi dalam kondisi kritis karena aliran darahnya sangat minim. Kehilangan area ini berarti hilangnya fungsi motorik (gerakan tubuh) dan kognitif (kemampuan berpikir dan memahami) dalam skala besar (Saini et al., 2021).

Distribusi beban penyakit stroke tidak terjadi secara merata di seluruh dunia, melainkan menunjukkan ketimpangan yang sangat tajam antara negara maju dengan negara berkembang. Telah terjadi pergeseran epidemiologis yang signifikan di mana beban utama stroke kini beralih ke negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah atau *Low- and Middle-Income Countries (LMIC)*. Di negara-negara berpenghasilan tinggi, insidensi atau angka kejadian stroke telah berhasil diturunkan hingga 42% dalam empat dekade terakhir berkat pengendalian faktor risiko yang efektif dan sistem layanan kesehatan yang mapan. Sebaliknya, negara-negara LMIC justru mengalami lonjakan insidensi stroke lebih dari 100% dalam periode yang sama. Fenomena ini mencerminkan apa yang disebut sebagai transisi epidemiologi, di mana negara berkembang harus menanggung

beban ganda: penyakit menular yang belum tuntas dan peningkatan pesat penyakit tidak menular akibat urbanisasi dan perubahan gaya hidup.

Fakta statistik menegaskan bahwa saat ini, beban stroke di negara-negara berkembang jauh melampaui negara maju, baik dari segi jumlah kasus baru maupun angka kematian (Saini et al., 2021; Lavados et al., 2005). Kesenjangan ini juga tercermin secara nyata dalam akses terhadap terapi penyelamatan nyawa. Secara global, kurang dari 5% pasien stroke iskemik akut yang memenuhi syarat berhasil mendapatkan terapi trombolisis intravena (pemberian obat penghancur gumpalan darah) dalam jendela waktu yang direkomendasikan. Lebih jauh lagi, akses terhadap trombektomi mekanis, yaitu prosedur intervensi canggih untuk menarik keluar gumpalan darah secara fisik yang menjadi standar emas penanganan LVO, masih sangat terbatas dengan kurang dari 100.000 prosedur yang dilakukan per tahun di seluruh dunia. Keterbatasan infrastruktur, biaya tinggi, dan kurangnya tenaga ahli neurointervensi di negara LMIC menjadi penghalang utama dalam penerapan terapi standar ini (Saini et al., 2021).

Asia, sebagai benua dengan populasi terbesar yang menampung sekitar 60% penduduk dunia, memegang peranan sentral dalam peta epidemiologi stroke global. Wilayah ini menunjukkan variasi beban penyakit yang sangat mencolok antar negara, yang dipengaruhi oleh perbedaan genetik, budaya, dan tingkat ekonomi. Kawasan Asia Timur, khususnya Tiongkok, mencatat angka insidensi stroke tertinggi di dunia, dengan estimasi mencapai 400 hingga 500 kasus per 100.000 penduduk per tahun. Tingginya angka ini sering dikaitkan dengan prevalensi hipertensi yang tinggi dan asupan garam yang berlebih dalam diet populasi tersebut. Sebaliknya, wilayah Asia Selatan melaporkan insidensi yang relatif lebih rendah namun dengan angka kematian yang tinggi, yang mungkin mencerminkan manajemen akut yang kurang optimal.

Disparitas mortalitas atau angka kematian juga terlihat jelas di kawasan Asia Tenggara dan Pasifik. Negara-negara dengan sistem kesehatan maju seperti Jepang, Singapura, dan Korea Selatan memiliki angka kematian stroke terendah, setara dengan negara-negara Barat, berkat program

skrining kesehatan nasional dan akses cepat ke unit stroke. Namun, di negara-negara berkembang seperti Indonesia, Mongolia, dan Papua Nugini, angka kematian akibat stroke masih sangat tinggi. Tingginya mortalitas di negara-negara ini mencerminkan tantangan besar dalam infrastruktur kesehatan, pengendalian faktor risiko vaskular seperti hipertensi yang sering kali tidak terdiagnosis atau tidak terobati (*undiagnosed and untreated hypertension*), serta manajemen fase akut yang belum merata hingga ke daerah pelosok (Venketasubramanian, 2025; Venketasubramanian et al., 2017).

Selain kesenjangan geografis, dunia kini menghadapi fenomena demografis baru yang mengkhawatirkan, yaitu peningkatan insidensi stroke pada populasi usia muda, yang didefinisikan sebagai individu berusia di bawah 55 tahun. Selama beberapa dekade terakhir, stroke selalu diidentikkan sebagai penyakit degeneratif yang menyerang kaum lanjut usia. Namun, data epidemiologi terbaru menunjukkan tren yang berlawanan dan memesahkan. Sejak awal abad ke-21, sementara insidensi stroke pada kelompok usia tua menurun, insidensi pada usia muda justru stagnan atau meningkat secara signifikan. Di negara-negara berpenghasilan tinggi seperti Inggris dan Amerika Serikat, studi berbasis populasi mencatat peningkatan insidensi stroke pada usia muda hingga 90% dalam periode 20 tahun terakhir. Fenomena serupa juga terdeteksi di negara-negara berkembang seperti Brazil (Nehme & Li, 2025).

Penyebab pergeseran ini bersifat multifaktorial, namun bukti kuat mengarah pada peningkatan prevalensi faktor risiko tradisional seperti obesitas, diabetes melitus tipe 2, dan hipertensi pada usia yang semakin muda, ditambah dengan gaya hidup sedentari, stres psikososial, dan penyalahgunaan zat. Dampak sosial ekonomi dari stroke usia muda ini jauh lebih besar dibandingkan stroke pada usia lanjut. Karena penyakit ini menyerang individu pada puncak usia produktif mereka, konsekuensinya bukan hanya masalah medis, tetapi juga bencana ekonomi bagi keluarga. Hal ini mengakibatkan hilangnya tahun-tahun produktif secara masif dan beban perawatan jangka panjang yang harus ditanggung oleh keluarga

dan sistem kesehatan selama puluhan tahun sisa hidup pasien, mengingat angka harapan hidup mereka yang masih panjang (Nehme & Li, 2025).

Hambatan utama lain dalam menurunkan beban akibat stroke adalah keterlambatan dalam presentasi dan evaluasi klinis di rumah sakit. Konsep *Time is Brain* menekankan bahwa setiap detik penundaan pengobatan stroke akut akan mengakibatkan kematian jutaan neuron yang tidak dapat diperbaiki. Namun, realitas di lapangan menunjukkan bahwa penundaan pra-rumah sakit atau *prehospital delay* masih menjadi masalah sistemik yang persisten. Studi menunjukkan bahwa sebagian besar pasien stroke gagal tiba di unit gawat darurat dalam periode waktu emas (kurang dari 3 jam setelah onset gejala), yang merupakan syarat utama untuk pemberian terapi reperfusi kimiawi.

Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap keterlambatan ini sangat kompleks dan berlapis. Di tingkat individu, seringkali terdapat kurangnya kesadaran pasien atau keluarga untuk mengenali gejala awal stroke yang mendadak (seperti wajah perot, kelemahan lengan, bicara pelo). Di tingkat sistemik, keputusan untuk menggunakan transportasi pribadi alih-alih memanggil layanan ambulans medis sering kali memperburuk keadaan. Data menunjukkan bahwa pasien yang datang menggunakan ambulans memiliki kemungkinan jauh lebih besar untuk tiba lebih cepat karena mendapatkan prioritas triase dan pra-notifikasi ke rumah sakit, dibandingkan mereka yang diantar oleh keluarga yang mungkin terjebak kemacetan atau prosedur administrasi awal. Keterlambatan ini secara langsung mengurangi proporsi pasien yang bisa diselamatkan dengan intervensi medis canggih, yang pada akhirnya berkontribusi pada tingginya angka kecacatan permanen (Lacy et al., 2001; Saini et al., 2021).

Selain dampak mortalitas dan disabilitas motorik, beban epidemiologi stroke juga mencakup konsekuensi kognitif yang sering kali kurang mendapat perhatian dalam statistik umum. Stroke tidak hanya merusak jalur motorik yang menyebabkan kelumpuhan fisik, tetapi juga mencederai jaringan saraf kompleks yang mendukung fungsi berpikir, memori, dan emosi. Tinjauan sistematis terbaru menyoroti tingginya prevalensi kondisi yang disebut *cognitive frailty* atau kerentanan kognitif pada populasi

pascastroke. Kondisi ini menggambarkan penurunan cadangan kognitif otak (*cognitive reserve*) yang membuat pasien menjadi sangat rentan terhadap demensia vaskular di kemudian hari.

Kerusakan struktur otak akibat stroke, baik berupa infark luas maupun lesi kecil yang strategis di area kognitif, dapat mempercepat proses penuaan otak biologis. Hal ini memicu penurunan fungsi eksekutif (kemampuan merencanakan dan mengambil keputusan), atensi, dan memori (Binning et al., 2025). Dampak ini sering disebut sebagai “disabilitas tak kasat mata”, di mana pasien yang secara fisik tampak pulih, sebenarnya harus hidup dengan keterbatasan kognitif yang menghambat kemandirian fungsional mereka. Akibatnya, kualitas hidup pasien menurun drastis, dan beban psikologis serta fisik bagi *caregiver* (pengasuh) meningkat seiring waktu.

Secara ekonomi, beban stroke memberikan tekanan finansial yang luar biasa pada sistem kesehatan global. Data statistik dari *American Heart Association* menunjukkan bahwa biaya langsung (perawatan medis, obat-obatan, rehabilitasi) dan tidak langsung (hilangnya produktivitas karena kematian dini atau kecacatan) akibat stroke mencapai miliaran dolar setiap tahunnya. Meskipun angka kematian stroke telah menurun di beberapa negara maju berkat kemajuan teknologi medis, angka prevalensi atau jumlah orang yang hidup dengan riwayat stroke terus meningkat seiring dengan penuaan populasi global (Mozaffarian et al., 2015). Hal ini menciptakan tantangan jangka panjang bagi penyediaan layanan rehabilitasi dan perawatan kronis yang berkelanjutan. Sementara itu, di negara-negara berkembang, tantangannya lebih mendasar dan eksistensial, yaitu penyediaan akses terhadap pencegahan primer dan penanganan akut yang standar di tengah keterbatasan sumber daya. Tanpa intervensi global yang terkoordinasi untuk mengatasi kesenjangan akses dan mengendalikan faktor risiko sejak usia muda, beban epidemiologi stroke diprediksi akan terus meningkat, membawa dampak destruktif bagi kesejahteraan masyarakat dunia (Lavados et al., 2005; Saini et al., 2021).



BAB III

MEKANISME KERUSAKAN SELULER DAN MOLEKULER

Pada bab sebelumnya kita sudah membahas stroke secara umum, bagaimana aliran darah yang tersumbat atau pecah bisa merusak jaringan otak dan menimbulkan gejala klinis. Di bab ini pembahasan diarahkan lebih dalam, yaitu pada tingkat sel dan molekul. Tujuannya adalah memahami apa yang sebenarnya terjadi di dalam otak setelah aliran darah berhenti. Kita akan melihat bagaimana sel saraf kehilangan energi lalu mati, bagaimana sistem imun yang seharusnya melindungi justru bisa memperparah kerusakan, dan bagaimana perubahan kecil pada materi genetik seperti *RNA* ikut menentukan apakah sel otak mampu bertahan atau tidak. Dengan memahami proses ini, kita bisa melihat bahwa stroke bukan hanya masalah aliran darah yang terhenti, tetapi juga rangkaian reaksi biologis yang kompleks di dalam otak. Pengetahuan ini penting

karena memberi dasar bagi pengembangan strategi pencegahan dan terapi yang lebih tepat di masa depan.

Kaskade Iskemik dan Kematian Sel

Kaskade iskemik adalah rangkaian proses biologis yang terjadi di dalam sel ketika aliran darah ke jaringan otak berkurang atau terhenti. Istilah *iskemia* sendiri berarti berkurangnya suplai darah ke suatu organ atau jaringan, sehingga oksigen dan glukosa yang dibutuhkan untuk menghasilkan energi tidak sampai ke sel. Karena otak tidak memiliki cadangan energi yang memadai, kondisi ini segera memicu serangkaian reaksi berantai yang disebut kaskade. Dalam kaskade iskemik, kekurangan oksigen dan glukosa menyebabkan produksi energi dalam bentuk *Adenosine Triphosphate* (ATP) menurun drastis. ATP adalah molekul yang menjadi sumber energi utama bagi sel saraf. Ketika ATP berkurang, fungsi dasar sel seperti menjaga keseimbangan ion, mengatur aktivitas listrik, dan mempertahankan struktur membran mulai terganggu. Gangguan ini kemudian memicu masuknya ion kalsium dalam jumlah berlebihan ke dalam sel saraf. Kelebihan kalsium akan mengaktifkan enzim-enzim yang merusak protein, lipid (lemak yang membentuk membran sel), dan DNA. Selain itu, terbentuk pula radikal bebas, yaitu molekul reaktif yang dapat merusak komponen sel lebih lanjut. Jika proses ini berlanjut tanpa henti, sel saraf akan mengalami kerusakan permanen dan akhirnya mati. Inilah yang disebut kematian sel akibat kaskade iskemik. Proses ini menjadi salah satu mekanisme utama yang menjelaskan mengapa stroke atau gangguan aliran darah ke otak dapat menyebabkan kerusakan jaringan otak yang luas (Salaudeen et al., 2024; Xing et al., 2012).

Setelah cadangan energi di dalam sel saraf habis, fungsi dasar neuron mulai terganggu. Salah satu fungsi penting yang berhenti bekerja adalah pompa ion di membran sel. Pompa ini biasanya menjaga keseimbangan zat-zat bermuatan listrik seperti natrium, kalium, dan kalsium. Ketika pompa berhenti, natrium bersama air masuk ke dalam sel, sehingga sel saraf membengkak. Kondisi ini disebut edema seluler, yaitu pembengkakan sel

akibat kelebihan cairan. Pada saat yang sama, ion kalsium masuk ke dalam neuron dalam jumlah yang jauh lebih besar daripada normal. Kelebihan kalsium ini berbahaya karena dapat mengaktifkan berbagai enzim perusak. Misalnya, protease adalah enzim yang memecah protein, lipase memecah lemak yang membentuk membran sel, dan endonuklease merusak DNA di dalam inti sel. Aktivasi enzim-enzim ini membuat struktur sel semakin rapuh. Selain itu, kekurangan energi dan masuknya kalsium memicu pelepasan glutamat dalam jumlah besar. Glutamat adalah zat kimia otak yang berfungsi sebagai neurotransmitter, yaitu molekul yang dipakai sel saraf untuk berkomunikasi satu sama lain. Dalam kondisi normal, glutamat sangat penting untuk proses belajar, ingatan, dan aktivitas otak sehari-hari. Namun, jika jumlahnya berlebihan, glutamat justru menimbulkan eksitotoksitas. Eksitotoksitas adalah keadaan di mana neuron terstimulasi secara berlebihan, sehingga bukannya bekerja lebih baik, sel saraf malah rusak dan akhirnya mati.



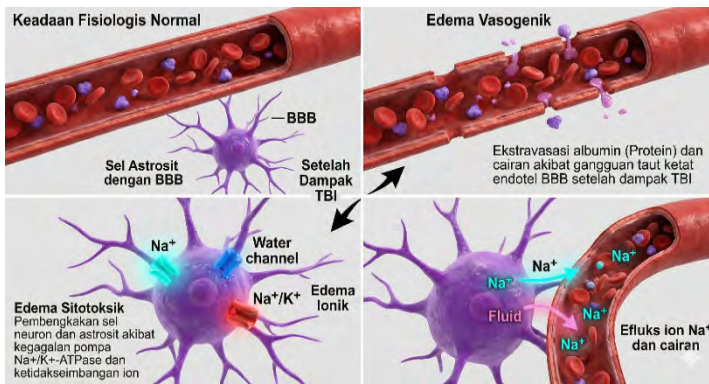
Gambar 3.1 (Mekanisme Kaskade Iskemik)

Proses kerusakan sel saraf semakin parah ketika terbentuk *radikal bebas*. *Radikal bebas* adalah molekul yang sangat reaktif dan mudah merusak komponen penting sel, seperti protein (penyusun struktur dan fungsi sel), *lipid* (lemak yang membentuk membran sel), serta DNA (materi genetik di inti sel). Molekul berbahaya ini muncul terutama karena gangguan fungsi *mitokondria*, yaitu organ kecil di dalam sel yang berperan sebagai “pabrik energi”, serta akibat ketidakseimbangan proses oksidasi di dalam sel. Kondisi ini tidak berdiri sendiri. *Radikal bebas* bekerja bersama dengan beberapa faktor lain yang sudah lebih dulu muncul, yaitu *asidosis intraseluler* (penurunan pH di dalam sel akibat penumpukan asam laktat), kelebihan ion kalsium, dan *eksitotoksisitas glutamat* (kerusakan akibat stimulasi berlebihan oleh zat kimia otak bernama glutamat). Kombinasi dari semua faktor ini menciptakan lingkungan yang sangat merusak bagi neuron.

1. Kegagalan Pompa Ion dan Edema Sitotoksik

Salah satu tugas paling penting ATP (Adenosine Triphosphate, molekul energi utama di dalam sel) pada sel saraf adalah menggerakkan pompa ion, terutama pompa Natrium-Kalium (Na^+/K^+ -ATPase). Pompa ini bekerja terus-menerus tanpa berhenti. Fungsinya adalah mengeluarkan ion natrium (Na^+) dari dalam sel dan memasukkan ion kalium (K^+) ke dalam sel. Proses ini dilakukan melawan perbedaan konsentrasi alami ion di dalam dan di luar sel, sehingga membutuhkan energi yang besar. Aktivitas pompa natrium-kalium sangat penting karena menjaga tegangan listrik membran sel, yang disebut potensial membran istirahat. Tegangan listrik ini adalah kondisi dasar yang memungkinkan sel saraf dapat menghantarkan sinyal listrik. Selain itu, pompa ini juga berperan menjaga keseimbangan cairan di dalam sel agar sel tidak membengkak atau menyusut. Diperkirakan, hanya pompa natrium-kalium ini saja sudah menghabiskan hingga 70% dari seluruh energi yang diproduksi otak. Angka ini menunjukkan betapa besar kebutuhan energi otak hanya untuk mempertahankan fungsi dasar sel saraf

Ketika cadangan *ATP* (Adenosine Triphosphate, molekul energi utama sel) habis, pompa natrium-kalium berhenti bekerja. Tanpa pompa ini, sistem pertahanan sel runtuh. Ion kalium (K^+), yang seharusnya tetap berada di dalam sel, mulai keluar dalam jumlah besar. Sebaliknya, ion natrium (Na^+) dan ion klorida (Cl^-) masuk ke dalam sel tanpa kendali. Sesuai dengan hukum osmosis, air akan selalu mengikuti pergerakan garam, terutama natrium. Karena natrium masuk ke dalam sel secara masif, air dari luar sel (ruang ekstraseluler) ikut tertarik masuk melewati membran sel.



Gambar 3.2 (Mekanisme Kegagalan Pompa Ion dan Edema Sitotoksik)

Akibatnya, neuron (sel saraf) dan sel glia (sel pendukung saraf) menyerap air dan membengkak dengan cepat, seperti spons yang direndam air. Kondisi pembengkakan sel ini disebut *edema sitotoksik* (*cytotoxic edema*), yaitu keadaan di mana sel-sel otak membengkak akibat gangguan keseimbangan ion dan masuknya air ke dalam sel. *Edema sitotoksik* merupakan tahap awal dari pembengkakan otak. Kondisi ini berbahaya karena membuat bentuk sel menjadi tidak normal, merusak organel di dalam sel (organel adalah bagian-bagian kecil di dalam sel yang memiliki fungsi khusus, misalnya mitokondria sebagai penghasil energi), serta mempersempit ruang di luar sel (*ruang ekstraseluler*). Penyempitan ruang ini akhirnya menghambat aliran darah yang tersisa di pembuluh kapiler otak, suatu fenomena yang

dikenal sebagai *no-reflow*, yaitu keadaan ketika darah tidak bisa lagi mengalir dengan lancar meskipun sumbatan utama sudah teratasi.

Selain itu, hilangnya perbedaan konsentrasi ion di dalam dan di luar sel (*gradien ion*) menyebabkan membran sel kehilangan muatan listriknya. Kondisi ini disebut *depolarisasi membran*. Jika depolarisasi berlangsung terus-menerus tanpa pemulihan, maka disebut *depolarisasi anoksik (anoxic depolarization)*. Depolarisasi anoksik membuka jalan bagi masuknya ion kalsium (Ca^{2+}) dalam jumlah besar ke dalam sel. Masuknya kalsium ini sangat berbahaya karena memicu serangkaian proses yang merusak dan pada akhirnya dapat mematikan sel saraf (Kim et al., 2024; Salaudeen et al., 2024).

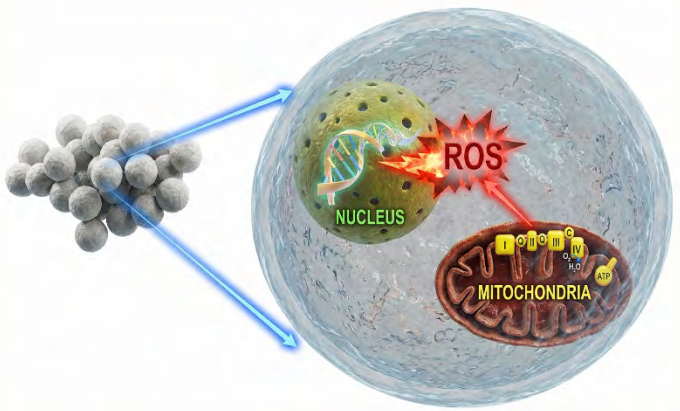
2. Eksitotoksisitas Glutamat

Ketika membran neuron mengalami depolarisasi yang tidak terkontrol, sel saraf melepaskan *neurotransmitter* dalam jumlah besar ke ruang sinapsis, yaitu celah kecil tempat sel saraf saling berkomunikasi. *Neurotransmitter* utama yang dilepaskan adalah *glutamat*. Glutamat merupakan zat kimia otak yang bersifat *eksitatori*, artinya berfungsi merangsang aktivitas sel saraf lain. Dalam keadaan normal, glutamat dilepaskan dalam jumlah kecil dan terukur untuk menyampaikan sinyal antar-neuron. Setelah itu, glutamat segera dibersihkan atau diserap kembali oleh sel *astrofit* (sel pendukung saraf) agar tidak menumpuk dan merusak keseimbangan. Pada kondisi *iskemia* (berkurangnya aliran darah dan oksigen ke otak), mekanisme pembersihan glutamat ini gagal karena astrofit juga kehabisan energi. Lebih buruk lagi, protein khusus yang disebut *transporter glutamat*, yang biasanya berfungsi menyerap glutamat dari ruang sinaps, justru berbalik arah. Alih-alih membersihkan, transporter ini malah melepaskan lebih banyak glutamat ke luar sel. Akibatnya, glutamat menumpuk dalam jumlah berlebihan di ruang sinaps dan kondisi ini memperparah kerusakan sel saraf (Shen et al., 2022).

Akibat pelepasan glutamat yang tidak terkontrol, terjadi penumpukan glutamat di ruang luar sel saraf (*ruang ekstraseluler*). Konsentrasi

glutamat yang berlebihan ini kemudian menempel dan mengaktifkan reseptor di permukaan neuron penerima sinyal (*neuron pasca-sinaps*), terutama reseptor *NMDA* (*N-methyl-D-aspartate receptor*) dan reseptor *AMPA*. Aktivasi berlebihan pada reseptor ini membuat saluran ion terbuka lebar, sehingga ion kalsium (Ca^{2+}) dan natrium (Na^+) masuk ke dalam sel dalam jumlah yang sangat besar. Masuknya kalsium yang berlebihan menjadi titik kritis yang menentukan nasib sel. Kalsium di dalam sel yang terlalu tinggi berperan sebagai sinyal “bunuh diri” karena mengaktifkan berbagai enzim penghancur. Misalnya, *protease* adalah enzim yang memecah protein, *lipase* merusak membran lemak yang melindungi sel, dan *nuklease* memotong DNA di dalam inti sel. Fenomena ketika neuron mati akibat rangsangan berlebihan dari glutamat ini disebut *eksitotoksisitas* (*excitotoxicity*). Secara harfiah, istilah ini berarti sel saraf “bekerja sampai mati” karena terus-menerus dipaksa aktif, padahal dalam kondisi kekurangan energi (Shen et al., 2022; Salaudeen et al., 2024).

3. Serangan Radikal Bebas



Gambar 3.3 (Kerusakan Sel Saraf Akibat Serangan Radikal Bebas)

Selain mengalami gangguan akibat penumpukan kalsium, sel yang kekurangan aliran darah (disebut kondisi *iskemia*) juga menghadapi bahaya lain dari dalam dirinya, yaitu stres oksidatif. Stres oksidatif

muncul ketika jumlah zat berbahaya yang disebut radikal bebas diproduksi lebih banyak daripada kemampuan sel untuk menetralkannya. Radikal bebas adalah molekul yang sangat tidak stabil karena memiliki elektron yang tidak berpasangan. Ketidakstabilan ini membuat radikal bebas sangat reaktif dan mudah merusak komponen penting di dalam sel, seperti membran, protein, dan DNA. Dalam istilah medis, radikal bebas ini sering disebut *Spesies Oksigen Reaktif* atau *Reactive Oxygen Species (ROS)*.

Dalam stroke iskemik, radikal bebas yang terbentuk dari mitokondria rusak maupun dari aktivasi enzim tertentu akan menyerang hampir semua bagian sel. Lipid yang menjadi bahan utama membran sel mengalami proses yang disebut *peroksidasi lipid*, sehingga membran menjadi rapuh dan mudah bocor. Protein yang berfungsi menjaga struktur dan menjalankan kerja sel juga rusak, membuat sel kehilangan kestabilannya. Tidak berhenti di situ, radikal bebas bahkan bisa merusak DNA di inti sel, menyebabkan mutasi atau memutus rantai genetik yang seharusnya menjaga kelangsungan hidup sel.

Menariknya, peningkatan produksi radikal bebas (*Reactive Oxygen Species/ROS*) justru paling besar terjadi ketika aliran darah kembali masuk ke jaringan setelah periode iskemia. Fenomena ini dikenal sebagai *cedera reperfusi (reperfusion injury)*. Pada saat oksigen kembali mengalir ke jaringan yang sudah rusak, sistem sel yang sebelumnya kacau tidak mampu memanfaatkannya dengan baik. Alih-alih memperbaiki keadaan, oksigen tersebut malah digunakan untuk menghasilkan “badai” radikal bebas yang semakin memperparah kerusakan sel. Selain itu, stres oksidatif juga memicu reaksi peradangan. Proses ini terjadi karena sel-sel imun diaktifkan bersama dengan molekul sinyal yang menimbulkan inflamasi. Akibatnya, tercipta lingkungan yang beracun bagi sel-sel yang masih berusaha bertahan hidup (Pawluk et al., 2022; Salaudeen et al., 2024).

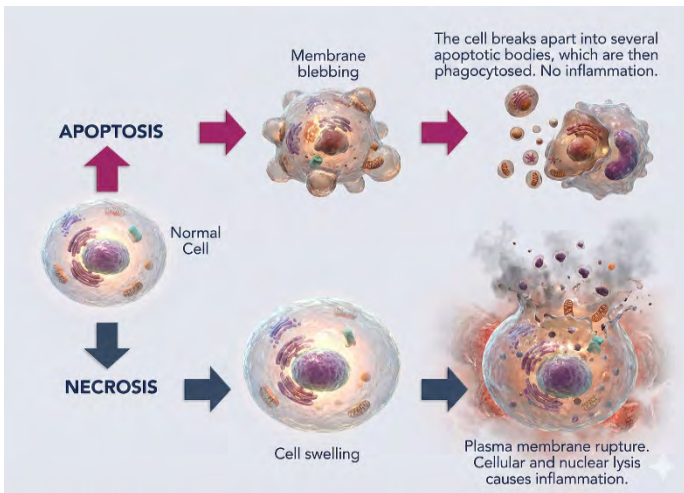
4. Nekrosis dan Apoptosis

Puncak dari kekacauan biokimia yang terjadi dalam stroke adalah kematian sel. Proses ini tidak berlangsung dengan satu pola saja, melainkan melalui berbagai mekanisme yang berbeda, tergantung pada seberapa parah sel kehilangan energi untuk bertahan hidup. Dua bentuk kematian sel yang paling klasik adalah nekrosis dan apoptosis. Nekrosis merupakan kematian sel yang terjadi secara mendadak akibat kerusakan berat, biasanya ditandai dengan pecahnya membran sel sehingga isi sel keluar dan menimbulkan peradangan di sekitarnya. Sementara itu, apoptosis adalah kematian sel yang lebih teratur dan “terprogram.” Dalam apoptosis, sel seolah menjalankan proses bunuh diri yang terkontrol, di mana komponen sel dipecah menjadi bagian-bagian kecil yang kemudian dibersihkan oleh sistem tubuh tanpa menimbulkan peradangan.

Nekrosis adalah bentuk kematian sel yang bisa disebut “kotor” karena terjadi secara pasif dan tidak terprogram. Kondisi ini biasanya muncul di bagian inti infark (*ischemic core*), yaitu pusat area otak yang mengalami sumbatan parah sehingga aliran darah turun drastis hingga hanya tersisa sekitar 15–20 % dari normal. Di wilayah ini, sel benar-benar kehabisan energi dalam waktu singkat. Karena tidak ada cadangan energi, sel tidak mampu menjalankan mekanisme pertahanan atau program kematian yang lebih teratur.

Pompa ion yang seharusnya menjaga keseimbangan cairan di dalam sel berhenti bekerja. Sel pun membengkak lalu pecah (*lysis*), menumpahkan seluruh isi di dalamnya, mulai dari sitoplasma hingga organel, ke lingkungan sekitar. Tubuh mengenali tumpahan isi sel ini sebagai sesuatu yang asing. Respon alami tubuh adalah memicu peradangan (*inflamasi*) hebat. Sel-sel imun segera datang menyerbu area tersebut, tetapi serangan ini sering kali justru memperburuk keadaan karena ikut merusak jaringan sehat di sekitarnya (Ren et al., 2023; Xing et al., 2012).

Apoptosis adalah bentuk kematian sel yang bisa disebut “bersih” karena berlangsung secara aktif dan terprogram. Proses ini lebih sering terjadi di area penumbra, yaitu wilayah di sekitar inti infark. Di bagian ini, aliran darah memang berkurang, tetapi sel-sel masih memiliki sedikit cadangan energi untuk menjalankan mekanisme tertentu. Kerusakan yang dipicu oleh kelebihan kalsium atau serangan radikal bebas akan mengaktifkan sensor internal di dalam sel. Sensor ini memicu program bunuh diri sel. Mitokondria yang rusak melepaskan zat bernama *sitokrom c*, yang kemudian mengaktifkan enzim pelaksana kematian yang disebut *kaspase (caspases)*. Enzim kaspase bekerja dengan cara memotong DNA dan protein sel secara teratur. Setelah itu, sel akan menyusut, memadat, lalu terpecah menjadi kantong-kantong kecil yang disebut *apoptotic bodies*. Kantong kecil ini kemudian dibersihkan oleh sel pembersih tubuh tanpa menimbulkan peradangan yang merusak jaringan sekitar. Apoptosis adalah proses yang berlangsung perlahan, bisa memakan waktu dari beberapa jam hingga beberapa hari. Justru karena sifatnya yang bertahap, kondisi ini memberi kesempatan bagi dokter untuk melakukan intervensi medis dan berusaha menyelamatkan sel-sel di area penumbra (Ren et al., 2023; Salaudeen et al., 2024).



Gambar 3.4 (Perbandingan Proses Nekrosis dan Apoptosis)

Selain nekrosis dan apoptosis yang sudah lama dikenal, penelitian mutakhir menemukan adanya bentuk kematian sel hibrida yang disebut nekroptosis (*neuroptosis*). Nekroptosis bisa dipahami sebagai jenis nekrosis yang tidak terjadi secara acak, melainkan diatur oleh program genetik tertentu. Proses ini dikendalikan oleh protein khusus, antara lain *RIPK1* dan *RIPK3*. Secara fisik, nekroptosis tampak mirip dengan nekrosis karena sel akhirnya pecah dan menumpahkan isinya. Namun, jalannya proses ini dikontrol oleh sinyal molekuler yang menyerupai mekanisme apoptosis. Dengan kata lain, nekroptosis adalah gabungan antara “kematian sel yang kacau” dan “kematian sel yang teratur.” Penemuan jalur nekroptosis membuka peluang baru dalam penelitian obat stroke. Jika protein pengatur nekroptosis dapat dihambat, maka kematian sel bisa dicegah atau setidaknya dikurangi, sehingga jaringan otak memiliki kesempatan lebih besar untuk bertahan hidup (Ren et al., 2023).

Memahami secara mendalam bagaimana kaskade iskemik bekerja membuat kita mengerti mengapa prinsip utama dalam penanganan stroke adalah Time is brain. Ungkapan ini menekankan bahwa setiap menit yang hilang berarti semakin banyak sel otak yang rusak dan tidak bisa kembali. Kaskade iskemik bukanlah peristiwa yang terjadi seketika, melainkan rangkaian proses yang berkembang dari waktu ke waktu. Pada fase awal, kerusakan biasanya masih terbatas pada gangguan ionik, yaitu ketidakseimbangan muatan listrik di dalam dan luar sel. Kondisi ini masih bisa diperbaiki bila aliran darah segera dipulihkan. Namun, jika dibiarkan berlarut, kerusakan akan semakin dalam. Sel mulai mengalami gangguan biokimia, organel penting seperti mitokondria rusak, dan akhirnya terjadi kematian sel yang bersifat permanen serta tidak dapat dipulihkan lagi (*irreversibel*).

Semakin cepat intervensi dilakukan, semakin besar peluang untuk menyelamatkan jaringan otak yang masih bertahan hidup. Inilah makna sejati dari prinsip Time is brain, bahwa setiap menit sangat menentukan nasib sel-sel otak. Di sinilah konsep penumbra menjadi sangat penting. Penumbra adalah bagian jaringan otak yang berada di sekitar inti infark.

Jaringan ini bisa diibaratkan sedang “sekarat” karena ikut terseret dalam rangkaian kerusakan akibat eksitotoksisitas dan stres oksidatif, tetapi belum benar-benar mati. Hal ini terjadi karena penumbra masih menerima sedikit aliran darah dari pembuluh darah kolateral, yaitu jalur cadangan yang membantu menyuplai oksigen. Seluruh terapi stroke fase akut, mulai dari trombolisis (penghancuran gumpalan darah dengan obat) hingga trombektomi (pengangkatan gumpalan darah secara mekanis), ditujukan untuk menyelamatkan penumbra sebelum jaringan ini benar-benar hancur melalui nekrosis atau apoptosis.

Selain itu, pemahaman tentang peran reseptor glutamat dan jalur radikal bebas telah mendorong penelitian obat-obatan neuroprotektan, yaitu obat yang dirancang untuk melindungi sel saraf. Walaupun tantangan klinisnya masih besar, harapan tetap ada. Dengan memutus rantai kaskade kerusakan, misalnya dengan menghambat reseptor NMDA atau memberikan antioksidan, para ilmuwan berusaha memperpanjang daya tahan sel otak terhadap iskemia. Tujuannya adalah memberi lebih banyak waktu bagi dokter untuk memulihkan aliran darah dan menyelamatkan jaringan otak yang masih bisa bertahan hidup (Salaudeen et al., 2024; Shen et al., 2022).

Peran Inflamasi dan Sistem Imun dalam Kerusakan Otak

Otak sebenarnya punya pelindung alami yang disebut *blood-brain barrier* atau sawar darah otak. Pelindung ini biasanya mencegah sel-sel imun dari luar masuk ke jaringan otak. Namun saat stroke terjadi, pelindung ini bisa rusak, sehingga sel imun masuk dan memicu peradangan. Masalahnya, peradangan ini punya dua sisi. Di satu sisi, sistem imun memang berusaha membantu dengan membersihkan jaringan yang rusak dan memulai proses penyembuhan. Tapi di sisi lain, reaksi yang terlalu kuat justru bisa memperparah kerusakan. Sel-sel otak yang tadinya masih bisa diselamatkan akhirnya ikut mati karena serangan berlebihan dari sistem imun. Inilah yang disebut paradoks imun: mekanisme pertahanan tubuh yang

seharusnya melindungi, malah bisa memperburuk keadaan. Memahami paradoks ini penting karena kerusakan otak pascastroke tidak hanya ditentukan oleh lamanya aliran darah terhenti, tetapi juga oleh seberapa besar respon imun ikut berperan. Bahkan, peradangan yang muncul saat stroke bisa berlanjut menjadi peradangan kronis. Dalam jangka panjang, kondisi ini dapat meningkatkan risiko gangguan kognitif dan demensia.

Salah satu hal yang penting untuk dipahami dalam stroke adalah bagaimana sistem kekebalan tubuh bekerja. Sistem imun biasanya dikenal sebagai mekanisme pertahanan yang melindungi tubuh dari ancaman seperti bakteri, virus, atau sel kanker. Ia berfungsi menjaga agar tubuh tetap sehat dengan cara melawan hal-hal yang dianggap berbahaya. Dalam kondisi stroke, yaitu ketika aliran darah ke otak terhenti karena sumbatan atau pecahnya pembuluh darah, peran sistem imun menjadi lebih rumit. Otak yang mengalami cedera akan memicu respon pertahanan. Respon ini memang diperlukan, tetapi tidak selalu membawa hasil yang baik. Di satu sisi, sistem imun membantu membersihkan sel-sel otak yang sudah mati dan sisa jaringan yang rusak. Proses ini penting agar tubuh bisa memulai langkah penyembuhan. Namun di sisi lain, reaksi yang muncul sering kali terlalu kuat. Peradangan, yaitu kondisi ketika tubuh mengirimkan sinyal kimia dan sel-sel imun untuk melawan kerusakan, bisa menjadi berlebihan. Akibatnya, jaringan otak yang masih sehat ikut terkena dampak dan mengalami kerusakan. Inilah yang disebut sebagai paradoks imun. Mekanisme pertahanan yang seharusnya melindungi justru dapat memperburuk keadaan. Sistem imun memang diperlukan untuk pemulihan, tetapi jika reaksinya tidak terkendali, ia bisa memperluas kerusakan otak. Paradoks ini menjelaskan bahwa stroke bukan hanya masalah aliran darah yang terhenti, melainkan juga masalah bagaimana tubuh bereaksi terhadap cedera tersebut.

Kerusakan otak pada pasien stroke ternyata bukan hanya disebabkan oleh aliran darah yang terhenti sehingga otak kekurangan oksigen. Tubuh pasien sendiri ikut berperan dalam memperparah kondisi ini. Ketika sel-sel otak mulai mati karena tidak mendapat cukup darah, mereka mengirimkan

semacam “sinyal bahaya” ke jaringan sekitarnya. Sinyal ini dikenal dalam dunia medis sebagai *Damage-Associated Molecular Patterns* atau DAMPs. Secara sederhana, DAMPs adalah potongan molekul dari sel yang rusak, yang memberi tahu sistem imun bahwa ada bagian tubuh yang sedang terluka dan perlu ditangani. Begitu sinyal ini muncul, sistem imun segera bereaksi.

Awalnya, reaksi ini dimaksudkan untuk melindungi otak. Sistem imun berusaha membersihkan sel-sel yang mati dan memperbaiki jaringan yang rusak. Namun, respon tersebut sering kali terlalu kuat. Sel-sel imun yang ada di otak, seperti mikroglia, menjadi sangat aktif. Selain itu, sel-sel imun dari aliran darah, seperti leukosit, ikut masuk ke otak melalui sawar darah otak yang sudah melemah. Gabungan dari semua reaksi ini menciptakan peradangan yang berlebihan. Peradangan adalah kondisi ketika tubuh mengirimkan banyak sel imun dan zat kimia untuk melawan kerusakan. Jika jumlahnya terlalu banyak, lingkungan di sekitar jaringan otak menjadi “beracun” dan justru merusak sel-sel otak yang masih sehat. Akibatnya, area kerusakan meluas dan kondisi pasien semakin berat (Jiang et al., 2020; Pawluk et al., 2020).

1. Aktivasi Mikroglia

Mikroglia adalah salah satu sel penting dalam sistem kekebalan otak. Berbeda dengan sel imun lain yang berasal dari darah, mikroglia sudah menetap di dalam sistem saraf pusat sejak awal perkembangan. Dalam kondisi normal, mikroglia berperan seperti penjaga yang selalu berpatroli. Mereka memantau kesehatan sel saraf (neuron) dan memastikan lingkungan otak tetap seimbang serta aman. Namun, ketika terjadi stroke iskemik, yaitu kondisi ketika aliran darah ke otak berkurang atau terhenti sehingga jaringan kekurangan oksigen, mikroglia menjadi sel pertama yang bereaksi. Begitu mendeteksi adanya kerusakan, mikroglia langsung berubah bentuk, jumlahnya bertambah dengan cepat, dan bergerak menuju area otak yang cedera. Perubahan perilaku ini disebut sebagai aktivasi mikroglia. Aktivasi berarti mikroglia beralih dari keadaan “tenang” menjadi “siaga penuh” untuk menghadapi

kerusakan. Mereka mulai melepaskan berbagai zat kimia dan sinyal yang memicu peradangan. Tujuannya adalah membersihkan jaringan yang rusak dan membantu proses pemulihan. Namun, jika aktivasi berlangsung terlalu lama atau terlalu kuat, mikroglia justru bisa memperburuk kerusakan otak (Jiang et al., 2020).

Mikroglia memiliki kemampuan untuk mengubah sifat fungsionalnya yang secara tradisional dikategorikan ke dalam dua fenotipe yaitu M1 dan M2. Namun pembagian M1 dan M2 sebenarnya merupakan penyederhanaan konseptual karena pada kenyataannya *mikroglia* menunjukkan spektrum fenotipe yang lebih kompleks beragam dan bersifat kontinum bukan dua kutub yang terpisah (Ransohoff 2016). Fenotipe tersebut lebih tepat dipahami sebagai kumpulan keadaan (*states*) dinamis di mana sel terus melakukan adaptasi fungsional berdasarkan sinyal spesifik dari lingkungan mikro otak yang mengalami cedera (Benusa et al 2020 Paolicelli et al 2022). Meskipun pada fase awal setelah *stroke* sebagian besar *mikroglia* sering digambarkan berubah menjadi tipe M1 transisi ini sesungguhnya mencerminkan pergeseran posisi dalam spektrum aktivasi yang luas untuk merespons kerusakan jaringan secara spesifik.

Mikroglia M1 bersifat *proinflamasi*, artinya mereka memicu peradangan. Dalam kondisi ini, mikroglia M1 melepaskan berbagai zat kimia yang berbahaya bagi sel otak. Zat tersebut antara lain sitokin *proinflamasi* (misalnya *Tumor Necrosis Factor-alpha* atau TNF- α , dan *Interleukin-1 beta* atau IL-1 β), radikal bebas yang dapat merusak sel, serta enzim penghancur protein. Tujuan alami dari pelepasan zat-zat ini sebenarnya adalah untuk membunuh patogen atau kuman yang mungkin menyerang. Namun, pada *stroke* tidak ada infeksi bakteri. Akibatnya, zat beracun ini justru menyerang neuron yang sedang sekarat di area penumbra, yaitu wilayah di sekitar pusat *stroke* yang masih memiliki peluang untuk diselamatkan. Pada tahap ini, mikroglia yang seharusnya berperan sebagai pelindung berubah menjadi penyerang.

Alih-alih membantu pemulihan, mereka memperburuk kerusakan otak dengan memperluas area cedera (Jiang et al., 2020).

Seiring berjalannya waktu, mikroglia tidak hanya bertahan dalam bentuk M1 yang merusak, tetapi juga memiliki kemampuan untuk berubah menjadi tipe M2. Mikroglia M2 dikenal sebagai bentuk yang bersifat *antiinflamasi*, yaitu menekan peradangan, sekaligus berperan sebagai “penyembuh” bagi jaringan otak. Dalam kondisi ini, mikroglia melepaskan faktor pertumbuhan, yaitu zat yang merangsang perbaikan jaringan, serta sitokin, yaitu molekul yang membantu menenangkan reaksi peradangan. Selain itu, mikroglia M2 melakukan proses yang disebut fagositosis. Fagositosis adalah kemampuan sel untuk “memakan” dan membersihkan sisa-sisa sel yang sudah mati, sehingga lingkungan otak menjadi lebih sehat. Tidak hanya itu, mikroglia M2 juga berperan dalam merangsang pembentukan pembuluh darah baru dan memperbaiki jaringan saraf yang rusak. Semua fungsi ini sangat penting untuk pemulihan setelah stroke.

Sayangnya, dalam kasus stroke, keseimbangan antara mikroglia M1 dan M2 sering terganggu. Mikroglia M1 yang bersifat merusak biasanya bertahan lebih lama, sementara perubahan ke arah M2 yang menyembuhkan sering terjadi terlambat atau terlalu lemah. Akibatnya, proses perbaikan otak tidak berjalan optimal. Karena itu, strategi terapi modern banyak berfokus pada cara mengatur atau “menjinakkan” mikroglia. Tujuannya adalah mendorong mikroglia agar lebih cepat beralih dari mode perusak (M1) ke mode penyembuh (M2), sehingga kerusakan otak bisa dikurangi dan peluang pemulihan menjadi lebih besar (Jiang et al., 2020).

2. Invasi Leukosit

Selain aktivasi sel imun yang memang sudah ada di otak, stroke juga memicu pergerakan besar-besaran sel darah putih atau leukosit dari aliran darah menuju jaringan otak. Leukosit adalah sel imun yang biasanya beredar di dalam darah dan berfungsi melawan infeksi atau membersihkan jaringan yang rusak. Dalam keadaan normal, otak

dilindungi oleh lapisan pengaman yang sangat ketat bernama *Sawar Darah Otak* atau *Blood-Brain Barrier*. Lapisan ini bekerja seperti benteng yang menjaga agar zat berbahaya maupun sel-sel darah tidak bisa masuk sembarangan ke jaringan saraf. Dengan adanya benteng ini, otak tetap berada dalam lingkungan yang stabil dan aman.

Namun, ketika stroke terjadi, terutama akibat iskemia (berkurangnya aliran darah dan oksigen ke otak), lapisan pelindung tersebut mengalami kerusakan. Peradangan yang muncul di tahap awal semakin memperlemah fungsi benteng ini. Akibatnya, *Sawar Darah Otak* menjadi bocor. Kebocoran ini membuka jalan bagi leukosit dari sirkulasi darah untuk masuk ke dalam otak. Proses yang disebut sebagai invasi leukosit ini menambah beban kerusakan, karena sel-sel imun yang masuk dapat memicu peradangan lebih lanjut dan memperluas cedera jaringan otak (Grønberg et al., 2013).

Gelombang pertama invasi sel imun ke otak setelah stroke biasanya didominasi oleh neutrofil, yaitu jenis sel darah putih yang dikenal paling agresif. Neutrofil mulai masuk ke area otak yang rusak hanya dalam hitungan jam setelah stroke terjadi, dan jumlahnya mencapai puncak antara hari pertama hingga hari ketiga. Begitu berada di jaringan otak, neutrofil melepaskan enzim penghancur protein yang sangat kuat, salah satunya adalah *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9). Enzim ini dapat merusak dinding pembuluh darah otak sehingga memperparah pembengkakan atau edema, yaitu kondisi ketika jaringan otak dipenuhi cairan dan menjadi bengkak.

Selain itu, neutrofil juga bisa menyumbat pembuluh darah kapiler, yaitu pembuluh darah kecil yang berfungsi menyalurkan darah ke jaringan otak. Penyumbatan ini menimbulkan fenomena yang disebut *no-reflow*. Istilah ini menggambarkan keadaan ketika aliran darah tetap tidak bisa masuk ke jaringan otak, meskipun sumbatan utama di pembuluh besar sudah berhasil dibuka. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa jika masuknya neutrofil ke otak dapat dihambat, luas kerusakan otak bisa berkurang. Temuan ini menegaskan bahwa

neutrofil berperan besar dalam memperburuk cedera otak pada fase akut stroke (Grønberg et al., 2013).

Setelah gelombang neutrofil mereda, giliran sel imun lain yang datang ke otak, yaitu monosit dan limfosit T. Monosit adalah jenis sel darah putih yang beredar di dalam darah. Begitu masuk ke jaringan otak, monosit akan berubah menjadi makrofag, yaitu sel yang berfungsi “memakan” dan membersihkan sisa-sisa sel yang sudah mati. Dalam hal ini, makrofag bekerja sama dengan mikroglia untuk merapikan area otak yang rusak. Peran limfosit T lebih rumit. Ada jenis limfosit T yang justru memperburuk kerusakan dengan memicu peradangan tambahan. Namun, ada juga jenis lain yang disebut sel T regulator. Sel T regulator berfungsi menekan peradangan yang berlebihan dan membantu melindungi jaringan otak agar tidak semakin rusak. Karena ada berbagai jenis sel imun dengan fungsi yang berbeda, kondisi di dalam otak *pascastroke* menjadi sangat dinamis. Ada saat-saat ketika proses perusakan lebih dominan, dan ada pula saat-saat ketika proses penyembuhan mulai mengambil alih. Pertarungan antara kedua proses ini tidak berhenti dalam satu atau dua hari, melainkan bisa berlangsung selama berhari-hari bahkan berminggu-minggu setelah stroke terjadi (Grønberg et al., 2013).

3. Badai Sitokin

Komunikasi antar sel imun di otak berlangsung melalui molekul kecil yang disebut sitokin. Sitokin adalah protein yang berfungsi sebagai “pesan kimia” untuk memberi tahu sel lain apa yang harus dilakukan. Saat stroke terjadi, produksi sitokin meningkat tajam. Lonjakan besar ini sering disebut sebagai badai sitokin, yaitu kondisi ketika otak dipenuhi oleh sinyal-sinyal peradangan. Badai sitokin membuat suasana di jaringan otak menjadi kacau karena terlalu banyak pesan yang memicu reaksi imun.

Beberapa sitokin utama yang berperan dalam proses ini adalah *Interleukin-1 beta* (IL-1 β), *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), dan *Interleukin-6* (IL-6). Ketiganya termasuk sitokin *proinflamasi*, artinya

mereka mendorong terjadinya peradangan. Fungsi mereka mirip dengan alarm: memanggil lebih banyak sel imun ke lokasi cedera dan mengaktifkan mekanisme yang bisa mempercepat kematian sel saraf (neuron). Akibatnya, meskipun tujuan awal sitokin adalah melindungi dan memperbaiki, jumlah yang berlebihan justru memperburuk kerusakan otak. Badai sitokin ini menjadi salah satu faktor penting yang menjelaskan mengapa cedera otak *pascastroke* bisa semakin meluas (Pawluk et al., 2020).

Salah satu zat yang berperan besar dalam memperburuk kerusakan otak saat stroke adalah IL-1 β . Zat ini termasuk dalam kelompok *sitokin*, yaitu protein kecil yang diproduksi tubuh untuk mengatur respons peradangan. Ketika kadar IL-1 β meningkat di otak maupun di cairan serebrospinal (cairan bening yang mengelilingi otak dan sumsum tulang belakang), hal itu terbukti berkaitan dengan ukuran area otak yang mati akibat stroke (*volume infark*) yang lebih luas. Akibatnya, kondisi pasien biasanya menjadi lebih parah. Selain itu, IL-1 β juga dapat memicu demam sentral, yaitu kenaikan suhu tubuh yang berasal dari kerusakan sistem pengatur suhu di otak. Demam jenis ini berbeda dari demam karena infeksi, dan justru bisa memperburuk kerusakan jaringan otak.

Zat lain yang juga berperan penting adalah TNF- α . Sama seperti IL-1 β , TNF- α juga termasuk sitokin. Menariknya, TNF- α memiliki dua sisi. Dalam jumlah kecil, ia membantu melindungi sel dan mendukung mekanisme pertahanan tubuh. Namun, ketika kadarnya melonjak tinggi saat terjadi stroke, TNF- α justru berbahaya. Ia dapat memicu apoptosis, yaitu proses kematian sel yang terprogram, dan merusak mielin, yaitu lapisan pelindung yang menyelimuti serabut saraf agar sinyal listrik bisa berjalan dengan baik. Sementara itu, IL-6 lebih sering digunakan sebagai penanda atau *biomarker* dalam darah untuk menilai seberapa parah stroke yang dialami seseorang. Semakin tinggi kadar IL-6 yang terdeteksi, biasanya semakin buruk pula perkiraan hasil atau prognosis pasien. Tidak hanya menimbulkan kerusakan di

otak, sitokin-sitokin ini juga dapat masuk ke aliran darah dan memicu peradangan di seluruh tubuh. Kondisi ini bisa menimbulkan berbagai komplikasi tambahan, misalnya infeksi setelah stroke atau gangguan pada fungsi jantung (Pawluk et al., 2020).

Reaksi sistem imun dan peradangan yang muncul akibat stroke ternyata tidak berhenti begitu pasien keluar dari rumah sakit. Banyak penelitian menunjukkan bahwa peradangan setelah stroke tidak benar-benar hilang, melainkan bertahan dalam bentuk peradangan kronis tingkat rendah (*low-grade chronic inflammation*). Peradangan jenis ini berarti tubuh terus berada dalam kondisi “sedikit meradang” yang bisa berlangsung selama bertahun-tahun. Salah satu penyebabnya adalah mikroglia, yaitu sel kekebalan khusus yang berada di dalam otak. Normalnya, mikroglia berfungsi sebagai “penjaga” yang melindungi jaringan saraf dari ancaman. Namun, setelah stroke, sel-sel ini dapat tetap berada dalam keadaan siaga atau “waspada” dalam waktu lama. Dalam kondisi tersebut, mikroglia terus melepaskan sitokin *proinflamasi*, yaitu protein kecil yang memicu dan mempertahankan peradangan. Jika pelepasan ini berlangsung terus-menerus, jaringan otak yang masih sehat perlahan bisa rusak karena tergerogoti oleh proses peradangan yang tidak kunjung reda (Jiang et al., 2020).

Peradangan kronis yang muncul setelah stroke diyakini menjadi penghubung penting antara stroke dan munculnya demensia vaskular di kemudian hari. Demensia vaskular adalah jenis penurunan fungsi otak yang terjadi akibat kerusakan pembuluh darah di otak. Dalam kondisi ini, sitokin peradangan yang terus diproduksi dapat mengganggu plastisitas sinaps, yaitu kemampuan otak untuk membentuk dan memperkuat koneksi antar sel saraf yang berperan dalam menyimpan memori baru. Selain itu, peradangan juga menghambat neurogenesis, yaitu proses pembentukan sel saraf baru di hipokampus, bagian otak yang sangat penting untuk fungsi memori dan pembelajaran.

Tidak berhenti di situ, peradangan kronis juga mempercepat terbentuknya plak amiloid, yaitu gumpalan protein abnormal yang menjadi

ciri khas penyakit Alzheimer. Dengan kata lain, stroke bukanlah peristiwa tunggal yang selesai begitu saja, melainkan pemicu dari rangkaian proses degeneratif jangka panjang yang melibatkan sistem imun tubuh. Pemahaman ini membuka perspektif baru dalam dunia medis. Pengobatan stroke di masa depan tidak cukup hanya berfokus pada fase akut, misalnya dengan melarutkan gumpalan darah yang menyumbat pembuluh otak. Lebih dari itu, terapi juga perlu diarahkan pada imunomodulasi jangka panjang, yaitu pengaturan kembali sistem imun agar tidak terus-menerus menimbulkan peradangan. Dengan pendekatan ini, diharapkan penurunan fungsi kognitif dan risiko demensia setelah stroke dapat dicegah (Jiang et al., 2020; Pawluk et al., 2020).

Peran Modifikasi RNA (m6A)

Dalam pembelajaran biologi molekuler, informasi genetik dipahami bergerak dari DNA menuju RNA, kemudian diterjemahkan menjadi protein yang menjalankan fungsi biologis tubuh. DNA adalah materi genetik utama yang menyimpan seluruh informasi kehidupan di dalam sel sedangkan RNA adalah salinan sementara dari bagian DNA yang dibutuhkan untuk membuat protein. Dengan kata lain DNA berfungsi sebagai penyimpan informasi jangka panjang sementara RNA berperan sebagai pembawa instruksi yang langsung digunakan dalam proses pembentukan protein.

Penelitian terbaru menunjukkan adanya lapisan pengaturan tambahan pada tingkat RNA yang dikenal sebagai *epitranskriptomik*. Bidang ini berfokus pada berbagai modifikasi kimiawi pasca-transkripsi yang terjadi pada molekul RNA dan dapat secara signifikan memengaruhi fungsi serta perilaku sel. Salah satu bentuk modifikasi yang paling menonjol dan banyak diteliti adalah *N6-methyladenosine (m6A)*. Temuan ini menegaskan bahwa RNA bukan sekadar pembawa pesan pasif, melainkan molekul dinamis yang aktif diatur dan memiliki peran sentral dalam menentukan nasib sel. Melalui mekanisme *epitranskriptomik*, sel otak mampu merespons perubahan lingkungan mikro dengan cepat, yang menjadi faktor penting

dalam memahami mekanisme kerusakan sel serta potensi pemulihan pada kasus *stroke*.

Di antara lebih dari seratus jenis perubahan kimia yang bisa terjadi pada RNA, modifikasi yang paling sering ditemukan dan paling berpengaruh pada sel mamalia adalah *N6-methyladenosine* atau disingkat *m6A*. Secara sederhana, *m6A* adalah penambahan gugus metil, yaitu sejenis tanda kimia kecil, pada posisi tertentu dari basa adenosin dalam rantai RNA. Walaupun terlihat seperti perubahan kecil, dampaknya terhadap sel sangat besar. Gugus metil ini berfungsi sebagai penanda yang memberi arahan kepada sel tentang apa yang harus dilakukan dengan RNA tersebut. RNA bisa segera digunakan untuk membuat protein, bisa disimpan untuk kebutuhan nanti, atau bisa dihancurkan jika dianggap tidak diperlukan. Dalam konteks kesehatan otak, keberadaan dan lokasi tanda *m6A* sangat penting karena keseimbangan tanda ini menentukan apakah sel saraf mampu bertahan hidup, beradaptasi, atau justru mati ketika menghadapi tekanan lingkungan seperti serangan *stroke* (Flamand et al., 2023; Xu et al., 2021).

Berbeda dengan mutasi genetik pada DNA yang bersifat permanen dan tidak bisa diubah sepanjang hidup, modifikasi *m6A* pada RNA bersifat dinamis dan dapat berubah sesuai kondisi lingkungan sel. Perubahan ini bisa dibalik atau disesuaikan, sehingga lebih fleksibel dibandingkan DNA. Fleksibilitas tersebut dimungkinkan oleh adanya tiga kelompok protein khusus yang bekerja sebagai pengatur utama tanda *m6A*. Para peneliti menyebut kelompok ini dengan istilah yang mudah dipahami, yaitu *Writers* atau penulis tanda, *Erasers* atau penghapus tanda, dan *Readers* atau pembaca tanda. Ketiga kelompok protein ini bekerja bersama untuk menentukan nasib setiap molekul RNA di dalam sel saraf, termasuk di otak, sehingga keseimbangan di antara mereka sangat penting bagi kesehatan sel (Flamand et al., 2023).

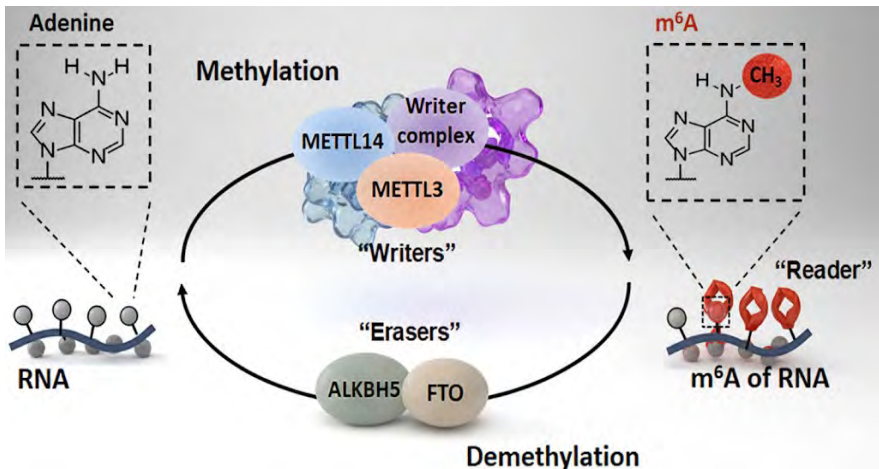
Kelompok pertama disebut *Writers* atau kompleks *methyltransferase*. Sesuai namanya, tugas utama kelompok ini adalah menambahkan tanda kimia *m6A* pada rantai RNA. Mesin penulis ini terdiri dari beberapa protein inti, dengan *METTL3* (*Methyltransferase-like 3*) sebagai enzim utama

yang melakukan reaksi kimia, dibantu oleh *METTL14* dan *WTAP* (*Wilms Tumor 1-associating protein*). Kompleks protein ini bekerja di dalam inti sel, memeriksa RNA yang baru terbentuk, lalu menambahkan tanda *m6A* pada bagian tertentu dari kode genetik. Dalam keadaan normal, *Writers* memastikan gen yang penting bagi pertumbuhan dan fungsi sel saraf diberi tanda dengan tepat. Namun, pada kondisi penyakit, aktivitas *Writers* bisa menjadi terlalu kuat atau justru melemah, sehingga pola penandaan menjadi kacau dan mengganggu keseimbangan fungsi sel (Flamand et al., 2023; Xu et al., 2021).

Kelompok kedua disebut *Erasers* atau enzim *demethylase*. Penemuan kelompok ini menjadi bukti penting bahwa modifikasi *m6A* pada RNA tidak bersifat permanen, melainkan bisa dibalikkan. Tugas utama *Erasers* adalah menghapus tanda *m6A* dari RNA. Dua enzim penghapus utama yang sudah banyak diteliti adalah *FTO* (*Fat mass and obesity-associated protein*) dan *ALKBH5* (*AlkB homolog 5*). Kehadiran enzim ini memungkinkan sel untuk memperbaiki kesalahan penandaan atau menyesuaikan instruksi genetik dengan cepat sesuai kebutuhan. Misalnya, ketika otak mengalami kekurangan oksigen, enzim *Erasers* dapat menghapus tanda pada gen tertentu agar sel menghemat energi atau mengaktifkan mekanisme pertahanan diri (Flamand et al., 2023; Xu et al., 2021).

Kelompok ketiga, yang sering dianggap paling menentukan hasil akhir, adalah *Readers*. Tanda *m6A* yang ditambahkan oleh *Writers* tidak akan bermakna jika tidak ada protein yang mampu mengenalinya. *Readers* adalah protein yang secara khusus mengikat RNA yang memiliki tanda *m6A* dan kemudian menjalankan instruksi yang terkandung di dalam tanda tersebut. Keluarga protein utama yang berperan sebagai pembaca adalah *YTH domain family proteins* seperti *YTHDF1*, *YTHDF2*, dan *YTHDF3* yang bekerja di dalam sitoplasma. Masing-masing memiliki fungsi berbeda. Sebagai contoh, *YTHDF1* membantu meningkatkan efisiensi penerjemahan RNA menjadi protein sehingga produksi protein berlangsung lebih cepat, sedangkan *YTHDF2* berperan membawa RNA bertanda *m6A* ke tempat pembuangan untuk dihancurkan melalui proses degradasi. Keseimbangan

kerja para *Readers* inilah yang pada akhirnya menentukan berapa banyak protein yang dihasilkan dari suatu gen (Flamand et al., 2023).



Gambar 3.5 (Modifikasi Epigenetik pada RNA (m⁶A))

Peran penting modifikasi *m⁶A* dalam penyakit saraf baru mulai terungkap melalui penelitian komprehensif yang menggunakan pendekatan data berskala besar, dikenal sebagai *multi-omi*. Pendekatan ini menggabungkan berbagai jenis data biologis, seperti genom, transkriptom, dan proteom, untuk memberikan gambaran yang lebih menyeluruh. Sebuah studi terbaru yang dipublikasikan pada tahun 2025 oleh Zhang dan rekan-rekannya menyajikan peta yang sangat detail mengenai keterlibatan *m⁶A* dalam tiga penyakit neurologis utama yang saling berkaitan, yaitu epilepsi, stroke iskemik, dan demensia vaskular. Penelitian ini tidak hanya menyoroti satu gen, melainkan menganalisis ribuan lokasi *m⁶A* di seluruh genom manusia untuk menemukan pola hubungan sebab-akibat yang dapat menjelaskan bagaimana tanda kimia ini memengaruhi jalannya penyakit (Zhang et al., 2025).

Temuan dari penelitian ini cukup mengejutkan. Para peneliti berhasil mengidentifikasi 218 lokasi spesifik *m⁶A* yang terbukti berhubungan erat dengan risiko munculnya tiga penyakit saraf utama. Hasil ini menunjukkan bahwa *m⁶A* bukan sekadar tanda kimia yang pasif, melainkan faktor penting yang ikut mengatur kerentanan otak terhadap penyakit. Dalam

kasus *stroke iskemik*, yaitu kondisi ketika aliran darah ke otak berkurang atau terhenti, penelitian ini menemukan adanya perubahan besar pada pola *m6A*. Terjadi gelombang penambahan tanda yang berlebihan (*hipermetilasi*) pada beberapa gen, sementara gen lain justru kehilangan tanda tersebut (*hipometilasi*). Perubahan mendadak ini membuat instruksi genetik di dalam sel saraf menjadi kacau, sehingga sel yang sedang berusaha bertahan hidup justru semakin kesulitan menjalankan fungsi normalnya (Zhang et al., 2025).

Analisis *Mendelian Randomization* (MR), yaitu metode statistik yang digunakan untuk memastikan hubungan sebab-akibat dalam biologi, menunjukkan bahwa gangguan pada lokasi *m6A* secara langsung memengaruhi tingkat ekspresi gen. Dengan kata lain, perubahan pada *m6A* bukan hanya akibat dari aktivitas gen, tetapi justru menjadi penyebab utama perubahan perilaku gen yang merugikan. Penelitian ini menyoroti bahwa modifikasi *m6A* mengatur jalur biologis yang sangat penting dalam penyakit saraf seperti stroke dan demensia, termasuk jalur peradangan saraf (*neuroinflammation*) dan jalur kematian sel terprogram (*apoptosis*). Secara lebih spesifik, *m6A* ditemukan memengaruhi interaksi protein penting seperti *PARP1* yang berperan dalam perbaikan DNA sekaligus proses kematian sel, *MCL1* yang mengatur kelangsungan hidup sel, serta *CD40* yang menjadi mediator peradangan. Ketika regulasi *m6A* pada gen-gen ini terganggu, sel otak kehilangan kemampuan untuk memperbaiki kerusakan DNA dan menjadi lebih rentan terhadap kematian (Zhang et al., 2025).

Dampak dari kesalahan penempatan tanda *m6A* dapat terlihat secara nyata pada gen-gen yang menentukan apakah sel saraf akan bertahan hidup atau justru menjalani proses kematian terprogram (*apoptosis*). Dalam kondisi normal, terdapat keseimbangan antara gen pelindung seperti *Bcl-2* yang mencegah kematian sel, dan gen pelaksana seperti *Bax* yang memicu kematian sel ketika kerusakan sudah terlalu parah. Modifikasi *m6A* berperan langsung dalam menjaga keseimbangan ini. Sebagai contoh, enzim *Writer METTL3* dapat menambahkan tanda *m6A* pada RNA gen *Bcl-2*, yang kemudian dikenali oleh protein *Reader YTHDF2* untuk dihancurkan

melalui degradasi. Akibatnya, kadar protein pelindung Bcl-2 menurun drastis dan sel saraf menjadi rapuh bahkan terhadap serangan stroke ringan. Di sisi lain, enzim Eraser *FTO* yang menghapus tanda m6A dari gen-gen pemicu kematian dapat bersifat protektif dalam kondisi tertentu, namun dalam konteks lain justru memicu respons peradangan berlebihan. Dengan demikian, gangguan pada regulasi m6A bukan sekadar perubahan kimia kecil, melainkan penggeser keseimbangan hidup-mati sel saraf yang berdampak besar pada luasnya kerusakan otak pascaserangan stroke (Xu et al., 2021).



BAB IV

FAKTOR RISIKO DAN PEMICU

Pembahasan mengenai faktor risiko stroke tidak bisa dilepaskan dari akar penyebab yang melekat pada tubuh manusia. Faktor bawaan ini disebut determinan biologis, misalnya penuaan pembuluh darah yang membuat arteri semakin kaku, penyakit turunan langka yang meningkatkan risiko, serta perbedaan jenis kelamin yang memengaruhi kerentanan seseorang. Selain faktor bawaan, ada sindrom metabolik yang dikenal sebagai “kuartet maut”: hipertensi, diabetes, dislipidemia, dan obesitas. Keempat kondisi ini saling memperburuk keadaan pembuluh darah dan meningkatkan kemungkinan stroke. Faktor lain yang tidak kalah penting adalah psikosomatik, yaitu pengaruh pikiran dan emosi terhadap tubuh. Stres kronis, amarah mendadak, dan gangguan hormonal dapat memicu reaksi kimia berbahaya yang mempercepat kerusakan pembuluh darah. Dengan memahami ketiga kelompok ini, kita dapat melihat gambaran

menyeluruh tentang bagaimana stroke muncul dari perpaduan faktor bawaan, kondisi metabolik, dan aspek psikologis.

Determinan Biologis

Dalam memahami asal-usul penyakit stroke dan demensia, para dokter membagi faktor risiko menjadi dua kelompok besar: faktor yang bisa diubah dan faktor yang tidak bisa diubah. Faktor biologis termasuk dalam kelompok yang tidak bisa diubah. Faktor ini melekat pada diri seseorang sejak lahir atau muncul secara alami seiring bertambahnya usia, sehingga tidak dapat diatasi dengan perubahan gaya hidup atau obat-obatan. Walaupun kita tidak bisa mengubah umur atau susunan genetik kita, memahami faktor biologis tetap sangat penting. Faktor ini mencakup penuaan pembuluh darah, mutasi genetik yang diwariskan, dan jenis kelamin. Semua hal tersebut memengaruhi seberapa besar seseorang rentan terhadap lingkungan dan seberapa cepat kerusakan organ dapat terjadi.

Selama bertahun-tahun, pencegahan stroke lebih banyak berfokus pada hal-hal yang bisa dikendalikan, seperti tekanan darah dan kadar kolesterol. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa kondisi bawaan tubuh, misalnya tingkat kekakuan pembuluh darah atau adanya mutasi gen tertentu, juga memberi pengaruh besar terhadap risiko stroke. Hal ini menjelaskan mengapa dua orang dengan pola hidup yang sama bisa memiliki hasil kesehatan yang berbeda. Ada yang tetap sehat sampai usia lanjut, sementara ada yang mengalami stroke di usia muda. Karena itu, mengenali faktor risiko biologis setiap orang bukan berarti membuat kita pasrah, tetapi justru menjadi dasar untuk menyusun strategi pencegahan yang lebih kuat dan lebih sesuai dengan kondisi masing-masing individu (Mattace-Raso et al., 2006; Ospel et al., 2023).

1. Penuaan Pembuluh Darah

Salah satu proses biologis penting yang meningkatkan risiko stroke adalah perubahan pada pembuluh darah arteri akibat penuaan, yang disebut kekakuan arteri (*arterial stiffness*). Pada kondisi normal,

pembuluh darah yang sehat, terutama aorta (pembuluh darah terbesar yang keluar dari jantung), bersifat elastis. Elastisitas ini membuat aorta bisa mengembang dan mengempis mengikuti denyut jantung, sehingga tekanan darah yang masuk ke tubuh dapat diredam. Mekanisme ini menjaga aliran darah tetap stabil ke organ penting seperti otak dan melindungi pembuluh darah kecil di otak dari tekanan yang terlalu tinggi. Seiring bertambahnya usia, dinding arteri mengalami perubahan. Serat elastin yang berfungsi memberi kelenturan berkurang dan rusak, sementara serat kolagen yang lebih kaku jumlahnya meningkat. Akibatnya, dinding arteri menjadi lebih keras dan kehilangan kemampuan untuk meredam tekanan darah secara alami (Chen et al., 2017).

Penelitian besar seperti *Rotterdam Study* menunjukkan bahwa kekakuan arteri bukan hanya tanda penuaan biasa, tetapi merupakan faktor penting yang bisa memprediksi terjadinya stroke dan penyakit jantung koroner di masa depan. Dalam penelitian ini, kekakuan arteri diukur dengan metode *aortic pulse wave velocity* atau kecepatan gelombang nadi aorta. Prinsipnya jelas: semakin kaku pembuluh darah, semakin cepat gelombang tekanan bergerak di dalamnya. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa orang dengan pembuluh darah paling kaku memiliki risiko jauh lebih tinggi mengalami stroke dibandingkan orang dengan pembuluh darah yang masih elastis. Hal ini tetap berlaku meskipun faktor lain seperti usia, jenis kelamin, dan tekanan darah sudah diperhitungkan. Temuan ini menegaskan bahwa kekakuan arteri adalah tanda dari kerusakan yang menumpuk pada pembuluh darah sepanjang hidup seseorang (Mattace-Raso et al., 2006).

Cara kekakuan arteri merusak otak cukup jelas. Ketika arteri besar seperti *aorta* menjadi kaku, tekanan kuat dari jantung tidak lagi diredam, tetapi langsung diteruskan ke pembuluh darah yang lebih kecil di otak. Tekanan yang berulang ini menimbulkan kerusakan pada dinding pembuluh darah kecil, menyebabkan perubahan bentuk, penebalan dinding, dan akhirnya bisa berujung pada penyumbatan atau pecahnya pembuluh darah. Hal ini menjelaskan mengapa kekakuan

arteri berhubungan erat dengan penyakit pembuluh darah kecil di otak dan penurunan fungsi berpikir. Selain penuaan alami, kekakuan arteri juga bisa lebih cepat terjadi pada orang dengan tekanan darah tinggi atau diabetes. Kondisi ini membuat protein di dinding arteri saling mengikat lebih kuat sehingga pembuluh darah semakin keras. Karena itu, penelitian mulai mengembangkan obat yang ditujukan untuk mengurangi kekakuan arteri agar elastisitas pembuluh darah bisa kembali dan otak lebih terlindungi (Chen et al., 2017).

2. Genetika Mendelian dan Risiko Stroke Turunan CADASIL

Sebagian besar kasus stroke dipengaruhi oleh banyak gen kecil (*poligenik*) dan berbagai faktor lain (*multifaktorial*). Namun, ada sebagian kecil kasus stroke yang disebabkan oleh mutasi satu gen tunggal yang diwariskan secara dominan dalam keluarga. Kelompok penyakit ini disebut kelainan genetik *Mendelian*. Contoh yang paling dikenal dan penting untuk dipahami dalam kaitannya dengan stroke dan demensia vaskular adalah *CADASIL* (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*). Penyakit ini terjadi karena mutasi pada gen *Notch3* yang berada di kromosom 19. Mutasi tersebut menyebabkan penumpukan protein abnormal pada dinding pembuluh darah kecil di otak. Lama-kelamaan, penumpukan ini mengganggu aliran darah dan merusak sel otot polos di pembuluh darah (Vikelis et al., 2007; Desmond et al., 1999). Gambaran klinis *CADASIL* sangat khas dan sering muncul pada usia produktif. Analisis perjalanan penyakit ini menunjukkan bahwa gejala biasanya mulai timbul pada usia 30-an atau 40-an tahun. Salah satu tanda awal yang sering muncul, bahkan sebelum terjadi stroke, adalah migrain dengan *aura*. *Aura* berarti gejala tambahan yang muncul sebelum sakit kepala, seperti gangguan penglihatan (kilatan cahaya, garis zig-zag, atau titik buta), rasa kesemutan di wajah atau tangan, atau gangguan bicara sementara. Kondisi ini dilaporkan oleh sekitar sepertiga pasien dengan usia rata-rata mulai 28 tahun.

Serangan stroke iskemik atau *Transient Ischemic Attack (TIA)* biasanya mulai terjadi pada usia rata-rata 41 hingga 46 tahun. Berbeda dengan stroke yang umumnya berhubungan dengan *atherosclerosis* (penyempitan pembuluh darah akibat penumpukan lemak), stroke pada pasien *CADASIL* sering muncul tanpa faktor risiko vaskular konvensional seperti tekanan darah tinggi atau kadar kolesterol yang tinggi. Pasien biasanya mengalami stroke iskemik berulang di bagian dalam otak (*subkortikal*), yang secara bertahap merusak jaringan otak (Desmond et al., 1999).

Dampak jangka panjang dari *CADASIL* adalah penurunan fungsi kognitif yang hampir selalu terjadi. Demensia dilaporkan pada sebagian besar pasien seiring bertambahnya usia, dengan rata-rata mulai sekitar usia 55 tahun. Demensia pada *CADASIL* termasuk tipe *subkortikal*, ditandai dengan melambatnya proses berpikir, gangguan perhatian, serta perubahan kepribadian seperti apati atau depresi. Kondisi ini kemudian memburuk menjadi gangguan memori berat yang membuat pasien kehilangan kemandirian dan akhirnya hanya bisa berbaring di tempat tidur.

Pemeriksaan pencitraan otak dengan *MRI* pada pasien *CADASIL* menunjukkan pola yang khas, yaitu adanya bercak putih luas (*hiperintensitas*) pada materi putih otak, terutama di area *capsula externa* dan lobus temporal anterior. Temuan *MRI* ini sering kali sudah terlihat bertahun-tahun sebelum gejala klinis muncul. Mengenali pola ini penting agar dokter dapat mencurigai adanya kelainan genetik pada pasien stroke usia muda dengan riwayat keluarga stroke atau demensia. Dengan begitu, tes genetik *Notch3* dapat dilakukan untuk memastikan diagnosis dan memberikan konseling genetik bagi keluarga (Desmond et al., 1999; Vikelis et al., 2007).

3. Jenis Kelamin

Faktor biologis lain yang berperan besar tetapi sering kurang dipahami adalah jenis kelamin. Penelitian epidemiologi berskala besar, seperti *Framingham Heart Study* yang meneliti ribuan orang selama lebih dari

50 tahun, menemukan adanya perbedaan penting dalam pola terjadinya stroke antara pria dan wanita. Salah satu temuan utama adalah bahwa wanita biasanya mengalami stroke pertama pada usia yang lebih tua dibandingkan pria. Rata-rata usia saat wanita mengalami stroke pertama adalah sekitar 75 tahun, sedangkan pada pria sekitar 71 tahun. Perbedaan ini terutama berkaitan dengan pengaruh hormon estrogen. Estrogen adalah hormon utama pada wanita yang berperan melindungi pembuluh darah sebelum masa menopause. Perlindungan ini membantu menunda munculnya penyakit pada pembuluh darah, sehingga risiko stroke pada wanita cenderung lebih lambat dibandingkan pria (Petrea et al., 2009). Walaupun wanita cenderung mengalami stroke pertama pada usia yang lebih tua dibandingkan pria, hal ini juga membawa konsekuensi lain. Karena rata-rata usia hidup wanita lebih panjang, dan risiko stroke meningkat seiring bertambahnya usia, maka secara keseluruhan wanita memiliki kemungkinan seumur hidup (*lifetime risk*) yang lebih tinggi untuk mengalami stroke dibandingkan pria. Dengan kata lain, pada kelompok usia lanjut di atas 85 tahun, jumlah wanita yang terkena stroke jauh lebih banyak daripada pria.

Selain itu, dampak setelah stroke pada wanita biasanya lebih berat. Penelitian menunjukkan bahwa wanita yang berhasil bertahan hidup setelah stroke memiliki tingkat kecacatan yang lebih tinggi dan kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan pria. Banyak di antara mereka yang mengalami ketergantungan dalam aktivitas sehari-hari, seperti mengenakan pakaian, mandi, atau berpindah dari tempat tidur ke kursi. Kondisi ini terjadi baik pada fase awal (akut) maupun dalam jangka panjang (kronis) setelah stroke (Petrea et al., 2009). Dalam memahami perbedaan risiko stroke, penting untuk membedakan antara pengaruh *sex* (biologis) dan *gender* (sosial budaya). Faktor biologis (*sex*) mencakup peran hormon seks dan kromosom yang memengaruhi cara kerja pembuluh darah serta proses pembekuan darah. Misalnya, wanita mengalami perubahan tubuh khusus terkait kehamilan, seperti *preeklampsia* (tekanan darah tinggi yang muncul saat hamil), atau penggunaan kontrasepsi hormonal, yang keduanya

dapat meningkatkan risiko stroke. Sementara itu, faktor sosial (*gender*) berkaitan dengan peran dan kondisi sosial yang memengaruhi akses seseorang terhadap layanan kesehatan. Penelitian menunjukkan bahwa wanita yang terkena stroke sering datang ke rumah sakit dengan kondisi fisik yang sudah lebih lemah dibandingkan pria. Salah satu alasannya adalah karena banyak wanita lanjut usia hidup sendiri sebagai janda dan kurang mendapatkan dukungan sosial. Kondisi rapuh sebelum stroke ini membuat pemulihan mereka lebih sulit.

Selain itu, gejala stroke pada wanita kadang tidak khas. Misalnya, mereka bisa mengalami kelelahan yang sangat berat atau perubahan kondisi mental, bukan gejala klasik seperti kelemahan mendadak pada satu sisi tubuh. Gejala yang tidak khas ini sering menyebabkan keterlambatan diagnosis dan penanganan darurat, sehingga hasil pengobatan menjadi kurang optimal dibandingkan pria. Memahami bagaimana kerentanan biologis dan faktor sosial saling berinteraksi sangat penting agar perawatan stroke bisa lebih adil dan efektif bagi pria maupun wanita (Ospel et al., 2023; Petrea et al., 2009).

Sindrom Metabolik

Dalam pembahasan penyakit pembuluh darah otak, sangat jarang ada satu faktor risiko yang berdiri sendiri lalu langsung menyebabkan kerusakan. Yang lebih sering terjadi adalah beberapa gangguan tubuh muncul bersamaan dan saling memperburuk keadaan. Salah satu konsep yang sering dipakai dokter untuk menjelaskan hal ini adalah sindrom metabolik. Istilah ini berarti sekumpulan kondisi medis yang saling terkait, yaitu tekanan darah tinggi, gangguan gula darah seperti diabetes, kelainan kadar lemak dalam darah, serta obesitas di bagian perut. Keempat kondisi ini sering dijuluki “kuartet maut” karena dampaknya terhadap pembuluh darah jauh lebih berbahaya dibandingkan jika masing-masing berdiri sendiri.

Ketika semua faktor ini hadir dalam satu tubuh, mereka menciptakan lingkungan yang merusak pembuluh darah. Tubuh mengalami peradangan

kronis tingkat rendah, yaitu iritasi yang berlangsung lama meski tidak selalu terasa. Selain itu terjadi stres oksidatif, yakni kerusakan akibat kelebihan radikal bebas yang menyerang sel-sel tubuh. Lapisan dalam pembuluh darah, yang disebut endotel, juga ikut terganggu sehingga tidak lagi berfungsi optimal menjaga aliran darah tetap lancar. Gabungan proses ini membuat pembuluh darah menjadi rapuh dan mudah tersumbat. Akibatnya, risiko stroke meningkat tajam karena otak tidak mendapat pasokan darah yang sehat dan stabil.

Tekanan darah tinggi, kadar gula yang berlebihan, dan profil lemak yang tidak sehat sering kali saling memperburuk satu sama lain. Kombinasi ini mempercepat terjadinya aterosklerosis, yaitu proses ketika dinding pembuluh darah menebal, menjadi kaku, dan kehilangan kelenturannya karena adanya penumpukan lemak serta kalsium. Kondisi ini mirip dengan pipa air yang lama-kelamaan tersumbat kerak, sehingga aliran darah tidak lagi lancar. Selain merusak pembuluh darah, masalah metabolik tersebut juga dapat memicu gangguan irama jantung serius, misalnya atrial fibrilasi. Atrial fibrilasi adalah keadaan ketika ruang atas jantung (atrium) berdenyut sangat cepat dan tidak teratur. Akibatnya, darah bisa menggumpal dan terbawa ke otak sebagai emboli atau sumbatan, yang kemudian memicu stroke.

Karena mekanisme yang terlibat sangat kompleks dan mencakup tekanan darah, gula darah, serta lemak sekaligus, pengobatan yang hanya menargetkan satu faktor biasanya tidak cukup. Misalnya, menurunkan tekanan darah tanpa memperbaiki kadar gula dan lemak tetap meninggalkan risiko besar terhadap kerusakan otak dan kemungkinan stroke berulang. Pendekatan yang paling efektif adalah manajemen risiko komprehensif, yaitu strategi yang mengendalikan seluruh aspek metabolik pasien secara bersamaan. Cara ini kini dianggap sebagai standar emas dalam pencegahan stroke dan demensia vaskular, yaitu penurunan fungsi otak akibat kerusakan pembuluh darah (Faraco & Iadecola, 2013; Kim et al., 2025).

1. Hipertensi

Di antara seluruh komponen sindrom metabolik, hipertensi atau tekanan darah tinggi menempati posisi paling penting sebagai faktor risiko yang paling kuat dan konsisten dalam memicu stroke serta gangguan fungsi otak akibat kerusakan pembuluh darah. Hipertensi bukan sekadar angka yang muncul di alat pengukur tekanan darah, melainkan sebuah tekanan fisik yang terus-menerus menghantam dinding pembuluh darah di otak. Otak memiliki sifat unik karena aliran darahnya diatur dengan sangat ketat melalui mekanisme yang disebut *otoregulasi*. Mekanisme ini memastikan otak tetap mendapat pasokan energi yang stabil meskipun tekanan darah di tubuh naik turun. Namun, jika otak terus-menerus terpapar tekanan darah tinggi dalam jangka panjang, pembuluh darah di otak mengalami perubahan struktur yang tidak sehat.

Pembuluh darah arteri di otak merespons tekanan tinggi dengan menebalkan lapisan otot polosnya, proses yang disebut *hipertrofi*, sekaligus mempersempit saluran di dalamnya (lumen). Perubahan ini dikenal sebagai *vascular remodeling* atau perombakan struktur pembuluh darah. Tujuan awal dari mekanisme ini sebenarnya adalah melindungi jaringan kapiler yang sangat halus di bagian hilir agar tidak rusak akibat tekanan yang terlalu besar. Sayangnya, efek jangka panjang dari proses ini justru meningkatkan hambatan aliran darah. Akibatnya, pembuluh darah kehilangan kemampuan untuk melebar ketika otak membutuhkan tambahan pasokan darah, misalnya saat berpikir keras atau menghadapi stres. Kondisi ini disebut gangguan cadangan fungsional, yang membuat otak lebih rentan terhadap kerusakan dan kekurangan suplai darah (Faraco & Iadecola, 2013).

Hipertensi atau tekanan darah tinggi dapat merusak jaringan otak melalui dua jalur utama. Jalur pertama disebut *lipohyalinosis*, yaitu proses ketika dinding pembuluh darah kecil (*arterioles*) yang masuk ke bagian dalam otak mengalami degenerasi. Dinding pembuluh darah ini menjadi kaku, menebal, dan kehilangan kemampuan

alaminya untuk melebar. Akibatnya, bagian dalam otak yang disebut *white matter* atau materi putih, yang bergantung pada pasokan darah dari pembuluh kecil tersebut, mengalami kekurangan aliran darah kronis. Kondisi ini dikenal sebagai *hipoperfusi*. Kekurangan pasokan darah yang berlangsung lama menyebabkan kematian sel saraf secara perlahan, kerusakan pada selubung pelindung saraf yang disebut *mielin*, serta terputusnya hubungan antar area otak. Semua proses ini berujung pada penurunan fungsi otak yang dikenal sebagai demensia.

Jalur kedua adalah *disfungsi endotel*. Sel endotel adalah lapisan tipis yang melapisi bagian dalam pembuluh darah. Normalnya, sel ini menghasilkan molekul penting bernama *Nitric Oxide (NO)* yang berfungsi melebarkan pembuluh darah sehingga aliran darah tetap lancar. Pada penderita hipertensi, produksi *NO* menurun drastis karena meningkatnya *stres oksidatif*, yaitu kondisi ketika pembuluh darah mengalami kerusakan akibat kelebihan radikal bebas. Tanpa *NO* yang cukup, pembuluh darah cenderung menyempit, proses yang disebut *vasokonstriksi*, dan lebih mudah membentuk gumpalan darah.

Selain itu, tekanan darah tinggi juga merusak *Blood-Brain Barrier* atau sawar darah otak, yaitu lapisan pelindung yang biasanya mencegah zat berbahaya masuk ke jaringan otak. Ketika sawar ini bocor, zat seperti *fibrinogen* (protein darah) dan sel-sel imun bisa masuk ke otak. Kehadiran zat asing ini memicu peradangan saraf dan mempercepat proses *neurodegenerasi*, yaitu kerusakan jaringan otak secara progresif (Faraco & Iadecola, 2013).

2. Diabetes

Faktor kedua yang sangat meningkatkan risiko terjadinya stroke adalah Diabetes Mellitus, khususnya diabetes tipe 2. Kondisi ini sering berjalan beriringan dengan tekanan darah tinggi (hipertensi). Banyak orang mengira diabetes hanya soal kadar gula darah yang tinggi, padahal sebenarnya ia adalah penyakit yang memengaruhi seluruh sistem pembuluh darah di tubuh. Ketika kadar gula darah terus-menerus tinggi dalam jangka panjang (disebut *hiperglikemia*), pembuluh darah

mengalami kerusakan. Salah satu mekanisme utamanya adalah terbentuknya *Advanced Glycation End-products (AGEs)*. *AGEs* adalah molekul hasil reaksi gula dengan protein tubuh. Molekul ini menempel pada dinding pembuluh darah, membuatnya menjadi kaku dan tidak lentur lagi. Selain itu, *AGEs* juga memicu peradangan yang berlangsung lama di pembuluh darah, sehingga pembuluh semakin rapuh.

Pada diabetes tipe 2, biasanya juga terjadi *resistensi insulin*. Artinya, sel-sel tubuh tidak lagi merespons hormon insulin dengan baik. Insulin sendiri adalah hormon yang berfungsi memasukkan gula dari darah ke dalam sel sebagai sumber energi. Jika sel tidak peka terhadap insulin, gula tetap menumpuk di darah, dan kondisi ini memperburuk kerusakan pembuluh darah. *Resistensi insulin* juga menyebabkan *disfungsi endotel*, yaitu gangguan pada lapisan dalam pembuluh darah yang seharusnya menjaga aliran darah tetap lancar. Akibatnya, terbentuklah plak lemak di dinding pembuluh (disebut *aterosclerosis*) yang mudah pecah dan menyumbat aliran darah. Semua proses ini membuat penderita diabetes memiliki risiko jauh lebih tinggi mengalami *stroke iskemik* (stroke akibat sumbatan pembuluh darah di otak) dibandingkan orang tanpa diabetes. Lebih dari itu, pemulihan setelah stroke biasanya lebih sulit pada penderita diabetes. Hal ini karena kemampuan tubuh mereka untuk memperbaiki jaringan saraf dan pembuluh darah yang rusak sudah terganggu (Kim et al., 2025).

Penelitian kohort terbaru menemukan hal penting bahwa risiko demensia setelah stroke pada penderita diabetes sangat dipengaruhi oleh lamanya seseorang hidup dengan penyakit ini. Analisis data berskala besar menunjukkan bahwa pasien yang sudah mengalami *diabetes tipe 2* lebih dari lima tahun memiliki kemungkinan jauh lebih tinggi untuk menderita *demensia vaskular* yaitu gangguan daya ingat akibat kerusakan pembuluh darah otak dibandingkan mereka yang baru terdiagnosis atau yang durasi penyakitnya kurang dari lima tahun.

Temuan ini memperlihatkan adanya efek akumulasi dari kerusakan akibat *glucotoxicity* atau keracunan gula dalam darah. Semakin

lama otak terpapar kondisi *hiperglikemia* yaitu kadar gula darah yang terus-menerus tinggi semakin rapuh jaringan saraf dan pembuluh darah kecil di otak. Durasi diabetes yang panjang terbukti berkaitan dengan beban penyakit pembuluh darah kecil yang lebih berat, penyusutan volume otak yang disebut *atrofi*, serta berkurangnya cadangan kognitif yaitu kemampuan otak untuk tetap berfungsi meski ada kerusakan. Karena itu riwayat lamanya seseorang menderita diabetes perlu menjadi faktor utama dalam menilai risiko pasien stroke. Pengendalian gula darah yang ketat pada fase akut stroke memang penting tetapi sering kali tidak cukup untuk membalikkan kerusakan struktural yang sudah menumpuk selama bertahun-tahun (Kim et al., 2025).

3. Dislipidemia

Elemen ketiga dari sindrom metabolik adalah *dislipidemia*, yaitu ketidakseimbangan kadar lemak dalam darah. Kondisi ini menjadi bahan bakar utama bagi proses terbentuknya plak *aterosklerosis* atau penumpukan lemak di dinding pembuluh darah. Pada pasien stroke, profil lemak dalam darah biasanya menunjukkan peningkatan kolesterol total, peningkatan *Low-Density Lipoprotein (LDL)* yang sering disebut kolesterol jahat, peningkatan trigliserida, serta penurunan *High-Density Lipoprotein (HDL)* yang dikenal sebagai kolesterol baik.

Kelebihan *LDL* dalam aliran darah dapat menyusup ke lapisan dalam pembuluh darah yang mengalami cedera. Di sana, *LDL* akan mengalami oksidasi atau perubahan kimia akibat paparan oksigen. *LDL* yang teroksidasi kemudian akan dimakan oleh sel darah putih yang disebut makrofag. Proses ini membentuk sel busa atau *foam cells* yang menjadi inti dari plak *aterosklerosis*. Plak tersebut akan terus membesar seiring waktu, mempersempit saluran pembuluh darah atau disebut *stenosis*. Yang paling berbahaya, plak ini bisa pecah secara tiba-tiba atau *ruptur*. Jika pecah, tubuh akan segera membentuk gumpalan darah yang dapat menyumbat aliran darah ke otak dan menyebabkan stroke iskemik akut (Yang et al., 2022).

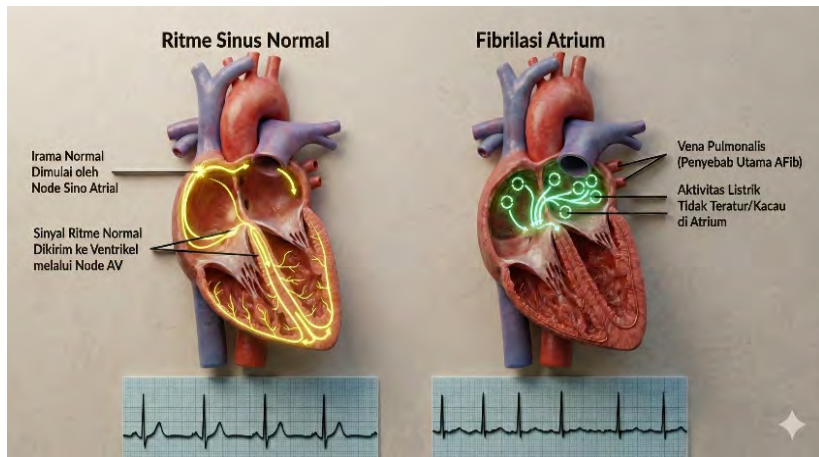
Studi epidemiologi berbasis komunitas menemukan adanya hubungan yang cukup rumit antara kadar lemak dalam darah dan risiko demensia setelah stroke. Kolesterol total yang tinggi terbukti konsisten meningkatkan kemungkinan terjadinya stroke iskemik. Namun trigliserida dan High-Density Lipoprotein (HDL) juga memiliki peran penting dalam risiko ini. Trigliserida yang tinggi sering berkaitan dengan resistensi insulin serta obesitas sentral, sehingga memperburuk dampak buruk diabetes dan hipertensi terhadap pembuluh darah. Sebaliknya, kadar HDL yang rendah berarti tubuh kehilangan mekanisme perlindungan alami untuk membersihkan kelebihan kolesterol dari dinding pembuluh darah dan mengembalikannya ke hati. Proses ini dikenal sebagai reverse cholesterol transport.

Analisis statistik menunjukkan bahwa rasio antara kolesterol total dan HDL sering menjadi indikator yang lebih akurat dalam memprediksi risiko gangguan pembuluh darah dibandingkan hanya melihat kadar kolesterol total saja. Upaya mengendalikan dislipidemia dengan obat golongan statin serta perubahan pola makan terbukti mampu menurunkan risiko stroke berulang. Selain itu, langkah ini juga berpotensi memperlambat penurunan fungsi kognitif pada pasien dengan risiko vaskular tinggi karena dapat menstabilkan plak aterosklerosis dan mengurangi peradangan pada pembuluh darah (Yang et al., 2022).

4. Atrial Fibrillasi (AFib)

Komponen keempat dari sindrom metabolik yang sering membawa konsekuensi serius adalah *Atrial Fibrillation* atau *AFib*. Walaupun *AFib* merupakan gangguan irama jantung, kondisi ini memiliki hubungan yang sangat erat dengan stroke dan faktor metabolik. Tekanan darah tinggi, obesitas, serta diabetes menjadi pemicu utama kerusakan pada struktur serambi jantung atau atrium yang akhirnya menimbulkan gangguan listrik di jantung. Pada keadaan normal, atrium berkontraksi secara teratur dan sinkron untuk membantu memompa darah ke bilik jantung berikutnya. Namun pada *AFib*, atrium justru bergetar dengan cepat dan tidak teratur sehingga darah tidak bisa keluar

sepenuhnya. Akibatnya, darah cenderung berhenti atau stagnan di dalam atrium. Kondisi ini disebut *stasis* darah. Berdasarkan prinsip *Virchow's triad*, stasis darah merupakan salah satu faktor utama terbentuknya gumpalan darah atau trombus. Jika gumpalan ini lepas dan mengalir ke otak, maka dapat menyumbat aliran darah dan memicu terjadinya stroke (Choi et al., 2023).



Gambar 4.1 (Perbandingan Ritme Sinus Normal dan Fibrilasi Atrium)

Gumpalan darah pada pasien dengan *Atrial Fibrillation* atau AFib paling sering terbentuk di sebuah kantung kecil yang berada di atrium kiri jantung, disebut *Left Atrial Appendage (LAA)*. Jika gumpalan ini terlepas, ia akan berubah menjadi emboli yang terbawa aliran darah menuju otak. Karena ukurannya biasanya cukup besar, emboli dari jantung sering menyumbat arteri besar di otak, misalnya *arteri serebri media*. Kondisi ini dapat menimbulkan stroke iskemik yang luas dan merusak jaringan otak secara parah.

Stroke akibat AFib, yang dikenal sebagai stroke kardioemboli, biasanya lebih berat dibandingkan stroke yang disebabkan oleh penyumbatan lokal akibat plak *aterosklerosis*. Dampaknya sering berupa kecacatan yang lebih serius dan risiko kematian yang lebih tinggi. Selain risiko stroke yang jelas, AFib juga dikaitkan dengan penurunan fungsi kognitif dan demensia, bahkan pada pasien yang

tidak pernah mengalami stroke dengan gejala. Mekanisme yang diduga melibatkan infark kecil tanpa gejala atau *silent strokes* akibat pelepasan gumpalan kecil secara berkala. Selain itu, penurunan kemampuan jantung memompa darah atau curah jantung yang rendah dapat menyebabkan otak kekurangan pasokan darah dalam jangka panjang, kondisi yang disebut hipoperfusi kronis. Karena itu, deteksi dini *AFib* dan pemberian obat pengencer darah atau antikoagulan oral yang tepat menjadi langkah utama dalam strategi pencegahan stroke dan demensia pada pasien dengan sindrom metabolik (Choi et al., 2023).

Psikosomatik Stroke

Dalam penelitian epidemiologi modern, hubungan antara pikiran dan tubuh yang dikenal dengan istilah psikosomatik semakin dipandang penting sebagai salah satu faktor utama kesehatan jantung dan pembuluh darah. Selama bertahun-tahun, pencegahan stroke lebih banyak menekankan pada faktor risiko yang sudah umum seperti tekanan darah tinggi, diabetes, dan kebiasaan merokok. Namun bukti ilmiah terbaru menunjukkan bahwa faktor psikologis, terutama stres psikososial, juga memiliki peran besar dalam memicu terjadinya stroke.

Stres psikososial dapat diartikan sebagai keadaan ketika tuntutan dari lingkungan terasa lebih berat daripada kemampuan seseorang untuk menghadapinya. Kondisi ini membuat tubuh bereaksi dengan cara yang tidak sehat, misalnya melalui peningkatan hormon stres yang berlangsung lama. Sebuah *meta-analysis* atau kajian gabungan dari berbagai penelitian prospektif dan studi kasus pada orang dewasa menemukan bahwa persepsi stres psikososial berhubungan secara nyata dengan meningkatnya risiko stroke. Orang yang melaporkan tingkat stres tinggi dalam kehidupan sehari-hari memiliki kemungkinan lebih besar mengalami stroke dibandingkan mereka yang tidak merasakan stres, bahkan setelah faktor risiko klasik seperti tekanan darah tinggi dan diabetes diperhitungkan (Booth et al., 2015).

Stres dapat muncul dari berbagai sisi kehidupan. Penelitian menunjukkan ada tiga sumber utama stres yang berhubungan dengan risiko stroke, yaitu stres umum, stres yang berkaitan dengan pekerjaan atau *job strain*, serta peristiwa kehidupan yang penuh tekanan atau *stressful life events*. Stres kerja biasanya terjadi ketika tuntutan pekerjaan sangat tinggi tetapi seseorang memiliki kontrol atau kebebasan yang rendah dalam mengambil keputusan. Kondisi ini terbukti menjadi faktor risiko tersendiri bagi terjadinya stroke iskemik. Pengaruh stres psikososial terhadap pembuluh darah melibatkan aktivasi sistem saraf dan hormonal yang cukup kompleks. Tubuh manusia tidak membedakan antara ancaman fisik nyata dan tekanan psikologis. Keduanya memicu respons yang sama, yaitu *fight or flight* atau respons “lawan atau lari”. Jika respons ini berlangsung terus-menerus dalam jangka panjang, tubuh akan mengalami keausan yang akhirnya merusak sistem kardiovaskular, termasuk jantung dan pembuluh darah (Booth et al., 2015; Kotlęga et al., 2016).

Penting untuk dipahami bahwa hubungan antara stres dan stroke tidak hanya terjadi melalui perilaku sehari-hari, misalnya orang yang sedang stres cenderung merokok lebih banyak atau makan tidak sehat. Hubungan ini juga bersifat biologis langsung. Ketika seseorang merasakan stres, tubuh akan mengaktifkan jalur *neuroendocrine* yaitu sistem saraf dan hormonal yang memengaruhi komposisi darah, fungsi jantung, serta struktur pembuluh darah. Karena itu, mengabaikan aspek psikologis dalam pencegahan stroke berarti mengabaikan bagian penting dari faktor risiko penyakit ini. Penilaian tingkat stres sebaiknya menjadi bagian dari pemeriksaan kesehatan rutin, terutama pada orang yang sudah memiliki faktor risiko lain seperti tekanan darah tinggi atau diabetes (Booth et al., 2015).

Jalur utama yang menjelaskan bagaimana stres psikologis bisa menimbulkan kerusakan pada otak dan pembuluh darah adalah *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis* atau poros HPA. Poros HPA merupakan sistem *neuroendocrine* utama yang mengatur respons tubuh terhadap stres. Ketika otak menilai adanya ancaman atau tekanan, hipotalamus akan melepaskan hormon yang merangsang kelenjar pituitari. Kelenjar pituitari kemudian

mengirimkan sinyal ke kelenjar adrenal untuk menghasilkan hormon *glucocorticoid*, terutama kortisol. Dalam kondisi stres akut, kortisol sebenarnya bermanfaat karena membantu tubuh memobilisasi energi dengan cepat. Namun jika stres berlangsung lama atau kronis, poros HPA menjadi tidak teratur. Akibatnya kadar kortisol tetap tinggi secara terus-menerus dalam darah. Paparan kortisol berlebih ini dapat bersifat toksik atau merusak jaringan saraf dan pembuluh darah (Sharan & Vellapandian, 2024).

Kadar kortisol yang tinggi memiliki dampak buruk bagi tubuh secara menyeluruh. Pertama, kortisol meningkatkan tekanan darah dengan membuat pembuluh darah lebih sensitif terhadap zat yang menyempitkan pembuluh atau *vasoconstrictor*. Kedua, kortisol mengganggu metabolisme glukosa sehingga memicu *resistensi insulin*. Kondisi ini dapat berkembang menjadi diabetes yang dikenal sebagai salah satu faktor risiko utama stroke. Ketiga, dan yang paling penting dalam kaitannya dengan psikosomatik, gangguan pada poros *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* atau HPA berkontribusi pada terjadinya peradangan kronis atau *systemic inflammation*. Hormon stres mendorong pelepasan *cytokine pro-inflammatory*, yaitu zat yang merusak lapisan dalam pembuluh darah atau *endothelium*, dan mempercepat terbentuknya plak *atherosclerosis*.

Selain itu, kadar kortisol yang tinggi juga bersifat *neurotoxic*, artinya dapat merusak jaringan saraf. Kortisol berlebih menyebabkan penyusutan atau *atrophy* pada bagian otak tertentu seperti *hippocampus*, yang berperan dalam memori dan emosi, serta *prefrontal cortex*. Kerusakan struktur otak akibat stres kronis ini membuat otak lebih rentan terhadap cedera iskemik ketika aliran darah terganggu (Sharan & Vellapandian, 2024; Kotłęga et al., 2016).

Selain poros *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* atau HPA, stres juga mengaktifkan sistem saraf simpatis secara berlebihan. Sistem ini dikenal sebagai *sympathoadrenal system*. Aktivasi berlebihan membuat tubuh melepaskan hormon *catecholamine* seperti adrenalin dan noradrenalin dalam jumlah besar. Lonjakan hormon ini meningkatkan denyut jantung,

volume darah yang dipompa jantung, serta tekanan darah secara mendadak. Akibatnya, beban kerja jantung dan kebutuhan oksigen meningkat.

Pada pembuluh darah, *catecholamine* menyebabkan penyempitan atau *vasoconstriction* dan membuat arteri menjadi lebih kaku. Jika stres berlangsung lama, terjadi ketidakseimbangan pada sistem saraf otonom. Dalam kondisi ini, aktivitas simpatis yang berfungsi seperti “gas” lebih dominan dibandingkan parasimpatis yang berfungsi seperti “rem”. Ketidakseimbangan ini menurunkan variasi detak jantung dan meningkatkan risiko terjadinya aritmia atau gangguan irama jantung. Gabungan dari tekanan darah tinggi akibat stres, peradangan pada pembuluh darah, serta risiko aritmia menciptakan kondisi yang sangat mendukung terjadinya stroke, baik stroke iskemik yang disebabkan sumbatan maupun stroke hemoragik yang disebabkan pecahnya pembuluh darah (Kotłęga et al., 2016).

Stres kronis memang bekerja perlahan merusak pembuluh darah, tetapi stres emosional yang muncul secara tiba-tiba dapat bertindak sebagai trigger atau pemicu serangan stroke mendadak. Fenomena ini menjelaskan mengapa seseorang bisa mengalami stroke tepat saat sedang marah besar, menerima kabar buruk yang mengejutkan, atau mengalami ketakutan yang intens. Penelitian menunjukkan bahwa emosi negatif yang kuat dan mendadak dapat meningkatkan risiko stroke iskemik dalam waktu dua jam setelah kejadian stres tersebut. Risiko paling tinggi terjadi pada satu jam pertama setelah pemicu muncul. Mekanisme yang mendasari hal ini berkaitan dengan lonjakan hemodynamic atau perubahan mendadak pada tekanan dan aliran darah. Saat seseorang marah atau mengalami stres akut, tekanan darah sistolik dan diastolik naik tajam. Lonjakan ini dapat menyebabkan pecahnya plak atherosclerosis yang sebelumnya stabil di pembuluh darah leher atau otak, sehingga memicu terjadinya stroke (Kotłęga et al., 2016).

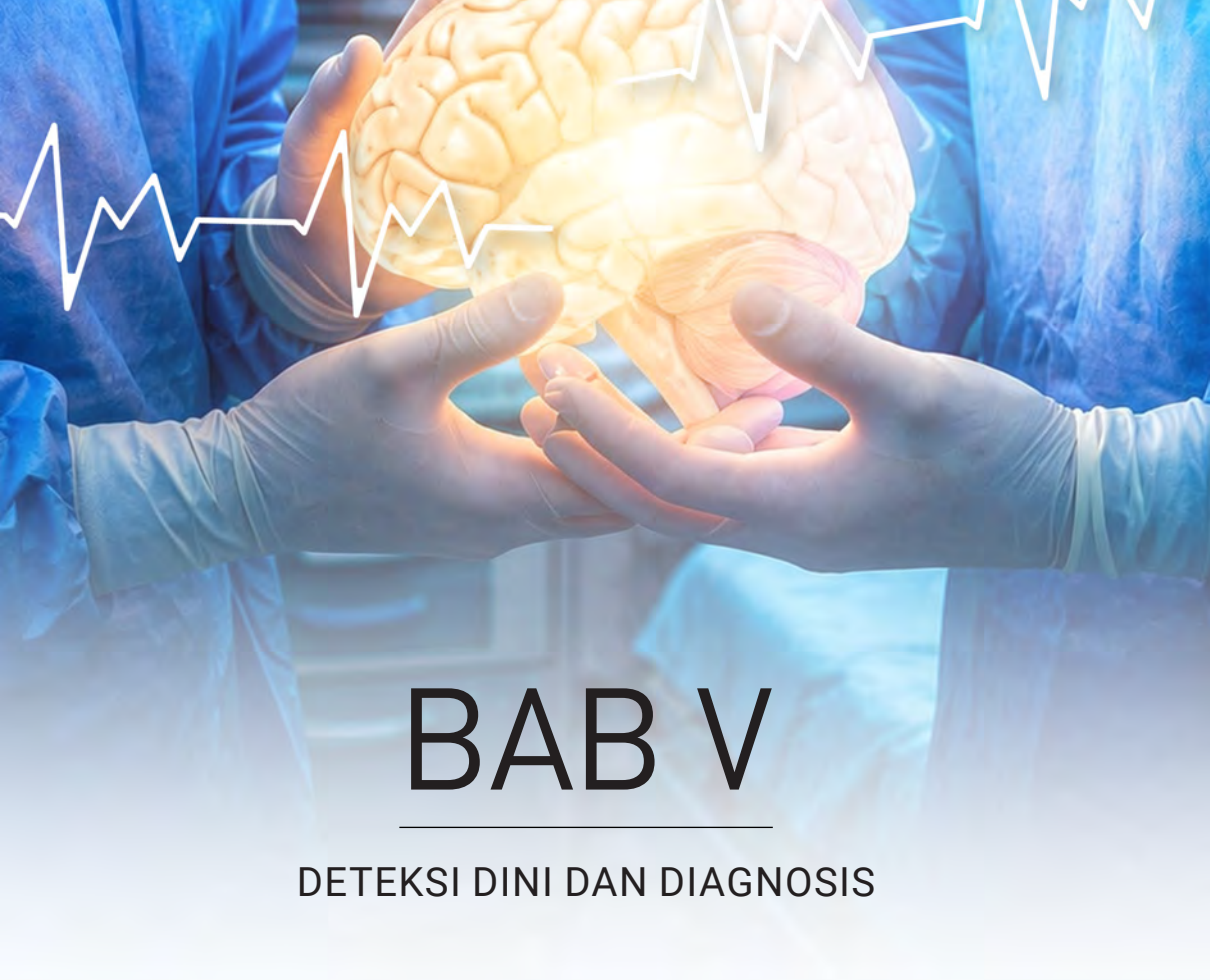
Ketika plak *atherosclerosis* pecah, bagian inti plak yang bersifat *thrombogenic* atau mudah memicu pembekuan darah akan langsung bersentuhan dengan aliran darah. Hal ini menyebabkan terbentuknya gumpalan darah

atau *thrombus* secara cepat, yang kemudian dapat menyumbat aliran darah menuju otak. Selain itu, stres akut juga meningkatkan kekentalan darah atau *blood viscosity*. Kondisi ini terjadi karena jumlah sel darah merah bertambah (*hemoconcentration*) dan trombosit menjadi lebih aktif, sehingga proses pembekuan darah lebih mudah terjadi. Pada orang yang memiliki gangguan irama jantung seperti *atrial fibrillation*, stres emosional dapat memicu episode aritmia.

Dalam keadaan ini, gumpalan darah atau *emboli* yang terbentuk di jantung bisa terlepas dan terbawa ke otak. Hubungan yang sangat erat antara stres akut dan munculnya stroke menunjukkan bahwa faktor psikologis bukan hanya latar belakang, tetapi bisa menjadi penyebab langsung dari kejadian pembuluh darah yang mendadak. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah tipe kepribadian. Individu dengan kepribadian *Type A* yang cenderung kompetitif, tidak sabar, dan mudah marah, biasanya memiliki reaktivitas kardiovaskular lebih tinggi terhadap stres. Kondisi ini membuat mereka lebih rentan terhadap efek pemicu stroke yang berasal dari stres emosional (Kotlęga et al., 2016).

Hubungan antara stres dan stroke tidak hanya berjalan satu arah, yaitu stres yang memicu penyakit. Sebaliknya, stroke juga dapat menimbulkan gangguan psikologis yang justru menghambat proses pemulihan fisik. Para penyintas stroke atau *stroke survivors* menghadapi beban ganda. Selain harus berjuang dengan kecacatan fisik, mereka juga memiliki risiko sangat tinggi mengalami masalah psikologis setelah stroke. Masalah ini meliputi depresi *pasca-stroke* atau *Post-Stroke Depression*, kecemasan atau *anxiety*, serta gangguan stres pasca-trauma atau *Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)*. Tinjauan sistematis dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa gejala-gejala tersebut sangat sering terjadi dan berdampak besar terhadap kualitas hidup. Depresi, misalnya, dialami oleh sekitar sepertiga pasien stroke. Kondisi ini berhubungan dengan pemulihan fungsi tubuh yang lebih lambat, kepatuhan minum obat yang rendah, serta peningkatan risiko kematian (Love et al., 2019).

Intervensi tubuh-pikiran atau *mind-body interventions* seperti yoga dan *Tai Chi* mulai diteliti sebagai terapi tambahan untuk memutus lingkaran masalah antara stroke dan stres. Bukti awal dari uji coba terkontrol menunjukkan bahwa latihan ini dapat memberikan manfaat ganda bagi penyintas stroke. Dari sisi psikologis, yoga dan *Tai Chi* membantu menurunkan tingkat kecemasan dan depresi, sekaligus meningkatkan kualitas hidup yang berkaitan dengan kesehatan. Dari sisi fisik, gerakan yang lembut dan teratur dalam latihan ini dapat memperbaiki keseimbangan, meningkatkan kekuatan otot, serta membuat tubuh lebih lentur. Lebih jauh lagi, intervensi tubuh-pikiran juga berpotensi memengaruhi respons biologis terhadap stres. Latihan ini dapat menurunkan kadar kortisol atau hormon stres, serta menurunkan tekanan darah. Efek tersebut membantu melindungi otak dari kerusakan lebih lanjut. Karena itu, memasukkan manajemen stres dan kesehatan mental ke dalam protokol rehabilitasi standar bagi pasien stroke bukan lagi sekadar pilihan, melainkan kebutuhan penting untuk mencapai pemulihan yang menyeluruh dan optimal (Love et al., 2019).



BAB V

DETEKSI DINI DAN DIAGNOSIS

Deteksi dini stroke membutuhkan kerja sama antara masyarakat, tenaga kesehatan, dan teknologi medis yang terus berkembang. Masyarakat perlu mengenali gejala klinis yang muncul, sementara sistem layanan kesehatan harus mampu merespons dengan cepat. Di sisi lain, teknologi pencitraan otak dan pemeriksaan *biomarker* semakin berperan dalam mendukung diagnosis sejak tahap paling awal. Pembahasan dalam bagian ini mencakup perangkat konseptual dan teknologis yang digunakan untuk mengenali stroke, mulai dari tanda-tanda klinis yang bisa diamati di lingkungan sehari-hari hingga prosedur diagnostik canggih di unit gawat darurat. Fokusnya adalah pada alat, teknologi, dan prosedur pemeriksaan yang membantu dokter membedakan antara stroke iskemik yang disebabkan sumbatan dan stroke hemoragik yang disebabkan perdarahan, menilai

luas kerusakan jaringan otak, serta memprediksi risiko berkembangnya gangguan kognitif dan demensia vaskular.

Pengenalan Gejala Klinis

Dalam penanganan penyakit serebrovaskular akut, waktu adalah faktor yang paling menentukan. Seluruh protokol medis di dunia berlandaskan pada satu prinsip yang sangat terkenal, yaitu *Time is Brain* atau 'Waktu adalah Otak'. Prinsip ini bukan sekadar slogan, melainkan gambaran nyata dari proses biologis yang terjadi ketika aliran darah ke otak terhenti. Otak sangat sensitif terhadap kekurangan oksigen, sehingga setiap menit yang terlewat tanpa pengobatan berarti kerusakan yang besar. Perhitungan neurofisiologis menunjukkan bahwa pada setiap menit stroke iskemik supratentorial, yaitu stroke yang mengenai bagian otak besar, yang tidak segera diobati, pasien kehilangan rata-rata 1,9 juta neuron atau sel saraf, 14 miliar sinapsis atau koneksi antar sel saraf, dan 12-kilometer serat saraf bermielin yang berfungsi sebagai pelapis penghantar sinyal. Jika pengobatan tertunda selama satu jam, kerusakan ini setara dengan penuaan otak secara biologis selama 3,6 tahun. Karena itu, mengenali gejala stroke dengan cepat dan tepat adalah langkah mutlak untuk mencegah kecacatan permanen maupun kematian. Tantangan utamanya, gejala stroke sering muncul mendadak dan berbeda-beda, tergantung bagian otak yang terkena. Hal ini membuat identifikasi dini membutuhkan metode yang sistematis dan mudah dipahami, baik oleh tenaga medis maupun masyarakat awam (von Kummer, 2019).

Untuk menjawab kebutuhan deteksi dini stroke di masyarakat, para ahli mengembangkan metode skrining klinis sederhana yang dikenal dengan akronim FAST. Metode ini dirancang agar siapa pun dapat mengenali tanda-tanda stroke yang paling sering muncul, terutama yang berkaitan dengan sirkulasi otak bagian depan atau sirkulasi anterior. FAST terdiri dari empat komponen. Huruf F berarti Face atau wajah. Tanda yang perlu diperhatikan adalah ketika salah satu sisi wajah tampak menurun atau tidak simetris, misalnya saat pasien diminta tersenyum. Huruf A berarti Arm

atau lengan. Gejalanya berupa kelemahan atau kelumpuhan mendadak pada salah satu lengan, yang bisa terlihat ketika pasien diminta mengangkat kedua tangan lurus ke depan. Huruf S berarti Speech atau bicara. Pada tahap ini, pasien mungkin berbicara pelo, ucapannya tidak jelas, atau kalimat yang keluar terdengar kacau dan sulit dimengerti. Huruf T berarti Time atau waktu. Pesan utamanya adalah bahwa jika salah satu dari tanda tersebut muncul, waktu sangat berharga dan penolong harus segera menghubungi layanan gawat darurat (Chen et al., 2022).

Seiring berkembangnya pemahaman klinis dan hasil penelitian epidemiologi, diketahui bahwa metode FAST memiliki keterbatasan penting. Metode ini cenderung melewatkan gejala stroke yang melibatkan sirkulasi otak bagian belakang atau sirkulasi posterior, yaitu area batang otak dan otak kecil. Padahal, stroke pada bagian ini mencakup sekitar 20% dari seluruh kasus stroke iskemik. Gejalanya sering kali tidak berupa kelumpuhan wajah atau lengan yang khas, sehingga sulit dikenali dengan FAST. Untuk menutupi kekurangan tersebut, dikembangkanlah metode skrining yang lebih lengkap, yaitu BE-FAST. Dua huruf tambahan di depan, B dan E, mewakili *Balance* dan *Eyes*. Balance berarti gangguan keseimbangan yang muncul mendadak, misalnya pusing berputar hebat atau kesulitan berjalan sehingga pasien tampak sempoyongan seperti orang mabuk. Eyes berarti gangguan penglihatan yang terjadi tiba-tiba, misalnya pandangan kabur pada satu atau kedua mata, penglihatan ganda atau berbayang, atau hilangnya sebagian lapang pandang.

Studi tinjauan sistematis dan meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa penggunaan BE-FAST secara signifikan meningkatkan kemampuan deteksi stroke dibandingkan FAST saja. BE-FAST mampu mengenali sebagian besar kasus stroke sirkulasi posterior yang sebelumnya sering salah didiagnosis sebagai gangguan telinga dalam atau masalah mata biasa. Dengan penerapan BE-FAST, jumlah kasus stroke yang terlewatkan pada skrining awal dapat ditekan secara drastis, menjadikannya alat skrining pra-rumah sakit yang lebih unggul dan layak diterapkan secara luas di masyarakat (Chen et al., 2022).”

Walaupun metode BE-FAST sudah mencakup gejala stroke yang lebih luas, masih ada kelompok gejala yang disebut non-klasik dan sering membingungkan, bahkan bagi dokter di ruang gawat darurat. Salah satu yang paling menantang adalah vertigo vaskular terisolasi atau *isolated vascular vertigo*. Pada kondisi ini, pasien datang hanya dengan keluhan pusing berputar hebat, disertai mual dan muntah, tanpa kelemahan anggota gerak atau gangguan bicara yang biasanya menjadi tanda khas stroke.

Masalahnya, gejala ini sering disalahartikan sebagai vertigo perifer yang jinak, misalnya *Benign Paroxysmal Positional Vertigo* (BPPV) atau neuritis vestibular. Kedua kondisi tersebut berasal dari gangguan telinga dalam, sehingga dianggap tidak berbahaya. Padahal, vertigo vaskular terisolasi justru disebabkan oleh sumbatan kecil atau infark di bagian otak kecil (*cerebellum*) atau batang otak. Area ini mendapat suplai darah dari pembuluh yang disebut arteri serebelar inferior posterior (PICA) atau arteri serebelar inferior anterior (AICA).

Kunci untuk membedakan vertigo akibat stroke dengan vertigo perifer adalah sifatnya yang muncul mendadak, berlangsung terus-menerus meskipun pasien tidak bergerak, dan sering disertai ketidakmampuan berdiri tegak tanpa bantuan. Kondisi ini disebut *truncal ataxia*, yaitu hilangnya kendali tubuh sehingga pasien tidak bisa menjaga keseimbangan. Selain itu, adanya gerakan bola mata yang abnormal atau *nistagmus* juga menjadi tanda penting. Pada stroke, arah gerakan mata bisa berubah ketika pasien melirik ke kiri atau ke kanan, menunjukkan adanya kerusakan di pusat pengatur keseimbangan di otak. Mengenali gejala ini sangat penting, karena infark di otak kecil berisiko menimbulkan pembengkakan yang menekan batang otak. Batang otak adalah bagian vital yang mengatur fungsi dasar tubuh seperti pernapasan. Jika pembengkakan tidak segera ditangani, komplikasi fatal seperti hidrosefalus (penumpukan cairan otak) atau henti napas bisa terjadi (Lee, 2014). Selain vertigo, gangguan penglihatan tertentu juga termasuk gejala non-klasik yang penting dikenali. Salah satu contohnya adalah *homonymous hemianopia*, yaitu hilangnya penglihatan pada sisi yang sama di kedua mata. Kondisi ini muncul ketika

stroke menyerang lobus oksipital, yaitu bagian otak paling belakang yang berfungsi sebagai pusat penglihatan.

Pasien dengan gangguan ini sering kali tidak menyadari bahwa mereka kehilangan sebagian lapang pandang. Mereka mungkin hanya merasa sering menabrak benda di satu sisi tubuh, misalnya menabrak kusen pintu, atau tidak melihat makanan yang ada di separuh piring mereka. Penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar kasus *homonymous hemianopia* pada orang dewasa disebabkan oleh stroke iskemik (sumbatan pembuluh darah) atau stroke hemoragik (perdarahan) pada arteri serebri posterior, yaitu pembuluh darah yang menyuplai bagian belakang otak. Sayangnya, karena pasien biasanya tidak mengalami kelumpuhan atau gangguan bicara, mereka sering kali dirujuk ke dokter mata terlebih dahulu dengan dugaan masalah pada bola mata. Hal ini menyebabkan penundaan diagnosis stroke yang sangat berharga. Pemahaman bahwa gangguan lapang pandang mendadak adalah tanda stroke harus ditekankan dalam edukasi kesehatan. Gangguan ini menandakan kerusakan pada jalur visual di dalam otak, bukan pada mata itu sendiri (Zhang et al., 2006).

Gejala non-klasik lain yang cukup unik dan sering membingungkan adalah pure sensory stroke atau stroke sensorik murni. Kondisi ini pertama kali dijelaskan secara rinci oleh ahli saraf terkemuka C.M. Fisher. Pada sindrom ini, pasien tidak mengalami kelumpuhan otot sama sekali, melainkan hanya keluhan sensorik seperti mati rasa, kesemutan, rasa tebal, atau rasa tidak nyaman yang menetap pada wajah, lengan, dan kaki di satu sisi tubuh. Keluhan semacam ini sering dianggap sepele, baik oleh pasien maupun tenaga medis, karena mirip dengan kesemutan biasa akibat posisi tidur yang salah atau gangguan saraf tepi. Namun, secara medis, gejala tersebut menandakan adanya infark kecil atau lakunar di talamus. Talamus adalah bagian otak yang berfungsi sebagai pusat penghubung utama bagi semua sinyal sensorik dari tubuh sebelum diteruskan ke area otak lainnya. Meskipun stroke sensorik murni tidak menyebabkan kelemahan fisik, kondisi ini dapat berkembang menjadi sindrom nyeri talamik kronis yang sangat menyiksa. Nyeri tersebut sering digambarkan sebagai

rasa terbakar atau perih yang terus-menerus muncul pada sisi tubuh yang terkena, sehingga sangat mengganggu kualitas hidup pasien (Fisher, 1982).

Setelah pasien dikenali mengalami gejala stroke dan tiba di unit gawat darurat, langkah berikutnya adalah menilai tingkat keparahan stroke secara objektif. Untuk tujuan ini, standar yang digunakan secara internasional adalah *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). NIHSS merupakan alat pemeriksaan klinis yang sistematis dan terstandarisasi, yang memberikan skor antara 0 hingga 42. Skor 0 berarti tidak ada gangguan saraf, sedangkan skor yang lebih tinggi menunjukkan kerusakan saraf yang lebih berat. Pemeriksaan NIHSS mencakup 11 aspek utama fungsi saraf. Aspek tersebut meliputi tingkat kesadaran pasien, gerakan mata, lapang pandang, kelumpuhan wajah, kekuatan motorik pada lengan kiri dan kanan, kekuatan motorik pada kaki kiri dan kanan, koordinasi gerakan atau *ataksia*, fungsi sensorik, kemampuan berbahasa atau *afasia*, kejelasan bicara atau *disartria*, serta kemampuan mengenali ruang sekitar atau *neglect*. Nilai NIHSS sangat penting dalam pengambilan keputusan medis. Skor ini tidak hanya menunjukkan seberapa parah stroke yang dialami pasien, tetapi juga menjadi dasar utama untuk menentukan apakah pasien memenuhi syarat mendapatkan terapi trombolisis, yaitu pengobatan dengan obat penghancur bekuan darah. Selain itu, skor NIHSS juga membantu dokter memprediksi kemungkinan pemulihan pasien dalam jangka panjang (Williams et al., 2000).

Walaupun NIHSS sangat berguna sebagai alat ukur standar, skala ini memiliki keterbatasan yang perlu dipahami agar penilaian kondisi pasien tidak keliru. Salah satu kelemahan utama adalah ketidakseimbangan dalam menilai stroke yang terjadi di sirkulasi posterior, yaitu bagian belakang otak yang mencakup batang otak dan otak kecil. NIHSS lebih banyak memberi bobot pada fungsi motorik dan bahasa, yang dikendalikan oleh sirkulasi anterior atau otak depan. Akibatnya, seseorang dengan stroke di batang otak atau otak kecil yang mengalami gejala serius seperti vertigo hebat, kesulitan menelan, atau penglihatan ganda, bisa saja mendapatkan skor NIHSS yang rendah, misalnya hanya 0 sampai 2 poin. Padahal kondisi

tersebut sangat berbahaya dan berisiko tinggi memburuk. Situasi ini dapat membuat pasien tidak menerima terapi trombolisis, yaitu pengobatan dengan obat penghancur bekuan darah, karena dianggap mengalami 'stroke ringan' hanya berdasarkan skor angka. Selain itu, NIHSS juga cenderung memberikan skor lebih tinggi pada stroke di hemisfer kiri otak, yang mengatur fungsi bahasa, dibandingkan stroke di hemisfer kanan dengan ukuran lesi yang sama. Hal ini terjadi karena gangguan bahasa atau *afasia* mendapat poin penilaian lebih banyak dibandingkan gangguan pengabaian ruang atau *neglect* yang biasanya muncul pada stroke kanan. Penggunaan NIHSS sebaiknya tidak dipahami hanya sebagai angka semata. Penilaian harus dilakukan secara menyeluruh dengan melihat gambaran klinis pasien dan mempertimbangkan gejala yang mungkin tidak terwakili dengan baik dalam skala tersebut (Makharia et al.).

Pencitraan Otak (*Neuroimaging*)

Dalam penanganan modern penyakit stroke, pencitraan otak atau *neuroimaging* memegang peranan yang sangat penting dan tidak tergantikan. Jika pemeriksaan klinis hanya memberikan petunjuk mengenai fungsi tubuh yang terganggu, maka pencitraan otak mampu menunjukkan gambaran visual tentang kerusakan yang terjadi di dalam otak. Tujuan utama pencitraan pada fase akut stroke bukan hanya untuk memastikan diagnosis, tetapi juga untuk membedakan apakah stroke disebabkan oleh sumbatan pembuluh darah (*stroke iskemik*) atau perdarahan (*stroke hemoragik*). Selain itu, pencitraan dapat memperlihatkan seberapa luas jaringan otak yang sudah rusak, yang disebut inti infark, serta yang paling penting, mengidentifikasi jaringan otak yang masih bisa diselamatkan, yang dikenal sebagai *penumbra*.

Perkembangan teknologi pencitraan kini tidak lagi terbatas pada melihat struktur anatomi otak yang rusak, melainkan juga mampu menampilkan fungsi fisiologis otak secara lebih kompleks. Misalnya, pencitraan dapat memperlihatkan aliran darah di area tertentu atau bagaimana sel-sel otak menggunakan energi. Pemilihan jenis pencitraan yang tepat sangat

menentukan langkah terapi. *Computed Tomography* (CT) adalah pemindaian otak dengan sinar-X yang cepat dilakukan dan sering digunakan pada fase awal. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) menggunakan medan magnet untuk menghasilkan gambar otak yang lebih detail, terutama untuk melihat kerusakan jaringan halus. Sedangkan *Digital Subtraction Angiography* (DSA) adalah teknik khusus untuk melihat pembuluh darah otak secara jelas, biasanya digunakan untuk menilai sumbatan atau kelainan pembuluh darah. Keputusan memilih modalitas pencitraan ini harus dilakukan dengan cepat, karena setiap menit sangat berharga dalam menentukan hasil akhir pasien (Heiss & Weber; Kuang et al., 2019).

1. CT-Scan Non-Kontras

Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) scan kepala tanpa kontras, atau disebut juga CT non-kontras, masih menjadi pilihan utama yang paling banyak digunakan di seluruh dunia untuk mengevaluasi pasien dengan dugaan stroke akut. Keunggulan CT scan terletak pada ketersediaannya yang luas, proses pemindaian yang cepat, serta kemampuannya yang tinggi dalam mendeteksi perdarahan di dalam otak. Dalam konteks stroke akut, fungsi utama CT scan adalah memastikan apakah terdapat perdarahan otak (*stroke hemoragik*). Hal ini sangat penting karena tata laksana untuk stroke akibat sumbatan pembuluh darah (*stroke iskemik*), seperti pemberian obat penghancur bekuan darah (*trombolitik*), tidak boleh diberikan pada pasien dengan perdarahan aktif. Namun, peran CT scan tidak berhenti pada tahap membedakan jenis stroke. Dari hasil pemindaian, dokter juga dapat mengukur volume jaringan otak yang sudah rusak, yang dikenal sebagai *Cerebral Infarct Volume* (CIV). Informasi ini menjadi indikator radiologis penting untuk menilai efektivitas pengobatan dan memprediksi kemungkinan hasil klinis pasien dalam jangka panjang (Kuang et al., 2019).

Walaupun CT scan kepala sangat membantu dalam menilai stroke, ada tantangan khusus ketika mencoba menghitung seberapa luas jaringan otak yang sudah rusak. Kesulitan ini terutama muncul

pada kasus stroke iskemik yang mengalami *transformasi hemoragik*. Kondisi ini terjadi ketika area otak yang sebelumnya mati akibat sumbatan pembuluh darah kemudian mengalami perdarahan sekunder. Fenomena ini cukup sering terjadi, sekitar 10 hingga 40 % pada pasien stroke iskemik, terutama setelah dilakukan terapi reperfusi, yaitu tindakan medis untuk membuka kembali aliran darah ke otak. Dalam praktik sehari-hari, membedakan area otak yang rusak akibat sumbatan murni dengan area yang mengalami perdarahan pada hasil CT scan biasanya dilakukan secara manual oleh ahli radiologi. Proses ini disebut segmentasi manual, dan sering kali memakan waktu lama, terasa melelahkan, serta sangat bergantung pada penilaian subjektif pengamat. Tantangan muncul karena tampilan jaringan otak di CT scan bisa sangat bervariasi. Area perdarahan biasanya tampak lebih terang (*hiperdens*), sedangkan area infark iskemik tampak lebih gelap (*hipodens*). Namun, batas antara keduanya, bahkan dengan jaringan otak normal, sering kali tidak jelas, terutama pada fase subakut atau beberapa hari setelah stroke terjadi (Kuang et al., 2019).

Untuk mengatasi kesulitan dalam menilai kerusakan otak melalui CT scan, para peneliti mulai mengembangkan metode segmentasi otomatis berbasis algoritma komputer. Salah satu penelitian yang dilakukan oleh Kuang, Menon, dan Qiu (2019) memperkenalkan teknik *joint segmentation* atau segmentasi gabungan. Metode ini memungkinkan pemisahan sekaligus pengukuran volume stroke iskemik, yaitu kerusakan akibat sumbatan pembuluh darah, dan perdarahan otak secara bersamaan dari hasil CT scan non-kontras. Pendekatan ini menggunakan model kontur aktif, yaitu algoritma yang mampu mengenali perbedaan jenis jaringan berdasarkan intensitas piksel pada gambar.

Dengan cara ini, komputer dapat membedakan area otak yang rusak karena sumbatan, area yang mengalami perdarahan, dan jaringan otak normal dengan lebih teliti. Ketepatan pengukuran volume infark sangat penting, bukan hanya untuk kepentingan pasien

secara individual, tetapi juga sebagai tolok ukur keberhasilan dalam uji klinis obat-obatan stroke baru. Jika volume infark tidak diukur dengan presisi, misalnya tercampur dengan volume perdarahan atau pembengkakan jaringan (*edema*), maka penilaian terhadap efektivitas terapi bisa menjadi bias. Karena itu, meskipun CT scan non-kontras terlihat sederhana, interpretasi kuantitatifnya membutuhkan ketelitian tinggi atau bantuan teknologi komputasi agar data yang diperoleh benar-benar valid dan dapat digunakan sebagai dasar prognosis pasien (Kuang et al., 2019).

2. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Jika CT scan berperan utama dalam kecepatan pemeriksaan dan memastikan tidak ada perdarahan, maka *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) lebih menekankan pada detail fisiologis otak dan peluang menyelamatkan jaringan yang masih bisa dipulihkan. Salah satu kontribusi terbesar teknologi MRI dalam bidang neurologi vaskular adalah kemampuannya menampilkan gambaran penumbra iskemik. Konsep penumbra awalnya ditemukan melalui penelitian pada hewan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kerusakan otak akibat berkurangnya aliran darah tidak terjadi sekaligus, melainkan bertahap sesuai tingkat penurunan aliran darah.

Ada dua ambang batas penting yang menentukan nasib sel otak. Ambang pertama disebut ambang fungsional. Jika aliran darah turun di bawah titik ini, sel saraf berhenti bekerja sehingga pasien bisa mengalami kelumpuhan, tetapi sel-sel tersebut masih hidup secara struktural. Ambang kedua disebut ambang infark. Jika aliran darah turun lebih jauh di bawah titik ini, membran sel akan rusak dan terjadi kematian sel permanen. Penumbra didefinisikan sebagai area otak yang berada di antara kedua ambang batas tersebut. Jaringan di area ini sudah tidak berfungsi dengan baik, tetapi masih utuh secara struktural dan berpotensi diselamatkan jika aliran darah segera dipulihkan (Heiss & Weber).

Konsep penumbra pada manusia kemudian divalidasi dengan membandingkan hasil MRI dengan *Positron Emission Tomography* (PET), yang dianggap sebagai standar emas untuk mengukur metabolisme energi otak. Studi menunjukkan bahwa inti infark atau *ischemic core* ditandai dengan penurunan aliran darah yang sangat parah serta kerusakan metabolisme energi yang tidak dapat dipulihkan. Pada MRI, area inti infark ini dapat dikenali melalui teknik *Diffusion Weighted Imaging* (DWI), yang sangat sensitif terhadap pembengkakan sel atau *edema sitotoksik* yang terjadi saat sel mati. Di sekeliling inti infark terdapat area penumbra, yaitu jaringan otak dengan aliran darah rendah (*hipoperfusi*) tetapi metabolisme energinya masih sebagian terjaga. Area hipoperfusi ini dapat dideteksi dengan teknik *Perfusion Weighted Imaging* (PWI). Perbedaan atau ketidakcocokan antara area yang tampak rusak parah pada DWI (inti infark) dan area yang mengalami kekurangan darah pada PWI (total area berisiko) disebut sebagai *diffusion-perfusion mismatch*. Area mismatch inilah yang secara visual merepresentasikan penumbra, yaitu jaringan otak yang masih berpotensi diselamatkan jika aliran darah segera dipulihkan (Heiss & Weber).

Membaca hasil MRI pada kasus stroke ternyata tidak sesederhana yang terlihat. Penelitian menunjukkan bahwa area otak yang tampak rusak pada teknik *Diffusion Weighted Imaging* (DWI) tidak selalu berarti jaringan tersebut sudah mati total. Pada fase yang sangat awal, sebagian kecil dari area ini masih bisa pulih jika aliran darah segera diperbaiki. Sebaliknya, area dengan aliran darah rendah yang terlihat pada *Perfusion Weighted Imaging* (PWI) tidak semuanya berisiko mati. Ada sebagian jaringan yang hanya mengalami *oligemia jinak*, yaitu kondisi kekurangan darah ringan yang tidak langsung mengancam kelangsungan hidup sel. Karena itu, penggunaan ukuran kuantitatif tertentu pada parameter perfusi, misalnya waktu rata-rata darah melewati jaringan otak (T_{max}), sangat penting untuk membedakan mana yang benar-benar penumbra dan mana yang hanya jaringan dengan aliran darah rendah tetapi masih aman.

Kemampuan MRI untuk mengidentifikasi penumbra memberi dasar ilmiah yang kuat untuk memperluas jendela waktu terapi stroke. Jika pencitraan menunjukkan masih ada area penumbra yang luas, tindakan reperfusi seperti trombektomi tetap bisa dilakukan meskipun waktu serangan stroke sudah melewati batas standar 4,5 jam. Sebaliknya, jika MRI memperlihatkan bahwa seluruh area dengan aliran darah rendah sudah berubah menjadi jaringan mati tanpa adanya mismatch, maka tindakan reperfusi kemungkinan tidak akan bermanfaat dan justru meningkatkan risiko perdarahan. Dengan cara ini, MRI mengubah cara pandang dalam pengobatan stroke. Pendekatan yang sebelumnya hanya berpatokan pada 'jam' kini bergeser menjadi berpatokan pada kondisi nyata jaringan otak itu sendiri (Heiss & Weber).

3. Angiografi (DSA)

Berbeda dengan CT scan dan MRI yang berfokus pada kondisi jaringan otak, *Digital Subtraction Angiography* (DSA) atau angiografi substraksi digital berfokus langsung pada pembuluh darah otak. DSA adalah prosedur invasif, artinya dilakukan dengan memasukkan alat ke dalam tubuh. Dalam pemeriksaan ini, sebuah kateter dimasukkan melalui pembuluh darah di pangkal paha atau pergelangan tangan, lalu diarahkan ke pembuluh darah di leher. Setelah itu, zat kontras disuntikkan ke arteri otak, dan gambaran sinar-X direkam secara real-time untuk memperlihatkan aliran darah. Selama bertahun-tahun, DSA dianggap sebagai standar emas dalam mendiagnosis kelainan pembuluh darah otak. Hal ini karena gambar yang dihasilkan memiliki resolusi sangat tinggi dan detail yang jelas. Dengan DSA, dokter dapat melihat berbagai masalah pembuluh darah, seperti penyempitan (*stenosis*), sumbatan (*oklusi*), pelebaran abnormal pembuluh darah (*aneurisma*), atau hubungan tidak normal antara arteri dan vena yang disebut malformasi arteriovena (Mulder et al., 2025).

Peran *Digital Subtraction Angiography* (DSA) dalam penanganan stroke iskemik telah banyak berubah dalam sepuluh tahun terakhir.

Sebuah studi retrospektif besar yang menganalisis data klaim Medicare di Amerika Serikat antara tahun 2016 hingga 2020, dikenal sebagai studi US DUTCH, menunjukkan bahwa penggunaan DSA untuk tujuan diagnostik murni semakin menurun. Dari lebih dari satu juta pasien stroke iskemik yang dirawat, hanya sekitar 0,7 % yang menjalani DSA semata-mata untuk diagnosis. Penurunan ini terjadi karena kemajuan pesat teknologi pencitraan non-invasif, seperti *CT Angiography* (CTA) dan *MR Angiography* (MRA). Kedua teknik ini kini mampu memberikan gambaran pembuluh darah otak dengan akurasi tinggi, namun dengan risiko yang jauh lebih rendah bagi pasien dibandingkan DSA. Saat ini, DSA lebih sering digunakan sebagai bagian dari prosedur terapeutik, yaitu *trombektomi mekanis*. Dalam prosedur ini, diagnosis dan tindakan untuk mengangkat gumpalan darah dilakukan dalam satu sesi, sehingga DSA tidak lagi hanya berfungsi sebagai alat diagnostik, tetapi juga langsung menjadi bagian dari terapi (Mulder et al., 2025).

Walaupun penggunaannya untuk diagnosis rutin semakin berkurang, *Digital Subtraction Angiography* (DSA) tetap memiliki peran penting pada kasus-kasus stroke yang lebih kompleks. DSA biasanya dipilih ketika hasil pencitraan non-invasif seperti *CT Angiography* (CTA) atau *MR Angiography* (MRA) tidak memberikan gambaran yang jelas atau masih meragukan. Contohnya, pada pasien dengan dugaan vaskulitis, yaitu peradangan pembuluh darah di otak, atau ketika perlu menilai pembuluh darah kolateral, yaitu jalur alternatif aliran darah yang terbentuk secara alami untuk menggantikan pembuluh yang tersumbat. Penilaian kolateral ini sulit dilakukan dengan teknik pencitraan lain, sehingga DSA tetap menjadi pilihan.

Studi US DUTCH juga menemukan bahwa pasien yang menjalani DSA diagnostik biasanya berusia lebih muda, memiliki penyakit penyerta lebih sedikit, dan lebih sering dirawat di rumah sakit pendidikan besar yang memiliki fasilitas neurointervensi lengkap. Faktor ras dan status sosial ekonomi juga berpengaruh terhadap kemungkinan seseorang mendapatkan pemeriksaan canggih ini. Perlu dicatat bahwa

meskipun DSA adalah prosedur invasif, risiko komplikasi serius relatif rendah jika dilakukan oleh tenaga yang berpengalaman. Namun, risiko tetap ada, misalnya stroke yang terjadi akibat manipulasi kateter. Karena itu, manfaat dan risiko dari prosedur ini harus selalu dipertimbangkan dengan hati-hati sebelum dilakukan (Mulder et al., 2025).

Dalam praktik klinis modern, ketiga jenis pencitraan otak ini, yaitu CT scan, MRI, dan angiografi, tidak digunakan secara terpisah. Ketiganya saling melengkapi dalam sebuah alur pemeriksaan yang terintegrasi. CT scan non-kontras biasanya menjadi langkah pertama karena cepat dilakukan dan efektif untuk memastikan ada atau tidaknya perdarahan, sekaligus memberikan gambaran awal mengenai luas kerusakan otak. MRI dengan teknik difusi dan perfusi kemudian memberikan informasi yang lebih mendalam. Pemeriksaan ini membantu menilai apakah jaringan otak masih bisa diselamatkan, dengan menunjukkan adanya penumbra, yaitu area otak yang fungsinya terganggu tetapi sel-selnya belum mati. Penilaian ini sangat penting untuk menentukan apakah pasien layak mendapatkan terapi reperfusi lanjutan. Angiografi, baik menggunakan CT Angiography (CTA) maupun Digital Subtraction Angiography (DSA), berfungsi memberikan peta pembuluh darah otak yang sangat detail. Gambaran ini menjadi panduan bagi tindakan intervensi, misalnya untuk mengangkat gumpalan darah atau memperbaiki aliran darah ke otak.

Biomarker Darah

Dalam penanganan stroke modern, diagnosis yang cepat dan tepat menjadi faktor utama keselamatan pasien. Namun kenyataannya, dunia medis masih menghadapi tantangan besar. Diagnosis stroke iskemik akut saat ini sangat bergantung pada alat pencitraan otak yang canggih seperti *Computed Tomography (CT scan)* atau *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, serta keahlian dokter spesialis saraf untuk menafsirkan hasilnya. Ketergantungan ini menimbulkan hambatan serius, terutama di daerah terpencil atau di dalam ambulans yang tidak memiliki fasilitas tersebut.

Pertanyaan besar yang kini mendorong riset neurologi global adalah apakah mungkin stroke bisa didiagnosis dengan cara yang cepat, murah, dan sederhana, layaknya pemeriksaan kadar gula darah pada pasien diabetes atau pemeriksaan enzim *troponin* pada pasien serangan jantung. Jika suatu tes darah sederhana dapat membedakan stroke dari kondisi lain hanya dalam hitungan menit, hal ini akan menjadi terobosan besar dalam penanganan stroke. Dengan cara ini, terapi penyelamatan otak bisa diberikan jauh lebih awal, bahkan sebelum pasien tiba di rumah sakit (Whiteley et al., 2008; Montaner et al., 2020). Kebutuhan akan alat diagnostik berbasis darah semakin mendesak ketika dokter berhadapan dengan kasus *stroke mimics* atau kondisi yang meniru gejala stroke. Sekitar 20 hingga 30 % pasien yang datang ke unit gawat darurat dengan gejala mirip stroke ternyata mengalami penyakit lain, misalnya migrain dengan *aura*, kejang yang diikuti kelumpuhan sementara (*Todd's paralysis*), kadar gula darah rendah atau *hypoglycemia*, serta gangguan pada sistem keseimbangan tubuh atau *vestibular disorders*.

Membedakan kondisi-kondisi ini hanya dengan pemeriksaan fisik sering kali sulit dan sangat bergantung pada penilaian subjektif dokter. Kesalahan diagnosis di tahap ini bisa berakibat fatal. Memberikan obat penghancur gumpalan darah atau *thrombolysis* pada pasien yang sebenarnya tidak mengalami stroke, misalnya pada pasien dengan tumor otak atau perdarahan, dapat memicu komplikasi perdarahan yang berbahaya. Sebaliknya, jika dokter ragu memberikan obat karena diagnosis tidak pasti, pasien yang benar-benar mengalami stroke bisa kehilangan kesempatan emas untuk pulih. Di sinilah peran *biomarker* darah diharapkan hadir sebagai penentu objektif. Tes ini dapat memberikan kepastian diagnosis dengan cepat, sehingga membantu dokter mengambil keputusan yang tepat dan aman (Montaner et al., 2020).

Saat ini, *CT scan* kepala tanpa kontras memang menjadi standar utama pemeriksaan awal stroke di seluruh dunia. Namun, alat ini memiliki keterbatasan yang cukup besar. Fungsi utama *CT scan* pada fase akut sebenarnya adalah untuk memastikan apakah ada perdarahan atau

hemorrhagic stroke. Untuk mendeteksi stroke iskemik atau sumbatan pembuluh darah pada jam-jam pertama setelah serangan, sensitivitas *CT scan* masih rendah. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari separuh pasien dengan stroke iskemik akut memiliki hasil *CT scan* yang tampak normal pada pemeriksaan awal. Tanda-tanda iskemik dini seperti hilangnya perbedaan antara materi abu-abu dan putih atau *loss of grey-white matter differentiation*, serta adanya pembengkakan lokal, sering kali sangat samar. Bahkan radiolog yang berpengalaman pun bisa melewatkan tanda-tanda ini (Chen et al., 2022; Kisialiou et al., 2012).

Keterbatasan *CT scan* semakin terlihat pada kasus stroke yang mengenai sirkulasi posterior, yaitu batang otak dan otak kecil, atau pada stroke lakunar yang berukuran sangat kecil. Pada kondisi seperti ini, *CT scan* hampir tidak mampu mendeteksi kelainan di fase awal. Walaupun teknologi kecerdasan buatan atau *Deep Learning* mulai dikembangkan untuk membantu komputer mengenali tanda-tanda iskemik yang sangat halus pada hasil *CT scan*, ketergantungan pada mesin besar yang tidak bisa dipindahkan tetap menjadi kendala logistik. Pasien harus dibawa ke ruang radiologi, dan proses ini memakan waktu yang sangat berharga. Karena itu, pencarian *biomarker* dalam darah menjadi strategi tambahan yang logis untuk menutup celah diagnostik ini. Tes darah dapat dilakukan di sisi tempat tidur pasien atau bahkan di lokasi kejadian, sehingga diagnosis bisa ditegakkan lebih cepat tanpa harus menunggu pemeriksaan radiologi (Chen et al., 2022; Whiteley et al., 2008). Karena itulah muncul gagasan untuk mencari penanda biologis yang bisa diukur lewat darah. Sejalan dengan pemikiran ini, konsep dasar biomarker stroke berakar pada pemahaman patofisiologi seluler. Ketika aliran darah ke otak terhenti, sel-sel otak seperti *neuron* dan *glia* mengalami kekurangan energi dan rusak. Dalam proses kematiannya, protein tertentu keluar ke cairan di sekitar jaringan otak. Ketika sawar darah otak atau *Blood-Brain Barrier* ikut rusak, protein ini masuk ke aliran darah dan dapat dijadikan kandidat biomarker (Kisialiou et al., 2012).

Salah satu kandidat biomarker yang paling banyak diteliti adalah protein S100B dan *Glial Fibrillary Acidic Protein* atau GFAP. Kedua protein ini merupakan bagian struktural dari astrosit, yaitu sel pendukung utama di otak. Peningkatan kadar S100B dalam darah menjadi penanda spesifik adanya kerusakan jaringan glia. Penelitian menunjukkan bahwa kadar S100B mulai naik beberapa jam setelah stroke dan puncaknya berkorelasi erat dengan luasnya infark. Artinya, semakin tinggi kadar S100B, semakin besar kerusakan otak yang terjadi. Namun kelemahannya, pelepasan S100B ke darah sering tertunda atau *delayed release*, sehingga kurang sensitif untuk diagnosis di jam pertama atau *golden hour*. Sebaliknya, GFAP menunjukkan potensi luar biasa untuk membedakan stroke iskemik dan hemoragik. Pada stroke perdarahan, kerusakan jaringan terjadi seketika dan masif akibat desakan darah, sehingga kadar GFAP melonjak sangat cepat dan tinggi. Sementara pada stroke iskemik, pelepasan GFAP berlangsung lebih lambat. Perbedaan pola ini dapat dimanfaatkan untuk membuat tes cepat yang mampu membedakan jenis stroke bahkan di dalam ambulans (Montaner et al., 2020; Kisialiou et al., 2012).

Selain penanda kerusakan otak, penanda inflamasi dan pembekuan darah juga menjadi target penting dalam penelitian biomarker stroke. Stroke iskemik pada dasarnya merupakan penyakit trombo-inflamasi, di mana sumbatan pembuluh darah memicu aktivasi sistem imun sekaligus sistem koagulasi. Biomarker seperti *C-Reactive Protein* (CRP), *Interleukin-6* (IL-6), dan *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) sering ditemukan meningkat pada pasien stroke. MMP-9 khususnya adalah enzim yang merusak sawar darah otak atau *Blood-Brain Barrier* dan berhubungan dengan risiko transformasi hemoragik, yaitu perubahan stroke sumbatan menjadi perdarahan. Selain itu, *D-dimer* yang merupakan produk pecahan bekuan darah juga sering digunakan. Walaupun *D-dimer* tidak spesifik untuk stroke karena juga meningkat pada kondisi lain seperti emboli paru atau trombosis vena di kaki, kadar *D-dimer* yang normal dapat membantu menyingkirkan kemungkinan stroke akibat

emboli dari jantung atau diseksi arteri (Whiteley et al., 2008; Kisialiou et al., 2012).

Pengalaman bertahun-tahun menunjukkan bahwa mencari biomarker tunggal untuk stroke adalah hal yang tidak realistis, mengingat kompleksitas patologi penyakit ini. Karena itu, arah masa depan diagnosis terletak pada penggunaan panel biomarker, yaitu kombinasi beberapa penanda sekaligus yang dianalisis dengan bantuan algoritma cerdas. Montaner et al. (2020) dalam tinjauan komprehensifnya menekankan pentingnya pendekatan *multi-omics*, yakni gabungan proteomik, metabolomik, dan transkriptomik, untuk menemukan profil molekuler unik yang dapat membedakan stroke secara lebih akurat.

Panel biomarker masa depan dirancang untuk menjawab tiga pertanyaan klinis sekaligus. Pertama, untuk membedakan stroke dari kondisi peniru atau *stroke mimics*, kombinasi protein seperti *Retinol Binding Protein 4* (RBP4), *Glutathione S-Transferase Pi* (GST-pi), dan *Nucleoside Diphosphate Kinase A* (NDKA) menunjukkan akurasi yang menjanjikan. Kedua, untuk membedakan stroke iskemik dari hemoragik, kombinasi GFAP dan RBP4 terbukti memiliki sensitivitas tinggi. Ketiga, untuk menentukan penyebab stroke, biomarker seperti *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) sangat berguna. Kadar BNP yang tinggi secara spesifik mengarahkan kecurigaan pada stroke kardioemboli atau stroke akibat kelainan jantung, yang membutuhkan pengobatan antikoagulan seumur hidup, berbeda dengan stroke aterosklerosis (Montaner et al., 2020).

Terobosan terbaru juga merambah ke tingkat genetik dengan meneliti RNA yang bersirkulasi dalam darah. Ketika sel darah putih berinteraksi dengan jaringan otak yang rusak, profil ekspresi gen mereka berubah sebagai bagian dari respons imun. Perubahan pola RNA ini menghasilkan *signature* atau tanda molekuler yang sangat spesifik untuk stroke, berbeda dari tanda molekuler pada infeksi atau trauma kepala. Teknologi analisis RNA ini, bila dikombinasikan dengan deteksi *exosomes* atau paket pesan antar-sel, membuka peluang terciptanya alat *Point-of-Care Testing* (POCT) yang praktis dan portabel. Bayangkan sebuah perangkat

seukuran smartphone yang hanya membutuhkan satu tetes darah untuk memberi tahu paramedis dalam waktu lima menit: ‘Ini adalah stroke iskemik akibat jantung.’ Inilah visi masa depan diagnosis stroke yang sedang dikejar para ilmuwan (Montaner et al., 2020; Whiteley et al., 2008).



BAB VI

MANAJEMEN AKUT (SAAT SERANGAN TERJADI)

Bab ini membahas strategi klinis yang digunakan pada fase akut stroke, yaitu tahap awal setelah serangan terjadi, dengan tujuan memulihkan aliran darah ke otak dan mencegah kerusakan jaringan semakin meluas. Fokus pembahasan diarahkan pada konsep periode emas terapi, yaitu waktu kritis di mana intervensi medis harus segera dilakukan agar hasilnya optimal. Selain itu, dibahas penggunaan obat trombolisis intravena, yaitu obat penghancur bekuan darah yang diberikan melalui pembuluh darah, serta intervensi endovaskular seperti trombektomi mekanis, yaitu tindakan medis untuk mengangkat gumpalan darah secara langsung dari pembuluh otak. Peran sistem perawatan terintegrasi di unit stroke khusus juga menjadi sorotan, karena koordinasi yang baik antara tim medis dan fasilitas yang lengkap sangat menentukan keberhasilan terapi. Manajemen fase akut

dipahami sebagai jembatan penting antara tahap diagnosis dan rehabilitasi. Pada fase ini, keputusan klinis yang cepat dan berbasis bukti ilmiah sangat berpengaruh terhadap hasil jangka panjang, termasuk kemampuan pasien untuk pulih dari gangguan neurologis.

Periode Emas (*Golden Hour*)

Dalam penanganan stroke iskemik akut, waktu bukan hanya soal kecepatan pelayanan, tetapi benar-benar menjadi faktor biologis yang menentukan apakah jaringan otak bisa diselamatkan atau justru mati. Istilah periode emas atau *golden hour* merujuk pada jendela waktu kritis di mana intervensi medis masih memiliki peluang untuk mengembalikan aliran darah dan menyelamatkan jaringan otak yang sedang kekurangan pasokan darah (iskemia), tetapi belum rusak permanen. Area otak yang berada dalam kondisi ini dikenal sebagai penumbra. Berdasarkan bukti kuat dari uji klinis acak terkendali, jendela waktu standar untuk memulai terapi reperfusi dengan obat-obatan ditetapkan antara 0 hingga 3 jam sejak gejala pertama muncul. Pada kelompok pasien tertentu yang memenuhi kriteria ketat, jendela waktu ini dapat diperpanjang hingga 4,5 jam. Pentingnya batasan waktu ini berkaitan langsung dengan proses biologis kematian sel saraf yang berlangsung terus-menerus dan tidak bisa dihentikan. Semakin lama pembuluh darah arteri tersumbat, semakin luas area otak yang mengalami infark, yaitu kematian jaringan permanen yang tidak dapat dipulihkan lagi.

Karena itu, terapi reperfusi atau upaya membuka kembali sumbatan pembuluh darah harus dilakukan secepat mungkin tanpa penundaan. Metode utama yang menjadi standar pelayanan medis di seluruh dunia adalah pemberian obat trombolitik intravena. Obat ini bekerja dengan cara melarutkan bekuan darah yang menyumbat aliran darah ke otak. Jenis obat yang digunakan adalah *recombinant tissue plasminogen activator* (rt-PA), yang lebih dikenal dengan nama generik alteplase. Alteplase merupakan satu-satunya obat trombolitik yang disetujui oleh otoritas kesehatan global untuk pengobatan stroke iskemik akut. Penelitian menunjukkan bahwa jika obat ini diberikan dalam jendela waktu yang tepat, peluang pasien untuk

pulih dengan kecacatan minimal atau bahkan tanpa kecacatan meningkat secara signifikan (Sivanandy et al., 2011; Demaerschalk et al., 2015).

Mekanisme kerja alteplase dalam menyelamatkan jaringan otak didasarkan pada proses biokimia yang disebut *fibrinolisis*, yaitu proses alami tubuh untuk melarutkan bekuan darah. Pada pasien stroke iskemik, sumbatan yang menutup arteri otak terbentuk dari bekuan darah atau *trombus*. Bekuan ini memiliki struktur kompleks yang terdiri dari jejaring protein bernama *fibrin*. Fibrin berfungsi seperti jaring yang menangkap sel darah merah, keping darah atau *trombosit*, serta komponen sel lainnya, sehingga terbentuk sumbatan padat yang menghentikan aliran darah ke otak. Tubuh manusia sebenarnya memiliki sistem enzim alami untuk melarutkan bekuan ini. Enzim tersebut disebut *plasmin*. Namun, plasmin tidak langsung tersedia dalam bentuk aktif. Ia tersimpan sebagai *plasminogen*, yaitu bentuk tidak aktif yang menunggu untuk diubah menjadi plasmin agar bisa bekerja.

Alteplase yang diberikan melalui suntikan bekerja sebagai katalisator, yaitu pemicu reaksi biokimia yang meniru fungsi aktivator alami tubuh. Molekul *alteplase* akan menempel secara spesifik pada *fibrin*, yaitu protein utama yang membentuk kerangka bekuan darah. Ikatan ini kemudian memicu perubahan biokimia yang mengaktifkan *plasminogen* menjadi *plasmin*. *Plasmin* adalah enzim penghancur protein (*proteolitik*) yang bertugas memotong benang-benang fibrin menjadi bagian-bagian kecil yang larut. Ketika fibrin terurai, struktur bekuan darah menjadi rapuh dan akhirnya hancur. Akibatnya, aliran darah kembali lancar sehingga oksigen dan glukosa dapat mencapai jaringan otak yang sebelumnya kekurangan energi dan berada dalam kondisi kritis (Sivanandy et al., 2011; Brinjikji et al., 2021).

Meskipun prinsip kerja alteplase terlihat sederhana, proses penghancuran bekuan darah di tingkat mikroskopis tidak selalu berjalan mulus. Ada fenomena klinis yang disebut *resistensi trombolisis*, yaitu kondisi ketika bekuan darah gagal hancur sepenuhnya meskipun pasien sudah menerima dosis alteplase yang memadai. Penelitian patologi terbaru menunjukkan

bahwa komposisi internal bekuan darah sangat memengaruhi keberhasilan terapi ini. Bekuan darah tidak hanya terdiri dari *fibrin* dan sel darah merah, tetapi juga mengandung komponen sistem kekebalan tubuh, termasuk sel darah putih jenis *neutrofil*. Neutrofil yang terperangkap di dalam bekuan dapat mengalami aktivasi dan melepaskan jaring-jaring materi genetik berupa DNA serta protein *histon* ke ruang di luar sel. Struktur ini dikenal sebagai *Neutrophil Extracellular Traps* atau *NETs*. *NETs* berfungsi seperti jaring tambahan yang memperkuat bekuan darah, sehingga membuatnya lebih sulit dihancurkan oleh terapi trombolitik.

Keberadaan *Neutrophil Extracellular Traps* atau *NETs* bertindak sebagai kerangka tambahan yang memperkuat bekuan darah. Jaring ini membuat struktur bekuan lebih kokoh secara mekanis dan lebih sulit dihancurkan oleh enzim yang diaktifkan melalui *alteplase*. Selain itu, bekuan yang mengandung jumlah *trombosit* sangat tinggi atau memiliki susunan *fibrin* yang sangat rapat juga terbukti lebih sulit ditembus oleh molekul obat. Pemahaman mengenai variasi struktur bekuan darah ini sangat penting, karena kegagalan membuka kembali pembuluh darah (*rekanalisasi*) berhubungan erat dengan hasil klinis yang buruk. Jika sumbatan tidak berhasil diatasi, area otak yang mengalami infark, yaitu kematian jaringan permanen, akan semakin luas (Brinjikji et al., 2021).

Pemberian terapi trombolitik adalah keputusan medis yang harus diambil dengan pertimbangan sangat hati-hati, karena melibatkan keseimbangan antara manfaat dan risiko. Risiko komplikasi terbesar dari terapi ini adalah perdarahan, terutama perdarahan di dalam otak yang disebut *intracranial hemorrhage* (ICH). Kondisi ini bisa mengubah stroke iskemik menjadi keadaan yang lebih berbahaya dan berpotensi mematikan. Untuk itu, penggunaan *alteplase* diatur dengan protokol ketat yang berisi kriteria inklusi (syarat penerimaan) dan eksklusi (syarat penolakan) agar keamanan pasien tetap terjaga. Kriteria inklusi utama meliputi adanya diagnosis klinis stroke iskemik yang menyebabkan gangguan saraf yang dapat diukur, waktu munculnya gejala yang jelas kurang dari 3 jam atau hingga 4,5 jam sebelum pemberian obat, serta usia pasien yang sudah dewasa (di atas

18 tahun). Jika waktu munculnya gejala tidak diketahui, misalnya pada kasus *wake-up stroke* di mana pasien bangun tidur sudah dalam kondisi lumpuh, maka pasien biasanya tidak memenuhi syarat untuk terapi standar ini. Pengecualian hanya bisa dilakukan jika pemeriksaan pencitraan lanjutan khusus menunjukkan bahwa terapi masih aman dan bermanfaat (Sivanandy et al., 2011; Demaerschalk et al., 2015).

Di sisi lain, kriteria eksklusi atau larangan dibuat untuk mengenali pasien yang memiliki risiko tinggi mengalami perdarahan. Kontraindikasi absolut meliputi adanya bukti perdarahan aktif di bagian tubuh manapun, riwayat cedera kepala berat, operasi di dalam otak (*pembedahan intrakranial*), atau riwayat stroke dalam 3 bulan terakhir. Pasien yang pernah mengalami perdarahan di dalam otak sebelumnya juga termasuk dalam kelompok yang tidak boleh diberikan terapi ini. Tekanan darah menjadi salah satu faktor keamanan yang sangat penting. Jika tekanan darah sistolik (tekanan saat jantung memompa) berada di atas 185 mmHg atau tekanan diastolik (tekanan saat jantung beristirahat) di atas 110 mmHg dan tidak dapat dikendalikan, maka pasien tidak boleh diberikan *alteplase*. Hal ini karena tekanan darah yang terlalu tinggi dapat membuat pembuluh darah di area otak yang rusak menjadi rapuh dan berisiko pecah saat aliran darah dipulihkan. Namun, jika tekanan darah dapat diturunkan dengan aman menggunakan obat antihipertensi intravena sebelum terapi dimulai, maka pemberian *alteplase* bisa dipertimbangkan. Setelah obat diberikan, tekanan darah pasien harus terus dipantau dan dijaga ketat di bawah 180/105 mmHg selama 24 jam pertama untuk mencegah komplikasi berupa perdarahan akibat reperfusi (Demaerschalk et al., 2015).

Selain faktor klinis, aspek laboratorium dan riwayat penggunaan obat juga menjadi penentu penting dalam kriteria larangan pemberian terapi trombolitik. Pasien yang sedang menggunakan obat pengencer darah oral (*antikoagulan*) seperti *warfarin* dengan nilai koagulasi *International Normalized Ratio* (INR) lebih dari 1,7, atau pasien yang mengonsumsi antikoagulan oral jenis baru (*NOAC*) dalam 48 jam terakhir, biasanya tidak boleh diberikan terapi trombolisis intravena. Hal ini karena risiko

perdarahan sistemik yang sulit diprediksi menjadi terlalu tinggi. Selain itu, jumlah *trombosit* yang terlalu rendah, yaitu di bawah 100.000 per milimeter kubik, juga menjadi kontraindikasi. Kondisi ini disebut *trombositopenia* dan menunjukkan adanya gangguan kemampuan darah untuk membeku. Pemeriksaan kadar gula darah juga wajib dilakukan sebelum terapi dimulai. Tujuannya adalah untuk menyingkirkan kemungkinan *hipoglikemia* (kadar gula darah rendah) yang bisa meniru gejala stroke, serta karena *hiperglikemia* (kadar gula darah tinggi) saat pasien masuk rumah sakit terbukti berhubungan dengan hasil pemulihan yang lebih buruk dan peningkatan risiko perdarahan setelah trombolisis (Demaerschalk et al., 2015).

Selain ketepatan dalam memilih pasien berdasarkan kriteria medis, kecepatan pemberian obat di rumah sakit juga menjadi faktor yang sangat menentukan keberhasilan terapi. Dalam manajemen kualitas stroke modern, terdapat indikator kinerja utama yang disebut *Door-to-Needle Time* (DNT). DNT adalah durasi waktu yang dihitung sejak pasien pertama kali masuk ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) hingga jarum suntik berisi obat *alteplase* mulai diinfuskan ke tubuh pasien. Pedoman internasional saat ini menargetkan agar DNT berlangsung kurang dari 60 menit pada sebagian besar pasien, dengan target yang lebih ambisius yaitu kurang dari 45 menit. Setiap menit penundaan berarti jutaan sel saraf (*neuron*) mati sia-sia, sehingga peluang pasien untuk pulih dan hidup mandiri semakin berkurang. Proses ini membutuhkan koordinasi tim multidisiplin yang berjalan secara cepat dan bersamaan. Tahapan yang dilalui meliputi triase awal oleh perawat di pintu IGD, pemeriksaan fisik oleh dokter, pengambilan sampel darah dan pemasangan jalur infus, transportasi pasien ke ruang CT scan, interpretasi hasil CT scan oleh radiolog atau neurolog, hingga penyiap-an dan pemberian obat trombolitik (Ganti et al., 2023; Liu et al., 2024).

Studi operasional di rumah sakit menunjukkan bahwa pencapaian waktu *Door-to-Needle Time* (DNT) sangat dipengaruhi oleh faktor logistik dan sistem kerja di lapangan. Waktu kedatangan pasien ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) memiliki dampak besar. Pasien yang datang pada jam sibuk atau saat pergantian shift petugas sering kali mengalami DNT lebih

lama karena IGD padat dan jumlah staf terbatas. Sebaliknya, penerapan sistem *stroke code* atau kode stroke, yaitu mekanisme yang mengaktifkan seluruh tim penanganan stroke sebelum pasien tiba di rumah sakit melalui pemberitahuan awal dari layanan ambulans (*prenotifikasi*), terbukti mampu memangkas waktu DNT secara signifikan. Pasien yang datang dengan ambulans yang sudah memberikan notifikasi biasanya mendapat prioritas lebih tinggi, langsung diarahkan ke jalur cepat (*fast-track*) menuju CT scan, dan menjalani evaluasi lebih singkat dibandingkan pasien yang datang sendiri tanpa pendamping medis (*walk-in*) (Ganti et al., 2023).

Dampak klinis dari *Door-to-Needle Time* (DNT) yang terlalu lama tidak hanya memengaruhi kemampuan fisik pasien, tetapi juga berdampak serius pada fungsi kognitif jangka panjang. Sebuah studi observasional retrospektif terbaru menunjukkan adanya hubungan yang jelas antara DNT yang panjang dengan meningkatnya risiko *Post-Stroke Cognitive Impairment* (PSCI), yaitu gangguan kognitif setelah stroke. Pasien yang mengalami keterlambatan dalam pemberian *alteplase* terbukti lebih berisiko mengalami penurunan daya ingat, gangguan konsentrasi, serta kesulitan dalam fungsi eksekutif, yaitu kemampuan otak untuk merencanakan, mengatur, dan mengambil keputusan. Mekanisme yang mendasari hal ini berkaitan dengan durasi iskemia yang lebih lama. Semakin lama aliran darah ke otak terhenti, semakin luas kerusakan jaringan otak yang bersifat permanen, termasuk pada area penting yang mengatur fungsi kognitif. Selain itu, reperfusi yang terlambat dapat menimbulkan cedera tambahan yang disebut *reperfusion injury* serta memicu *stres oksidatif*. Kedua proses ini memperburuk peradangan saraf (*neuroinflammation*), yang merupakan salah satu jalur utama menuju terjadinya demensia vaskular. Oleh karena itu, memperpendek DNT bukan hanya soal menyelamatkan kemampuan pasien untuk bergerak, tetapi juga menjaga kemampuan mereka untuk berpikir, mengingat, dan menjalani hidup dengan fungsi kognitif yang utuh (Liu et al., 2024).

Secara keseluruhan, periode emas dalam penanganan stroke akut mencerminkan kombinasi antara kedisiplinan medis yang ketat dan

efisiensi sistem pelayanan kesehatan. Keberhasilan terapi trombolisis dengan *alteplase* sangat bergantung pada beberapa hal penting: pemahaman yang mendalam mengenai cara kerja obat di tingkat molekuler dan interaksinya dengan bekuan darah, kepatuhan penuh terhadap kriteria keamanan inklusi dan eksklusi untuk mencegah komplikasi berbahaya, serta kecepatan alur kerja klinis agar waktu iskemia otak bisa ditekan seminimal mungkin. Tantangan ke depan dalam bidang ini adalah bagaimana memperluas akses terapi ke lebih banyak pasien, terus mempercepat waktu *Door-to-Needle Time* (DNT) melalui inovasi sistem pelayanan, serta mengembangkan obat trombolitik generasi baru yang lebih efektif dalam menghancurkan bekuan darah yang sulit diatasi. Semua upaya ini bertujuan untuk memberikan hasil pemulihan yang optimal, sehingga setiap pasien stroke memiliki peluang lebih besar untuk kembali hidup mandiri (Sivanandy et al., 2011; Brinjikji et al., 2021; Ganti et al., 2023).

Trombektomi Mekanis dan Intervensi Bedah

Dalam sejarah panjang pengobatan stroke iskemik, terapi dengan obat penghancur bekuan darah atau trombolisis intravena memiliki keterbatasan besar, terutama pada kasus penyumbatan pembuluh darah besar yang dikenal sebagai *large vessel occlusion* (LVO). Pada kondisi ini, obat yang disuntikkan ke dalam aliran darah sering kali tidak cukup kuat untuk melarutkan gumpalan yang berukuran besar dan panjang yang menyumbat arteri utama otak. Menyadari keterbatasan tersebut, dunia kedokteran kemudian mengembangkan pendekatan baru yang bersifat revolusioner, yaitu *trombektomi mekanis endovaskular*. Prosedur ini dilakukan dengan memasukkan alat khusus melalui pembuluh darah untuk secara langsung menangkap dan mengeluarkan gumpalan dari arteri otak, sehingga aliran darah bisa kembali lancar.

Prosedur ini tidak lagi bergantung pada reaksi kimia obat semata, melainkan menggunakan alat mekanis untuk secara langsung menarik

keluar gumpalan darah dari dalam pembuluh otak. Sejak tahun 2015, serangkaian uji klinis besar telah menegaskan bahwa *trombektomi mekanis endovaskular* merupakan standar emas baru dalam pengobatan stroke iskemik akibat sumbatan pembuluh darah besar di bagian sirkulasi anterior otak. Efektivitasnya terbukti jauh melampaui terapi medis standar yang hanya mengandalkan obat. Keunggulan utama prosedur ini adalah kemampuannya menyelamatkan jaringan otak yang masih berada dalam kondisi terancam mati, atau yang disebut *penumbra*, bahkan hingga 24 jam setelah serangan stroke dimulai. Dengan demikian, *trombektomi mekanis* memperluas jendela harapan bagi pasien yang sebelumnya tidak memiliki peluang untuk ditolong (Jadhav et al., 2021).

Prosedur *trombektomi mekanis* termasuk tindakan invasif minimal yang dilakukan oleh dokter spesialis neurointervensi di ruang angiografi. Langkah teknisnya dimulai dengan memasukkan selang kecil yang fleksibel, disebut *mikrokateter*, melalui pembuluh darah arteri di pangkal paha, yaitu arteri femoralis. Dengan panduan sinar-X berkelanjutan (*fluoroskopi*), kateter ini diarahkan dengan hati-hati menyusuri pembuluh darah besar di perut dan dada, naik melewati leher, hingga mencapai lokasi sumbatan di otak. Teknologi perangkat untuk menangkap gumpalan darah ini telah berkembang pesat. Generasi awal alat, seperti perangkat *MERCI* (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*), berbentuk menyerupai pembuka sumbat botol (*corkscrew*). Alat ini dirancang untuk menembus dan menarik gumpalan darah keluar. Meskipun merupakan terobosan besar pada masanya, tingkat keberhasilan membuka kembali pembuluh darah dengan alat generasi pertama ini hanya sekitar 40% hingga 60%, dan prosedurnya sering memakan waktu lama (Smith et al., 2008).

Teknologi modern kini menggunakan alat yang disebut *stent retriever*. Alat ini berupa jaring kawat halus yang dapat mengembang sendiri (*self-expanding*). Saat kateter mencapai lokasi sumbatan, *stent retriever* dilepaskan dari dalam kateter sehingga jaring kawatnya mengembang dan menjerat gumpalan darah, menyatu dengan struktur bekuan tersebut. Setelah gumpalan terperangkap kuat di dalam jaring, dokter menarik alat

keluar bersama gumpalan darah, mirip seperti menjaring ikan. Sering kali, teknik ini dikombinasikan dengan penggunaan kateter aspirasi, yaitu selang berdiameter besar yang berfungsi sebagai penyedot. Kateter ini ditempatkan di pangkal bekuan darah, lalu pompa penyedot memberikan tekanan negatif yang kuat untuk menghisap gumpalan. Cara ini juga mencegah pecahan bekuan terlepas dan masuk ke pembuluh darah yang lebih kecil. Kombinasi teknik *stent retriever* dan aspirasi terbukti menghasilkan tingkat keberhasilan membuka kembali pembuluh darah (*rekanalisasi*) yang sangat tinggi, mencapai lebih dari 80% hingga 90% pada operator yang berpengalaman (Jadhav et al., 2021).

Keberhasilan *trombektomi mekanis* sangat bergantung pada pemilihan pasien yang tepat. Indikasi utama prosedur ini adalah adanya sumbatan pada arteri karotis interna atau pada segmen awal arteri serebri media, yang biasanya dikonfirmasi melalui pencitraan pembuluh darah dengan teknik *CT Angiography*. Selain lokasi sumbatan, kondisi jaringan otak juga menjadi faktor penentu. Prosedur ini paling bermanfaat bagi pasien yang memiliki area infark, yaitu bagian otak yang sudah mengalami kematian jaringan, yang masih relatif kecil, tetapi memiliki area *penumbra* yang luas. *Penumbra* adalah jaringan otak yang sedang kekurangan pasokan darah dan energi, namun belum rusak permanen sehingga masih bisa diselamatkan. Jika infark sudah terlalu luas, membuka sumbatan justru tidak lagi memberikan manfaat dan malah meningkatkan risiko perdarahan di otak. Oleh karena itu, sebelum dilakukan *trombektomi*, dokter selalu melakukan evaluasi pencitraan canggih untuk menilai apakah jaringan otak masih layak diselamatkan (Jadhav et al., 2021).

Namun, tidak semua kasus stroke dapat diatasi hanya dengan membuka sumbatan pembuluh darah. Pada sebagian pasien, stroke iskemik yang sangat luas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya berupa pembengkakan otak masif, yang disebut *edema serebral maligna*. Kondisi ini sering dikenal sebagai *malignant middle cerebral artery infarction*. Ketika sel-sel otak mati dalam jumlah besar, mereka mengalami pembengkakan akibat kegagalan sistem pompa ion di dalam sel. Karena otak terbungkus rapat

oleh tulang tengkorak yang keras dan tidak bisa melebar, pembengkakan ini menyebabkan peningkatan tekanan di dalam kepala, yang disebut *tekanan intrakranial*. Jika tekanan ini tidak terkendali, bagian otak yang sehat akan terdorong dan bergeser ke celah sempit di dalam tengkorak. Proses ini disebut *herniasi otak*. *Herniasi* dapat menekan batang otak, yaitu bagian otak yang mengatur fungsi vital seperti pernapasan dan detak jantung. Jika hal ini terjadi, risiko kematian sangat tinggi. Pada titik kritis ini, obat-obatan penurun tekanan otak biasanya tidak lagi efektif (Beez et al., 2019; Pallesen et al., 2019).

Dalam kondisi stroke berat dengan pembengkakan otak masif, satu-satunya intervensi yang dapat menyelamatkan nyawa adalah operasi yang disebut *kraniektomi dekompresi*. Prosedur ini dilakukan oleh dokter bedah saraf dengan cara mengangkat sebagian besar tulang tengkorak di sisi otak yang mengalami pembengkakan, biasanya berdiameter sekitar 12 cm atau lebih. Dengan diangkatnya ‘tutup’ tulang tersebut, otak yang bengkak memiliki ruang untuk mengembang ke arah luar, sehingga tekanan di dalam kepala berkurang dan tekanan berbahaya pada batang otak dapat dihindari. Selain tulang tengkorak, selaput pelindung otak yang disebut *duramater* juga dibuka dan diperlebar menggunakan bahan tambahan, proses ini dikenal sebagai *duraplasty*. Tujuannya adalah memberi ruang ekspansi yang lebih maksimal bagi otak. Tulang tengkorak yang diangkat tidak dibuang, melainkan disimpan sementara, biasanya di bawah kulit perut pasien atau di bank tulang beku. Setelah pembengkakan otak mereda, tulang tersebut akan dipasang kembali melalui prosedur *kranioplastik* (Beez et al., 2019).

Bukti ilmiah menunjukkan bahwa *kraniektomi dekompresi* sangat efektif dalam menurunkan angka kematian akibat stroke maligna. Tanpa operasi, risiko kematian pada kondisi ini bisa mencapai 80%. Namun, dengan tindakan operasi, angka tersebut dapat ditekan hingga di bawah 30%. Manfaat terbesar terlihat bila prosedur dilakukan lebih awal, yaitu dalam 48 jam setelah serangan stroke, sebelum tanda-tanda *herniasi otak* menjadi permanen. Meski terbukti menyelamatkan nyawa, prosedur ini

menimbulkan dilema etis yang cukup besar. Banyak pasien yang berhasil bertahan hidup berkat operasi ini, tetapi kemudian hidup dengan kecacatan berat dan bergantung pada orang lain sepanjang hidupnya. Karena itu, keputusan untuk melakukan *kraniektomi dekompresi* harus melibatkan diskusi mendalam dengan keluarga pasien mengenai harapan pemulihan dan nilai-nilai kehidupan yang dianut pasien. Pertimbangan ini menjadi semakin penting pada pasien berusia lanjut, di atas 60 tahun, karena potensi pemulihan fungsional biasanya lebih rendah dibandingkan pasien yang lebih muda (Pallesen et al., 2019; Beez et al., 2019).

Dalam kasus stroke hemoragik atau perdarahan otak, intervensi bedah maupun tindakan endovaskular memegang peran yang sangat penting, terutama pada perdarahan *subaraknoid* yang terjadi akibat pecahnya aneurisma otak. *Aneurisma* adalah kondisi ketika dinding pembuluh darah melemah dan menonjol keluar seperti balon kecil. Jika balon ini pecah, darah akan menyembur ke ruang di sekitar otak dengan tekanan tinggi. Tujuan utama intervensi medis pada kondisi ini adalah menutup aneurisma secepat mungkin untuk mencegah perdarahan ulang (*rebleeding*), yang sering kali berakibat fatal. Ada dua metode utama yang digunakan untuk menutup aneurisma, yaitu pembedahan mikro (*microsurgical clipping*) dan terapi endovaskular (*endovascular coiling*) (Li et al., 2012; McDonald et al., 2013).

Metode *clipping* atau penjepitan merupakan teknik bedah konvensional yang sudah digunakan selama puluhan tahun. Prosedur ini dilakukan oleh dokter bedah saraf dengan membuka sebagian tulang tengkorak (*kraniotomi*), lalu memisahkan celah-celah otak untuk mencapai pembuluh darah di dasar otak. Setelah lokasi aneurisma ditemukan, dokter memasang klip logam kecil pada leher aneurisma. Klip ini berfungsi menutup aliran darah yang masuk ke dalam kantung aneurisma secara permanen, sehingga kantung tersebut mengempis dan tidak bisa pecah lagi. Teknik *clipping* terbukti memiliki daya tahan jangka panjang yang sangat baik. Jika penjepitan dilakukan dengan sempurna, angka kekambuhan aneurisma sangat rendah. Namun, karena prosedur ini bersifat invasif dan memerlukan

pembukaan kepala, risikonya lebih tinggi. Manipulasi otak saat operasi bisa menimbulkan cedera, dan masa pemulihan pasien biasanya lebih lama dibandingkan dengan metode lain (Li et al., 2012).

Sebagai alternatif yang lebih ringan dibandingkan operasi terbuka, metode *coiling* atau pengisian dengan kumparan kawat diperkenalkan. Prosedur ini mirip dengan teknik *trombektomi mekanis*, karena akses dilakukan melalui kateter yang dimasukkan dari pembuluh darah di paha, sehingga tidak perlu membuka tengkorak. Melalui kateter tersebut, dokter memasukkan kawat-kawat platinum yang sangat halus dan lentur ke dalam kantung aneurisma. Kawat ini akan menggulung dan memenuhi ruang di dalam aneurisma, memicu terbentuknya bekuan darah di dalamnya sehingga kantung aneurisma tersumbat dan terisolasi dari aliran darah. Meta-analisis dari berbagai penelitian klinis, termasuk uji coba besar *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT), menunjukkan bahwa pada pasien dengan aneurisma pecah yang cocok untuk kedua metode, teknik *coiling* memberikan hasil klinis yang lebih baik. Tingkat kelangsungan hidup bebas kecacatan pada satu tahun pertama lebih tinggi dibandingkan dengan metode *clipping*. Hal ini terutama karena *coiling* tidak menimbulkan trauma fisik pada jaringan otak, berbeda dengan operasi terbuka yang memerlukan manipulasi langsung pada otak (Li et al., 2012).

Meski lebih aman dibandingkan operasi terbuka, metode *coiling* memiliki kelemahan tersendiri, yaitu risiko *rekanalisasi* atau terbukanya kembali aliran darah ke dalam aneurisma di kemudian hari. Hal ini bisa terjadi karena gulungan kawat di dalam aneurisma memadat seiring waktu, sehingga menyisakan celah bagi darah untuk kembali masuk. Karena itu, pasien yang menjalani *coiling* perlu menjalani pemantauan berkala dengan pemeriksaan angiografi untuk memastikan aneurisma tetap tertutup rapat. Pada kasus aneurisma yang belum pecah (*unruptured aneurysm*), pemilihan antara *coiling* dan *clipping* menjadi lebih kompleks. Data dari rumah sakit di Amerika Serikat menunjukkan adanya tren peningkatan penggunaan *coiling*. Alasannya adalah karena masa rawat inap lebih singkat, biaya rumah sakit lebih rendah, serta komplikasi selama prosedur lebih

sedikit dibandingkan dengan *clipping*. Meskipun demikian, *clipping* masih menjadi pilihan utama pada aneurisma dengan bentuk leher yang lebar atau anatomi pembuluh darah yang rumit, yang sulit ditangani dengan *coiling* saja (McDonald et al., 2013).

Perkembangan teknologi intervensi, baik untuk stroke iskemik maupun hemoragik, benar-benar telah mengubah cara penanganan stroke di era modern. Dari prosedur *trombektomi* yang secara langsung menarik gumpalan darah keluar dari pembuluh otak, hingga teknik *coiling* yang menutup aneurisma dari dalam, kedokteran kini mampu menawarkan solusi mekanis yang sebelumnya hanya bisa dilakukan dengan obat-obatan konservatif atau operasi terbuka berisiko tinggi. Keberhasilan intervensi canggih ini bergantung pada tiga hal utama: keahlian teknis operator, pemilihan perangkat yang sesuai, dan keputusan klinis yang berbasis bukti ilmiah. Integrasi ketiganya menjadi kunci untuk memaksimalkan manfaat terapi dan menjaga keselamatan pasien (Jadhav et al., 2021; Li et al., 2012).

Perawatan di Unit Stroke (*Stroke Unit Care*)

Setelah fase hiperakut selesai, yaitu tahap awal penanganan stroke yang berfokus pada reperfusi atau pembukaan kembali aliran darah di pembuluh yang tersumbat, perjalanan klinis pasien berlanjut ke tahap berikutnya yang tidak kalah penting, yaitu perawatan di rumah sakit. Penelitian dari berbagai belahan dunia menunjukkan bahwa pasien stroke yang dirawat di bangsal khusus bernama Unit Stroke memiliki peluang bertahan hidup dan pulih secara fungsional jauh lebih baik dibandingkan mereka yang dirawat di bangsal umum. Unit Stroke bukan hanya sekadar ruangan di rumah sakit, melainkan sebuah sistem perawatan yang terorganisir dan menyeluruh. Di dalam unit ini, pasien ditangani oleh tim multidisiplin yang memiliki keahlian khusus dalam penyakit pembuluh darah otak, atau yang dalam istilah medis disebut penyakit serebrovaskular.

Tim tersebut biasanya terdiri dari dokter spesialis saraf yang memahami secara mendalam fungsi dan gangguan sistem saraf, perawat yang terlatih khusus dalam perawatan pasien stroke, fisioterapis yang membantu memulihkan gerakan tubuh dan kekuatan otot, terapis okupasi yang melatih pasien agar dapat kembali melakukan aktivitas sehari-hari seperti makan, berpakaian, atau menulis, terapis wicara yang mendukung pemulihan kemampuan berbicara dan menelan, serta pekerja sosial yang membantu pasien dan keluarga menghadapi dampak psikologis maupun sosial akibat stroke. Semua tenaga kesehatan ini bekerja bersama dengan protokol standar yang sudah terbukti efektif (Adeoye et al., 2019).

Dalam sistem kesehatan masa kini, unit khusus penanganan stroke bukanlah fasilitas yang berdiri sendiri. Unit tersebut merupakan bagian dari jaringan layanan yang lebih luas, yang dikenal sebagai *stroke systems of care*. Jaringan ini bekerja seperti sebuah rantai pelayanan yang saling terhubung, mulai dari tahap pra-rumah sakit melalui layanan ambulans, kemudian rumah sakit rujukan tingkat pertama, hingga pusat stroke komprehensif yang memiliki fasilitas paling lengkap. Tujuan utama dari jaringan ini adalah memastikan setiap pasien mendapatkan kualitas perawatan yang sama baiknya, tidak peduli di mana ia pertama kali ditangani. Karena itu, koordinasi antar rumah sakit menjadi hal yang sangat penting, terutama ketika pasien harus dipindahkan ke fasilitas yang memiliki layanan lanjutan atau perawatan intensif yang tidak tersedia di tempat awal. Pendekatan terintegrasi semacam ini telah terbukti menurunkan angka kematian dan kecacatan akibat stroke. Hasil positif tersebut muncul karena sistem ini mampu mengurangi perbedaan cara penanganan antar rumah sakit dan memastikan semua tenaga medis mengikuti pedoman yang sudah terbukti efektif berdasarkan penelitian ilmiah (Adeoye et al., 2019; Zachrisson et al., 2019).

Salah satu aspek paling penting dalam perawatan di Unit Stroke adalah pemantauan fisiologis yang dilakukan secara ketat dan berkesinambungan. Pasien dengan stroke akut berada dalam kondisi tubuh yang sangat rapuh dan tidak stabil. Otak yang mengalami cedera kehilangan kemampuan

alaminya untuk menyesuaikan diri terhadap perubahan dalam tubuh, sehingga menjadi sangat sensitif terhadap faktor-faktor sistemik. Hal-hal seperti tekanan darah, kadar oksigen, suhu tubuh, dan gula darah yang biasanya tidak berbahaya bagi orang sehat, bisa menjadi ancaman serius bagi otak yang sedang mengalami gangguan aliran darah (*iskemia*). Karena itu, strategi pemantauan di Unit Stroke dirancang agar setiap perubahan kecil dapat segera terdeteksi dan dikoreksi sebelum menimbulkan kerusakan tambahan yang bersifat permanen pada jaringan otak (Cavallini et al., 2003).

Parameter pertama yang diawasi dengan sangat ketat di Unit Stroke adalah tekanan darah. Pada fase awal stroke, tekanan darah sering meningkat sebagai bentuk respons tubuh untuk menjaga aliran darah menuju bagian otak yang tersumbat. Namun, tekanan yang terlalu tinggi bisa memperburuk pembengkakan otak atau bahkan memicu perdarahan ulang. Sebaliknya, jika tekanan darah terlalu rendah, aliran darah ke area otak yang masih berisiko (*penumbra*) dapat berkurang, sehingga memperluas kerusakan atau area infark. Penelitian klinis menunjukkan bahwa pasien yang dirawat di Unit Stroke dengan pemantauan tekanan darah intensif memiliki risiko komplikasi neurologis yang jauh lebih rendah dibandingkan pasien yang hanya dirawat di bangsal umum. Koreksi tekanan darah dilakukan dengan hati-hati menggunakan obat-obatan intravena, agar aliran darah ke otak tetap terjaga dalam batas yang aman dan optimal (Cavallini et al., 2003).

Parameter vital kedua yang diawasi di Unit Stroke adalah kadar oksigen dalam darah, atau yang disebut saturasi oksigen. Kekurangan oksigen (*hipoksia*) merupakan ancaman serius yang sering tidak terlihat secara kasat mata. Pasien stroke bisa saja mengalami penurunan oksigen tanpa menunjukkan gejala sesak napas, terutama saat tidur atau akibat gangguan pernapasan yang berasal dari pusat pengaturan napas di otak. Untuk itu, digunakan alat pemantau bernama oksimetri nadi, yang secara terus-menerus mengukur kadar oksigen dalam darah. Jika angka saturasi turun di bawah 95 %, oksigen tambahan segera diberikan agar jaringan otak tidak

kekurangan pasokan dan area kerusakan tidak semakin meluas. Parameter berikutnya adalah suhu tubuh. Demam setelah stroke merupakan hal yang sangat umum dan terbukti berhubungan erat dengan hasil pemulihan yang buruk. Suhu tubuh yang tinggi membuat sel-sel otak bekerja lebih keras, meningkatkan kebutuhan energi, dan memicu produksi zat berbahaya seperti radikal bebas, yang mempercepat kematian sel saraf. Karena itu, pemantauan suhu tubuh menjadi bagian penting dari protokol perawatan. Jika terjadi demam, dokter akan memberikan obat penurun panas (*antipiretik*) atau menggunakan metode pendinginan fisik untuk menjaga suhu tetap normal, kondisi yang disebut normotermia (Ciccone et al., 2013).

Selain tekanan darah, kadar gula darah juga menjadi fokus utama pemantauan di Unit Stroke. Gula darah yang terlalu tinggi (*hiperglikemia*) pada fase awal stroke, bahkan pada pasien yang tidak memiliki riwayat diabetes, dapat merusak jaringan otak yang sedang kekurangan aliran darah (*iskemia*). Kondisi ini memicu proses metabolisme darurat yang menghasilkan asam laktat, sehingga menimbulkan keasaman berlebih (*asidosis*) di jaringan otak dan memperparah kerusakan sel. Sebaliknya, gula darah yang terlalu rendah (*hipoglikemia*) bisa menimbulkan gejala mirip stroke dan menyebabkan sel saraf kehilangan sumber energi, berujung pada kematian neuron. Karena itu, gula darah pasien dipantau secara berkala dan segera dikoreksi dengan pemberian insulin atau glukosa agar tetap berada dalam rentang normal, kondisi yang disebut *euglikemia*. Selain gula darah, fungsi jantung juga diawasi secara ketat melalui pemantauan elektrokardiogram (ECG) yang dilakukan terus-menerus. Tujuannya adalah mendeteksi gangguan irama jantung (*aritmia*), terutama fibrilasi atrium, yang sering menjadi penyebab stroke atau muncul sebagai komplikasi baru akibat stres pada jantung setelah serangan (Cavallini et al., 2003; Ciccone et al., 2013).

Salah satu perubahan besar dalam cara merawat pasien stroke modern adalah penerapan konsep mobilisasi dini (*early mobilization*). Dahulu, pasien stroke biasanya dianjurkan untuk beristirahat total di tempat tidur selama beberapa hari bahkan minggu, dengan alasan melindungi otak dan menjaga kestabilan aliran darah. Namun, penelitian terbaru menunjukkan

bahwa tirah baring yang terlalu lama justru membawa dampak buruk. Beristirahat tanpa bergerak dalam waktu lama terbukti mempercepat penyusutan massa otot, menurunkan kebugaran jantung dan pembuluh darah, serta meningkatkan risiko komplikasi serius seperti infeksi paru (*pneumonia*) dan penggumpalan darah di pembuluh vena dalam (*deep vein thrombosis* atau DVT). Konsep mobilisasi dini mendorong pasien untuk mulai digerakkan keluar dari tempat tidur sesegera mungkin, idealnya dalam 24 hingga 48 jam setelah serangan stroke, selama tekanan darah dan denyut nadi pasien sudah stabil. Dengan cara ini, pemulihan fisik dapat berlangsung lebih baik dan risiko komplikasi akibat tirah baring berkepanjangan dapat ditekan (Bernhardt et al., 2015).

Definisi “mobilisasi” dalam konteks perawatan stroke sebenarnya cukup luas. Aktivitas ini bisa berupa hal sederhana seperti duduk di tepi tempat tidur, berdiri dengan bantuan, hingga berjalan kaki jarak pendek. Mobilisasi bukan sekadar latihan fisik, melainkan rangsangan fisiologis yang penting bagi tubuh. Posisi tegak, misalnya, membantu paru-paru bekerja lebih baik sehingga pernapasan menjadi lebih optimal. Selain itu, mobilisasi meningkatkan kewaspadaan mental dan melatih kembali refleks sistem saraf otonom, yaitu mekanisme otomatis tubuh yang mengatur tekanan darah saat seseorang berubah posisi. Hal ini penting untuk mencegah kondisi yang disebut hipotensi ortostatik, yaitu penurunan tekanan darah mendadak ketika berpindah dari posisi berbaring ke berdiri. Tidak hanya itu, mobilisasi dini juga memberi dorongan psikologis yang besar. Aktivitas sederhana seperti duduk atau berdiri membuat pasien merasa sedang bergerak menuju pemulihan, bukan sekadar menjadi orang sakit yang pasif dan tidak berdaya (Bernhardt et al., 2015).



BAB VII

STROKE MENUJU DEMENSIA SERTA DAMPAK KOGNITIF DAN PERUBAHAN PERILAKU

Bab ini mengkaji hubungan antara stroke dan peningkatan risiko demensia. Stroke tidak hanya menyebabkan defisit neurologis fokal dan gangguan fisik, tetapi juga berkontribusi terhadap penurunan fungsi kognitif serta perubahan perilaku yang signifikan. Dalam pembahasan ini, akan diuraikan konsep vascular cognitive impairment (VCI) sebagai spektrum gangguan kognitif akibat gangguan vaskular, perbedaan karakteristik klinis antara demensia vaskular dan penyakit Alzheimer, serta berbagai pendekatan yang digunakan untuk menilai risiko terjadinya demensia *poststroke*. Selain itu, berbagai manifestasi neuropsikiatri, termasuk sindrom pseudobulbar (gangguan pada sistem saraf yang membuat seseorang tiba-tiba tertawa atau menangis tanpa sebab yang jelas dan tidak sesuai dengan emosi yang sedang dialami), juga akan dibahas untuk memberikan

gambaran pemahaman yang komprehensif mengenai konsekuensi/dampak stroke terhadap fungsi otak dan kualitas kehidupan pasien.

Disfungsi Eksekutif

Fungsi eksekutif merupakan sekumpulan proses kognitif tingkat tinggi yang berperan dalam pengaturan perilaku yang terarah pada tujuan (*goal-directed behavior*). Fungsi ini meliputi kemampuan untuk merencanakan (*planning*), mempertahankan dan memanipulasi informasi dalam *working memory*, menghambat respons yang tidak sesuai (*inhibitory control*), serta melakukan pergeseran strategi berpikir secara fleksibel (*cognitive flexibility*). Melalui proses-proses tersebut, fungsi eksekutif memungkinkan individu untuk mengintegrasikan informasi, membuat keputusan yang adaptif, memecahkan masalah, serta menyesuaikan perilaku dengan lingkungan.

Secara sederhana, fungsi eksekutif membantu kita merencanakan langkah, membuat keputusan, menyelesaikan masalah, dan menilai hasil dari tindakan yang telah dilakukan. Fungsi ini bekerja seperti pusat kendali yang memastikan aktivitas sehari-hari berjalan secara teratur dan sesuai dengan kebutuhan. Ketika fungsi ini terganggu, seseorang dapat mengalami kesulitan dalam menentukan prioritas, menyusun rencana, maupun mengambil keputusan secara tepat. Oleh karena itu, fungsi eksekutif memiliki peranan yang sangat penting dalam mendukung dan mempertahankan kemandirian fungsional, kemampuan beradaptasi, serta kualitas hidup sehari-hari. Dalam praktik klinis neurologi dan neuropsikologi, disfungsi eksekutif sering ditemukan pada berbagai kondisi neurologis, seperti stroke, penyakit neurodegeneratif, cedera otak traumatik, serta gangguan yang melibatkan sirkuit fronto-subkortikal. Gangguan ini dapat memberikan dampak yang signifikan terhadap fungsi sehari-hari, tingkat kemandirian pasien, serta kualitas hidup secara keseluruhan.

Stroke sering menyebabkan kerusakan pada jaringan saraf yang berperan dalam regulasi fungsi kognitif tingkat tinggi. Bagian yang paling rentan adalah lobus frontal, khususnya area di bagian depan otak (korteks

prefrontal) yang memiliki peran penting dalam proses perencanaan, pengambilan keputusan, pengendalian perilaku, serta pengaturan respons terhadap lingkungan. Secara fungsional, area ini bekerja melalui jaringan sirkuit yang kompleks, yaitu jalur penghubung dengan berbagai bagian otak lainnya, sehingga kerusakan pada jaringan tersebut dapat mengganggu integrasi dan koordinasi berbagai proses kognitif. Akibat kerusakan tersebut, pasien dapat mengalami disfungsi eksekutif. Menariknya, pada sebagian pasien, fungsi neurologis dasar seperti kemampuan berbicara atau fungsi motorik, misalnya menggerakkan tangan, masih dapat terpelihara. Namun demikian, pasien tetap mengalami kesulitan dalam mengendalikan perilaku dalam kehidupan sehari-hari (Sakai et al., 2024; Jankowska et al., 2024).

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, fungsi eksekutif mencakup sejumlah kemampuan berpikir yang saling berkaitan. Di dalamnya termasuk *working memory* (memori kerja), *inhibitory control* (kontrol penghambatan), fleksibilitas kognitif, serta kemampuan merencanakan dan memecahkan masalah. Memori kerja memungkinkan individu untuk menyimpan informasi sementara di dalam pikiran sambil mengolahnya, misalnya mengingat daftar belanjaan sambil menghitung perkiraan biaya. Kontrol penghambatan merupakan kemampuan untuk menahan dorongan atau respons otomatis yang tidak sesuai dengan situasi, seperti menahan diri agar tidak menyela pembicaraan orang lain. Sementara itu, fleksibilitas kognitif menggambarkan kemampuan individu untuk mengalihkan perhatian, berpindah dari satu tugas ke tugas lain, serta menyesuaikan strategi ketika menghadapi hambatan atau kondisi baru.

Kerusakan pada jaringan saraf yang mendukung fungsi-fungsi tersebut, misalnya akibat stroke, dapat mengganggu kemampuan individu dalam menjalankan perilaku secara efektif. Pada kondisi ini, pasien dapat mengalami kesulitan dalam memulai suatu tindakan, mempertahankan fokus, maupun mengevaluasi hasil dari tindakan yang dilakukan. Dalam beberapa kasus, pasien sebenarnya memahami apa yang seharusnya dilakukan, tetapi tidak mampu merealisasikannya secara optimal (Sakai et al., 2024).

Dalam kehidupan sehari-hari, pasien dengan gangguan fungsi eksekutif sering mengalami kesulitan dalam menjalankan aktivitas yang membutuhkan perencanaan, pengorganisasian serta pelaksanaan langkah-langkah yang berurutan. Contohnya meliputi pengelolaan keuangan rumah tangga, memasak makanan yang terdiri dari beberapa tahapan, atau bepergian menggunakan transportasi umum secara mandiri. Aktivitas-aktivitas tersebut dikenal sebagai *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)*, yaitu kegiatan yang menjadi mencerminkan atau menjadi penanda kemandirian fungsional seseorang dalam kehidupan sehari-hari. Ketika kemampuan ini terganggu, pasien tidak lagi mampu mengatur urutan tindakan dengan efektif, dan sering kali aktivitas tidak selesai, sehingga pasien menjadi bergantung pada orang lain. Penelitian menunjukkan bahwa disfungsi eksekutif bukan hanya mengurangi kemandirian, tetapi juga membatasi keterlibatan sosial pasien. Ketergantungan ini muncul bukan karena tubuh mereka tidak bisa bergerak, melainkan karena otak tidak mampu memulai, merencanakan, atau mengevaluasi langkah yang diperlukan untuk menyelesaikan tugas (Sakai *et al.*, 2024; Jankowska *et al.*, 2024).

Lebih jauh lagi, disfungsi eksekutif memberikan dampak yang signifikan terhadap keberhasilan proses rehabilitasi medis pada pasien pasca-stroke. Program pemulihan melalui rehabilitasi medis menuntut pasien untuk mampu memahami instruksi yang relatif kompleks, memusatkan perhatian, mempertahankan fokus selama sesi terapi, serta memantau dan mengoreksi gerakan tubuh yang dilakukan agar hasil terapi menjadi efektif. Secara klinis, pada pasien dengan gangguan fungsi eksekutif, berbagai kemampuan tersebut sering mengalami penurunan sehingga proses pembelajaran motorik dan penerapan strategi rehabilitasi tidak dapat berlangsung secara optimal. Pasien dengan disfungsi eksekutif umumnya menunjukkan kurangnya inisiatif, kecenderungan bertindak impulsif, serta kesulitan dalam menerapkan keterampilan yang telah dipelajari di ruang terapi ke dalam aktivitas kehidupan sehari-hari. Perilaku impulsif juga dapat meningkatkan risiko keselamatan, misalnya ketika pasien mencoba berdiri atau berjalan tanpa bantuan meskipun keseimbangan tubuh belum memadai.

Kondisi ini menyebabkan proses pemulihan berjalan lebih lambat dan pencapaian kemandirian fungsional menjadi lebih terbatas dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami gangguan fungsi eksekutif. Selain itu, gangguan ini juga menyulitkan pasien untuk kembali bekerja (*return to work*), mengingat sebagian besar pekerjaan saat ini menuntut kemampuan dalam mengatur waktu, memecahkan masalah, serta berinteraksi secara efektif dalam situasi yang kompleks, yang seluruhnya sangat bergantung pada keutuhan fungsi eksekutif (Jankowska et al., 2024).

Salah satu kondisi neuropsikologis yang dapat muncul setelah seseorang mengalami stroke adalah anosognosia. Istilah ini berasal dari bahasa Yunani, yaitu *nosos* (penyakit) dan *gnosis* (pengetahuan), yang secara harfiah berarti “tidak memiliki pengetahuan tentang penyakit”. Dalam konteks medis, anosognosia menggambarkan kondisi ketika pasien tidak mampu menyadari adanya gangguan atau kelemahan neurologis pada tubuhnya sendiri akibat disfungsi pada jaringan otak tertentu.

Pada kasus stroke, bentuk yang paling sering dijumpai adalah *Anosognosia for Hemiplegia* (AHP). Hemiplegia merupakan kondisi kelumpuhan pada salah satu sisi tubuh, baik kiri maupun kanan, yang umumnya terjadi akibat lesi pada sistem saraf pusat, khususnya pada hemisfer serebri kontralateral. Pasien dengan AHP tidak menyadari bahwa bagian tubuhnya mengalami gangguan fungsi motorik. Sebagai contoh, pasien dapat bersikeras bahwa ia mampu menggerakkan tangan yang lumpuh untuk bertepuk tangan, padahal secara objektif tangan tersebut tidak dapat digerakkan. Dalam beberapa kasus, pasien bahkan menganggap anggota tubuh yang mengalami kelumpuhan tersebut bukan bagian dari dirinya, suatu kondisi yang dikenal sebagai asomatognosia.

Penting untuk dipahami bahwa kondisi ini bukan merupakan bentuk penyangkalan psikologis atau mekanisme pertahanan diri yang disengaja. Anosognosia merupakan manifestasi dari gangguan neurokognitif yang disebabkan oleh kerusakan pada area otak tertentu yang berperan dalam memantau dan memperbaiki representasi tubuh, yang dikenal sebagai *body schema*. *Body schema* merupakan “peta internal” yang dimiliki otak

untuk mengenali posisi, struktur, dan kondisi tubuh. Ketika area otak yang mengatur fungsi ini mengalami kerusakan akibat stroke, pasien dapat kehilangan kemampuan untuk menyadari kelemahan atau gangguan pada tubuhnya sendiri (Kim et al., 2025).

Anosognosia paling sering muncul akibat kerusakan pada bagian otak kanan, khususnya di area seperti *insula*, *korteks premotor*, dan *lobus parietal*. Bagian-bagian otak ini berperan penting dalam menggabungkan sinyal dari tubuh, baik yang bersifat sensorik (rasa, sentuhan, posisi tubuh) maupun motorik (gerakan). Hasil penggabungan sinyal ini membentuk kesadaran fisik seseorang, yaitu kemampuan untuk menyadari kondisi tubuhnya sendiri. Ketika jalur komunikasi di area tersebut terganggu, otak tidak mampu mengenali perbedaan antara niat untuk bergerak dan kenyataan bahwa tubuh sebenarnya tidak bergerak. Akibatnya, pasien tetap yakin bahwa dirinya sehat dan mampu bergerak normal, meskipun secara fisik mengalami kelumpuhan. Dampak klinis dari *anosognosia* sangat serius. Pasien sering menolak bantuan medis atau program rehabilitasi karena merasa tidak sakit. Risiko jatuh juga meningkat tajam, sebab mereka mencoba berdiri atau berjalan tanpa menyadari keterbatasan gerak pada tubuhnya. Selain itu, kondisi ini menjadi pertanda buruk bagi pemulihan fungsi tubuh. Dalam proses rehabilitasi, kesadaran akan adanya masalah adalah syarat utama agar pasien mau berlatih dan belajar kembali. Tanpa *insight*, kesadaran atau wawasan terhadap kondisi dan kemampuan diri, menyebabkan motivasi untuk mengikuti terapi menjadi rendah dan kerja sama dengan tim medis pun sulit terjalin (Kim et al., 2025; Jankowska et al., 2024). Selain memengaruhi fungsi motorik dan kognitif, disfungsi eksekutif akibat stroke juga memberikan dampak besar terhadap kemampuan interaksi sosial dan komunikasi sehari-hari. Secara klinis, pasien sering mengalami kesulitan dalam memahami aspek pragmatik bahasa, termasuk menangkap nuansa percakapan seperti interpretasi humor, ironi, maupun sarkasme. Gangguan ini mencerminkan adanya defisit dalam pemrosesan konteks sosial dan *theory of mind*, yaitu kemampuan untuk memahami perspektif dan maksud orang lain.

Selain itu, pasien juga dapat mengalami gangguan dalam regulasi emosi (*emotional regulation*) dan kontrol impuls, yang bermanifestasi dalam bentuk perilaku impulsif, iritabilitas, atau respons emosional yang tidak sesuai dengan situasi. Kondisi ini tidak hanya memengaruhi kualitas komunikasi, tetapi juga dapat mengganggu hubungan interpersonal, menghambat proses rehabilitasi, serta menimbulkan ketegangan dalam hubungan dengan keluarga maupun pengasuh (*caregiver*), yang kerap mengalami kelelahan dalam menghadapi perubahan perilaku pasien.

Dalam praktiknya, keluarga sering kali salah menafsirkan perilaku pasien sebagai bentuk kemalasan atau sikap keras kepala. Padahal, perubahan tersebut merupakan manifestasi biologis akibat kerusakan pada sirkuit eksekutif otak, yaitu jaringan yang berperan dalam perencanaan, pengendalian diri, dan penyesuaian perilaku. Oleh karena itu, pemahaman bahwa perubahan perilaku ini merupakan bagian dari penyakit menjadi sangat penting untuk mengurangi beban emosional keluarga, sekaligus membantu dalam merancang strategi perawatan yang lebih suportif (Jankowska et al., 2024; Kim et al., 2025).

Konsep *Vascular Cognitive Impairment (VCI)*

Selama lebih dari setengah abad, pemahaman masyarakat umum dan dunia kedokteran klinis mengenai stroke hanya berfokus pada gejala fisik yang tampak jelas. Ketika istilah stroke disebutkan, gambaran umum yang muncul dalam benak kebanyakan orang adalah kondisi kelumpuhan separuh tubuh, wajah yang tidak simetris atau perot, serta hilangnya kemampuan bicara secara mendadak. Fokus rehabilitasi pun secara tradisional tertuju pada pemulihan motorik: bagaimana membuat pasien bisa berjalan kembali atau menggerakkan anggota tubuhnya. Namun, di balik gejala fisik yang tampak jelas tersebut, terdapat dampak lain yang sering kali tidak terdeteksi sejak awal namun memiliki konsekuensi yang sangat menghancurkan bagi kualitas hidup pasien dan keluarganya, yaitu

erosi kemampuan kognitif yang mencakup daya ingat, cara berpikir, dan kemampuan merencanakan kehidupan.

Paradigma lama yang memandang stroke semata-mata sebagai penyakit otot dan gerak, kini telah mengalami pergeseran dalam neurologi modern. Stroke kini dipahami secara lebih luas sebagai penyakit yang menyerang otak, organ yang menjadi pusat dari segala kesadaran, kepribadian, dan intelektualitas manusia. Oleh karena itu, keberhasilan pengobatan stroke tidak lagi hanya diukur dari kekuatan otot pasien, tetapi juga dari seberapa utuh fungsi kognitif mereka bertahan setelah serangan terjadi. Dalam konteks perubahan pemahaman, istilah *Vascular Cognitive Impairment* (VCI) diperkenalkan sebagai konsep utama yang mengubah pendekatan terhadap penyakit akibat aliran darah ke sebagian otak tidak mencukupi, seperti yang dapat terjadi pada stroke. VCI bukan sekadar satu diagnosis, melainkan istilah payung yang mencakup seluruh spektrum penurunan fungsi kognitif yang disebabkan atau berkaitan dengan gangguan pembuluh darah otak (*serebrovaskular*).

Konsep VCI secara berani menantang sekaligus merevisi pandangan tradisional yang selama ini memisahkan antara penyakit pembuluh darah, seperti stroke, dengan penyakit kepikunan degeneratif, seperti Alzheimer. VCI menegaskan sebuah fakta penting bahwa integritas sistem vaskular serebral merupakan syarat mutlak dalam mempertahankan fungsi kognitif. Dengan kata lain, kesehatan pembuluh darah otak berperan penting dalam proses berpikir yang optimal. Otak adalah organ yang sangat rakus energi. Gangguan sekecil apa pun pada suplai darah, baik berupa sumbatan besar yang terjadi mendadak maupun penyempitan pembuluh darah halus yang berlangsung lama, berpotensi mencederai jaringan saraf yang menopang memori, logika, dan emosi (Rundek et al., 2022). Gangguan pada sistem vaskular, baik berupa iskemia, infark, maupun perubahan mikrovaskular kronis, dapat menyebabkan disrupsi suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan otak yang mengakibatkan penurunan fungsi kognitif yang bervariasi, mulai dari gangguan ringan hingga demensia vaskular. Data epidemiologi menunjukkan bahwa VCI kini diakui sebagai penyebab demensia kedua

yang paling umum setelah penyakit Alzheimer, menyumbang sekitar 20% dari total kasus demensia di seluruh dunia, dan sering kali terjadi bersamaan dengan Alzheimer dalam bentuk demensia campuran (Inoue et al., 2023).

Tujuan utama dari pengenalan konsep VCI adalah untuk mengenali dan memfasilitasi deteksi gangguan berpikir sedini mungkin. Jika istilah “demensia” sering kali menyiratkan kondisi tahap akhir yang sudah parah, ireversibel, dan membuat pasien tidak berdaya, VCI mencakup tahap paling awal di mana intervensi medis masih sangat mungkin dilakukan untuk mencegah perburukan. Konsep ini menyadarkan kita akan adanya fase kritis yang disebut “otak berisiko” atau *brain at risk*. Pada fase ini, faktor risiko vaskular seperti tekanan darah tinggi (hipertensi), diabetes, kolesterol tinggi, dan merokok mulai mengganggu metabolisme otak bahkan sebelum pasien atau keluarganya menyadari adanya gejala penurunan fungsi kognitif pikun. Dengan memahami VCI, fokus pengobatan bergeser dari sekadar merawat pasien yang sudah mengalami demensia berat menjadi upaya preventif agresif untuk melindungi otak yang terancam agar tidak jatuh ke dalam kondisi kerusakan permanen yang melumpuhkan kemandirian (Rundek et al., 2022; Biesbroek & Biessels, 2023).

1. Spektrum VCI

Gangguan kognitif vaskular atau VCI bukan kondisi seperti dua mata uang yang bisa dilihat hanya sebagai “sehat” atau “sakit”. VCI lebih mirip sebuah garis panjang dengan banyak tingkatan. Di ujung yang ringan, orang mungkin hanya merasa ada sedikit penurunan ketajaman berpikir, namun di tahap akhir. Kerusakan bisa sampai membuat seseorang kehilangan kemampuan mengenali dirinya sendiri. Pada tahap awal (paling ringan), keluhan biasanya terasa oleh pasien sendiri. Mereka merasa otaknya tidak setajam dulu, meskipun hasil tes di klinik masih terlihat normal. Dalam dunia medis, hal ini kadang disebut *brain fog* atau “kabut otak”. Pasien sering menggambarkan gejala seperti sulit berkonsentrasi lama, merasa lambat saat menerima informasi baru, sering lupa meletakkan barang, atau merasa pikirannya tidak sejernih

biasanya. Gejala-gejala ini sebenarnya adalah tanda awal bahwa aliran darah kecil di otak tidak bekerja seefisien seharusnya. Akibatnya, sel saraf atau *neuron* tidak mendapat energi yang cukup untuk bekerja optimal. Walaupun belum bisa disebut *demensia*, kondisi ini adalah peringatan dini bahwa pembuluh darah otak sedang berada dalam tekanan (Denno et al., 2023).

Tahap berikutnya dalam spektrum gangguan kognitif vaskular adalah *Mild Cognitive Impairment* atau *MCI vaskular*. Pada tahap ini, penurunan kemampuan berpikir sudah bisa dibuktikan dengan tes psikologi khusus, bukan hanya sekadar perasaan pasien. Namun, perbedaan pentingnya adalah pasien masih mampu menjalani aktivitas sehari-hari yang cukup kompleks secara mandiri. Meski begitu, tanda-tanda kesulitan mulai terlihat. Pasien bisa merasa bingung saat mengatur keuangan bulanan, kesulitan menyusun jadwal pengobatan yang rumit, atau tidak lagi mampu melakukan beberapa pekerjaan sekaligus (*multitasking*). Gejala ini menunjukkan adanya gangguan pada fungsi eksekutif, yaitu kemampuan otak untuk merencanakan, mengorganisir, dan mengendalikan tindakan. Tahap paling berat dari gangguan kognitif vaskular atau *VCI* adalah *Major Vascular Cognitive Disorder*, yang lebih dikenal sebagai *demensia vaskular*. Diagnosis ini ditegakkan ketika penurunan kemampuan berpikir sudah begitu parah hingga pasien kehilangan kemandiriannya. Pada titik ini, mereka tidak lagi mampu melakukan kegiatan sehari-hari yang paling dasar, seperti berpakaian, makan, mandi, atau menggunakan toilet, tanpa bantuan orang lain.

Kerusakan otak pada tahap ini biasanya sudah sangat luas atau mengenai bagian otak yang sangat penting, sehingga otak tidak lagi mampu mencari jalan keluar atau melakukan kompensasi. *Demensia vaskular* bisa muncul dengan pola perjalanan penyakit yang berbeda-beda. Ada yang terjadi mendadak setelah serangan *stroke* besar, disebut *demensia pascastroke*, di mana kemampuan pasien menurun drastis dalam waktu singkat. Ada juga yang memburuk secara bertahap

dengan pola naik-turun seperti anak tangga, dikenal sebagai *step-wise decline*. Selain itu, ada bentuk yang berkembang perlahan namun pasti akibat penyempitan pembuluh darah kecil di otak yang berlangsung kronis. Kondisi ini sering kali tidak disadari sebagai *stroke*, tetapi tetap menyebabkan kerusakan otak yang semakin berat dari waktu ke waktu (Rundek et al., 2022).

2. *Silent Stroke*

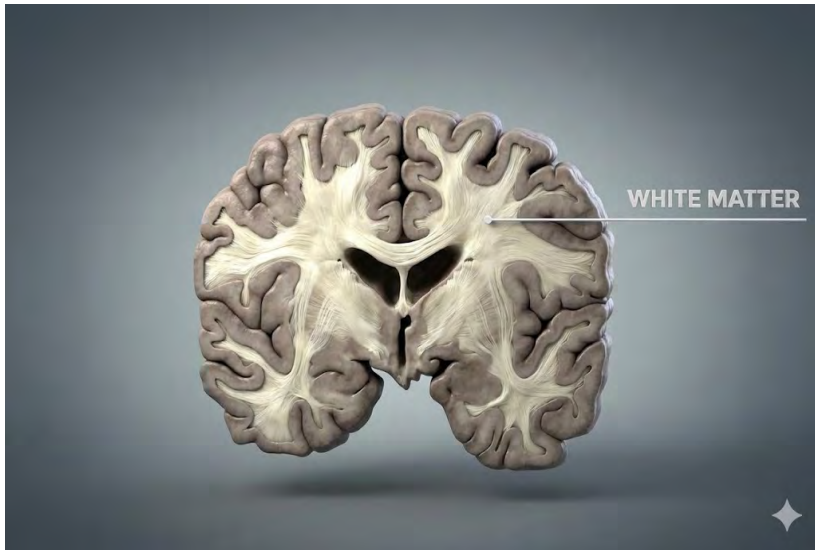
Salah satu bagian klinis yang memiliki signifikansi tinggi namun sering tidak disadari dalam spektrum gangguan kognitif vaskular (VCI) adalah fenomena yang disebut *silent stroke* atau *infark otak senyap*. Kondisi ini merujuk pada terjadinya lesi iskemik pada jaringan otak yang tidak menimbulkan gejala neurologis. Sesuai namanya, ini adalah serangan *stroke* yang terjadi tanpa gejala khas yang biasanya langsung terlihat. Pada *stroke* biasa, orang sering mengalami kelumpuhan separuh badan, wajah yang tiba-tiba mencong, atau kesulitan berbicara. Gejala-gejala tersebut biasanya membuat pasien segera mencari pertolongan medis di unit gawat darurat. Namun, pada *silent stroke* tanda-tanda fisik yang jelas itu tidak muncul. Karena tidak ada gejala yang mudah dikenali, banyak pasien sama sekali tidak menyadari bahwa mereka pernah atau telah mengalami *stroke*. Kondisi ini biasanya baru diketahui secara kebetulan, misalnya ketika pasien menjalani pemeriksaan radiologi seperti *CT scan* atau *MRI* otak untuk gejala atau keperluan lain. Pada pemeriksaan tersebut, dokter sering menemukan adanya bekas luka atau jaringan otak yang sudah mati, yang disebut *lesi* (Saini et al., 2012).

Walaupun disebut *silent stroke* atau *infark otak senyap* karena tidak menimbulkan gejala motorik yang jelas seperti kelumpuhan atau gangguan bicara, dampaknya sebenarnya tidak benar-benar “diam”. Kerusakan otak akibat kondisi ini sering muncul dalam bentuk perubahan perilaku dan kemampuan berpikir yang halus. Pasien bisa menjadi lebih pendiam, kehilangan semangat hidup atau inisiatif (*apati*), mengalami suasana hati yang mudah berubah-ubah (*emosi*

labil), atau menunjukkan penurunan kemampuan berpikir. Gejala-gejala ini sering disalahartikan oleh keluarga sebagai tanda penuaan biasa, misalnya dengan anggapan “maklum sudah tua”. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa *silent stroke* jauh lebih sering terjadi dibandingkan *stroke* yang menimbulkan gejala nyata. Prevalensinya diperkirakan mencapai 8% hingga 28% pada orang lanjut usia. Secara medis, *silent stroke* biasanya berupa *infark lakunar*, yaitu kerusakan kecil pada jaringan otak yang terjadi di bagian dalam otak (*subkortikal*) atau pada *materi putih*, yaitu serabut saraf yang berfungsi menghubungkan berbagai bagian otak (Saini et al., 2012).

Walaupun ukuran kerusakan otak pada *silent stroke* biasanya kecil, dampaknya bisa bertambah seiring waktu. Otak memang memiliki kemampuan beradaptasi untuk menutupi satu atau dua kerusakan kecil. Tetapi jika kerusakan ini terus bertambah, menumpuk, maka jalur penting yang menghubungkan berbagai bagian otak akan terganggu. Akumulasi *silent stroke* berpengaruh besar terhadap kesehatan otak di masa depan. Penelitian klinis menunjukkan bahwa orang yang memiliki tanda *infark senyap* pada pemeriksaan otak dengan *MRI* memiliki risiko dua kali lebih tinggi untuk mengalami *demensia*. Mereka juga lebih berisiko terkena *stroke* berat yang bisa menyebabkan kelumpuhan. Karena itu, dalam konsep *Vascular Cognitive Impairment (VCI)*, keberadaan *silent stroke* dianggap sebagai penanda penting bahwa pembuluh darah otak sedang dalam kondisi tidak sehat. Temuan ini harus segera ditindaklanjuti dengan langkah pencegahan, seperti mengontrol tekanan darah dan kadar kolesterol dengan ketat, bahkan sebelum muncul gejala fisik yang jelas. Istilah “silent” sebaiknya dipahami sebagai “tidak disadari”, karena tubuh sebenarnya sudah mengalami kerusakan, tetapi sering kali tidak dikenali atau diabaikan (Saini et al., 2012; Rundek et al., 2022).

3. Kerusakan *White Matter*



Gambar 7.1 (White Matter pada Otak)

Untuk memahami bagaimana *Vascular Cognitive Impairment* (VCI) merusak fungsi berpikir, kita perlu melihat dampaknya pada bagian otak yang disebut *white matter* atau *substansia alba* (materi putih). Jika *neuron* atau sel saraf adalah pusat yang mengolah informasi, maka *white matter* berperan sebagai jalur penghubung yang membawa sinyal dari satu pusat ke pusat lainnya. Jalur ini berupa serabut saraf panjang yang dilapisi oleh selubung lemak pelindung bernama *mielin*. Fungsi *mielin* adalah mempercepat penghantaran sinyal listrik antar bagian otak, sehingga komunikasi antar area otak berlangsung cepat dan efisien. Kondisi *white matter* yang utuh sangat penting untuk menjaga kecepatan berpikir, kemampuan berkonsentrasi, serta koordinasi kerja otak yang kompleks. Jika *white matter* rusak, maka proses berpikir bisa menjadi lebih lambat, perhatian mudah terganggu, dan sinkronisasi antar bagian otak tidak berjalan dengan baik.

Penyakit pembuluh darah kecil atau *Cerebral Small Vessel Disease* (CSVD) adalah salah satu penyebab utama kerusakan pada *white*

matter otak. Pembuluh darah kecil yang menyuplai bagian dalam otak memiliki bentuk dan sifat anatomi yang khas, sehingga lebih rentan terhadap gangguan. Jika seseorang mengalami tekanan darah tinggi yang berlangsung lama (*hipertensi kronis*) atau peradangan pada pembuluh darah, dinding arteri kecil ini bisa menebal, mengeras (*arteriolosclerosis*), dan menyempit. Penyempitan ini membuat aliran darah ke *white matter* tidak lancar, kondisi yang disebut *hipoperfusi*. Akibatnya, jaringan penghubung di otak yang berfungsi membawa sinyal antar bagian otak mengalami kekurangan oksigen dan nutrisi secara terus-menerus. Kekurangan ini lama-kelamaan merusak fungsi *white matter* dan berdampak pada kemampuan berpikir, perhatian, serta koordinasi kerja otak (Filley, 2022; Inoue et al., 2023).

Kekurangan aliran darah yang berlangsung lama menyebabkan kerusakan bertahap pada *mielin* dan *akson*. *Mielin* adalah lapisan lemak pelindung yang menyelimuti serabut saraf, sedangkan *akson* adalah bagian panjang dari sel saraf yang berfungsi menghantarkan sinyal listrik. Pada pemeriksaan otak dengan *MRI*, kerusakan ini biasanya terlihat sebagai bercak putih yang tampak lebih terang dibanding jaringan sekitarnya. Gambaran ini disebut *White Matter Hyperintensities (WMH)* atau *leukoaraiosis*.

Kerusakan pada jalur penghubung antar bagian otak ini menimbulkan kondisi yang dikenal sebagai *sindrom diskoneksi* atau putus sambungan. Artinya, area otak yang bertugas untuk fungsi penting seperti memori, bahasa, dan penglihatan mungkin masih utuh secara fisik, tetapi tidak bisa saling berkomunikasi dengan baik. Dampak klinisnya adalah perlambatan nyata dalam proses berpikir. Pasien menjadi sangat lambat saat menjawab pertanyaan, kesulitan berpindah fokus dari satu hal ke hal lain, dan kehilangan kemampuan untuk mengolah informasi yang lebih kompleks.

Perbedaan utama antara *Vascular Cognitive Impairment (VCI)* dan penyakit *Alzheimer* terletak pada bagian otak yang rusak. Pada *Alzheimer*, kerusakan terutama terjadi di *hipokampus*, yaitu bagian

otak yang berfungsi sebagai pusat penyimpanan memori. Akibatnya, pasien sering kesulitan mengingat kejadian baru atau percakapan yang baru saja terjadi. Sebaliknya, pada *VCI* kerusakan lebih banyak mengenai *white matter*, yaitu jalur penghubung antar bagian otak. Jalur ini berfungsi membawa informasi dengan cepat dari satu area ke area lain. Ketika jalur ini terganggu, pasien masih bisa mengingat hal-hal penting seperti nama anak atau cucu, tetapi mereka kehilangan kemampuan eksekutif. Kemampuan eksekutif adalah kemampuan otak untuk merencanakan, mengorganisir, dan melaksanakan tugas yang rumit. Contohnya, pasien *VCI* mungkin kesulitan memasak hidangan besar yang membutuhkan banyak langkah, atau tidak mampu lagi mengelola keuangan dan investasi. Tugas-tugas tersebut membutuhkan koordinasi cepat antar berbagai bagian otak, dan koordinasi ini terganggu karena jalur penghubung sudah rusak (Filley, 2022; Rundek et al., 2022).

Selain masalah aliran darah yang tidak lancar, penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa peradangan saraf (*neuroinflammation*) berperan besar dalam merusak *white matter* atau materi putih otak. Kekurangan aliran darah yang berlangsung lama dapat memicu sistem imun otak, khususnya sel yang disebut *mikroglia*, untuk aktif secara tidak tepat. Sel *mikroglia* ini kemudian melepaskan zat-zat peradangan melalui jalur molekuler yang dikenal sebagai *inflammasome*, salah satunya adalah *NLRP3*. Peradangan yang terjadi tanpa adanya infeksi ini merusak sel *oligodendrosit*, yaitu sel yang bertugas membuat lapisan pelindung *mielin* pada serabut saraf. Selain itu, peradangan juga melemahkan *Blood-Brain Barrier* atau sawar darah otak, yaitu lapisan pelindung yang biasanya mencegah zat berbahaya dari darah masuk ke jaringan otak.

Ketika sawar darah otak bocor, zat beracun dari darah bisa masuk ke otak dan mempercepat kematian sel saraf. Dengan demikian, kerusakan pada *Vascular Cognitive Impairment (VCI)* bukan hanya akibat kekurangan energi karena aliran darah yang buruk, tetapi juga

diperparah oleh reaksi peradangan berlebihan dari tubuh sendiri (Poh et al., 2022; Inoue et al., 2023).

Memahami kompleksitas dan risiko dari *Vascular Cognitive Impairment (VCI)* membawa kita pada kesimpulan penting di bidang klinis. Pemeriksaan fungsi kognitif perlu menjadi bagian rutin dalam perawatan pasien *stroke* maupun pasien dengan faktor risiko pembuluh darah yang tinggi. Pemeriksaan ini harus dianggap sama pentingnya dengan pemeriksaan fisik lain, seperti mengukur tekanan darah atau menilai kekuatan otot. Dalam masa rehabilitasi setelah *stroke*, perhatian tenaga medis dan keluarga sering lebih banyak diberikan pada pemulihan fisik. Jika pasien sudah bisa berjalan atau menggerakkan tangan, pengobatan sering dianggap berhasil. Padahal, gangguan kognitif yang tidak terdeteksi dapat menjadi hambatan besar bagi pasien untuk kembali berfungsi normal. Hambatan ini bisa membuat pasien kesulitan kembali bekerja, berinteraksi di masyarakat, atau bahkan mengurus dirinya sendiri di rumah (Biesbroek & Biessels, 2023).

Skrining fungsi kognitif tidak seharusnya hanya mengandalkan tes memori sederhana seperti *Mini-Mental State Examination (MMSE)*. Tes ini sering kurang peka untuk mendeteksi gangguan pada fungsi eksekutif, yaitu kemampuan otak dalam merencanakan dan mengorganisir, serta gangguan pada kecepatan berpikir. Pasien dengan *Vascular Cognitive Impairment (VCI)* bisa saja memperoleh nilai baik pada tes memori, tetapi gagal ketika diminta menyusun urutan langkah dalam suatu tugas. Instrumen pemeriksaan yang lebih komprehensif dan sensitif diperlukan, misalnya *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* atau tes neuropsikologi khusus yang menilai fungsi eksekutif. Deteksi dini gangguan kognitif, bahkan pada tahap ringan seperti *brain fog* (kabut otak) atau *Mild Cognitive Impairment (MCI)*, memberikan peluang intervensi yang berharga. Pada tahap ini, terapi masih memiliki efektivitas tinggi.

Perubahan gaya hidup dan pengendalian faktor risiko vaskular secara ketat terbukti dapat memperlambat atau menghentikan perjalanan penyakit menuju *demensia* total. Langkah yang termasuk di dalamnya adalah mengontrol tekanan darah, menjaga kadar gula darah, berhenti merokok, serta mengikuti program latihan fisik terstruktur. Mengabaikan aspek kognitif pada pasien *stroke* berarti membiarkan kerusakan otak terus berlanjut tanpa perlawanan. Evaluasi menyeluruh pada pasien *stroke* harus mencakup pemulihan tubuh sekaligus perlindungan fungsi pikiran dari ancaman *demensia* (Rundek et al., 2022; Biesbroek & Biessels, 2023).

Demensia Vaskular vs Alzheimer

Di tengah masyarakat, masih banyak yang beranggapan keliru bahwa kepikunan adalah satu kondisi tunggal yang pasti terjadi seiring bertambahnya usia. Ketika seorang lansia mulai sering lupa menaruh barang atau kesulitan mengenali wajah kerabat, label yang langsung diberikan biasanya “pikun” atau bahkan “Alzheimer”. Padahal, dalam dunia medis khususnya ilmu saraf (*neurologi*), istilah demensia atau pikun sebenarnya hanyalah istilah payung. Artinya, demensia mencakup berbagai jenis penyakit yang sama-sama menyebabkan penurunan fungsi otak, tetapi dengan penyebab dan mekanisme kerusakan yang berbeda-beda. Menyamakan semua bentuk demensia sebagai satu penyakit adalah kesalahan besar, karena hal itu bisa membuat penanganan menjadi tidak tepat. Dari sekian banyak jenis demensia, ada dua yang paling sering ditemukan, yaitu Penyakit Alzheimer dan Demensia Vaskular. Alzheimer adalah penyakit otak degeneratif yang ditandai dengan penumpukan protein abnormal di otak, sehingga sel-sel saraf perlahan rusak. Sementara itu, Demensia Vaskular terjadi akibat gangguan pada pembuluh darah otak, misalnya karena *stroke* atau penyumbatan aliran darah, yang menyebabkan bagian otak tertentu kekurangan suplai oksigen dan akhirnya mengalami kerusakan. Meskipun keduanya sama-sama berujung pada hilangnya kemandirian pasien, jalur kerusakan yang

terjadi di dalam otak sangat berbeda antara Alzheimer dan Demensia Vaskular (Haiga et al., 2024).

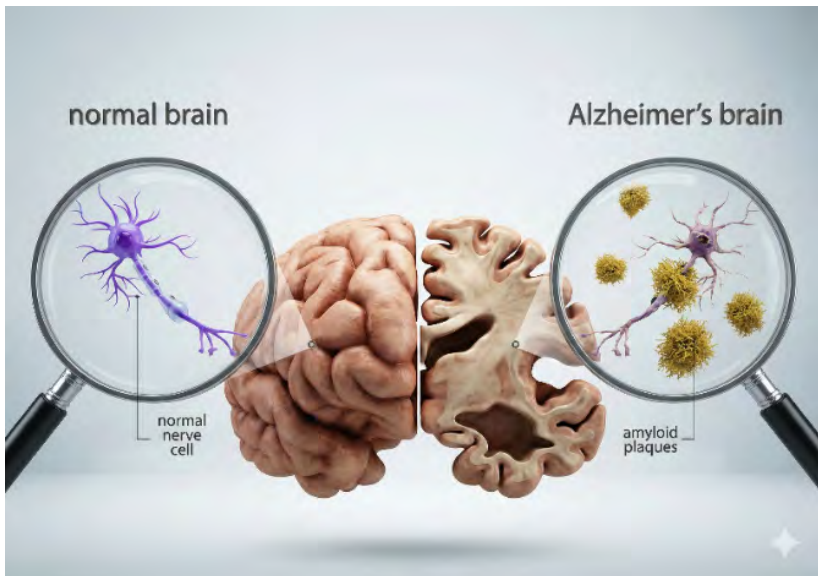
Penyakit Alzheimer merupakan bentuk demensia yang paling sering dijumpai, mencakup sekitar 60% hingga 80% dari seluruh kasus. Alzheimer termasuk penyakit degeneratif, artinya sel-sel otak mengalami kerusakan dan mati secara perlahan. Proses ini terjadi karena adanya penumpukan protein yang tidak normal di dalam otak, sehingga jaringan saraf tidak lagi berfungsi sebagaimana mestinya. Berbeda dengan itu, Demensia Vaskular menempati posisi kedua sebagai penyebab demensia. Kondisi ini muncul akibat gangguan aliran darah ke otak. Gangguan tersebut bisa disebabkan oleh stroke iskemik (penyumbatan pembuluh darah) maupun stroke hemoragik (pendarahan di otak). Ketika aliran darah terganggu, bagian otak tertentu kekurangan oksigen dan nutrisi, lalu mengalami kerusakan. Penelitian menunjukkan bahwa faktor risiko seperti tekanan darah tinggi (hipertensi), kadar gula darah yang tidak terkontrol (diabetes), dan kolesterol tinggi berperan besar dalam memicu terjadinya demensia vaskular.

Hal penting yang perlu dipahami adalah meskipun gejala Alzheimer dan Demensia Vaskular bisa tampak mirip, keduanya memiliki ciri khas biologis yang berbeda. Seperti yang sudah disampaikan di pembahasan sebelumnya bahwa Alzheimer ditandai dengan kerusakan akibat protein abnormal, sedangkan Demensia Vaskular berkaitan dengan masalah pembuluh darah otak. Membedakan keduanya bukan hanya tugas akademis para dokter, tetapi menjadi kunci dalam menentukan strategi pengobatan, memperkirakan perjalanan penyakit di masa depan, serta merancang pola perawatan yang tepat bagi keluarga penderita (Gorelick, 2004; Haiga et al., 2024).

1. Plak Protein vs Kematian Jaringan Iskemik

Untuk memahami perbedaan mendasar antara Alzheimer dan Demensia Vaskular, kita perlu melihat bagaimana kerusakan terjadi di dalam otak, khususnya pada tingkat sel saraf. Pada penyakit Alzheimer, ada dua proses utama yang merusak otak, keduanya berkaitan dengan penumpukan protein yang tidak normal. Proses pertama adalah

terbentuknya plak amiloid beta (amyloid-beta plaques). Amiloid beta adalah potongan kecil dari protein yang sebenarnya bisa dibuang oleh tubuh. Dalam kondisi normal, otak memiliki sistem pembersih yang akan menghilangkan sisa-sisa protein ini. Namun, pada penderita Alzheimer, protein tersebut justru menumpuk di luar sel saraf. Lama-kelamaan, tumpukan ini menggumpal menjadi plak yang keras dan tidak bisa larut. Plak ini bersifat racun karena mengganggu komunikasi antar sel saraf. Bayangkan sel saraf seperti kabel listrik yang saling terhubung; plak amiloid beta ini seperti kotoran yang menempel di kabel sehingga sinyal listrik tidak bisa berjalan dengan lancar.



Gambar 7.2 (Perbedaan Kondisi Otak Normal dan Otak Alzheimer)

Proses kedua adalah terbentuknya kekusutan *neurofibrilar* (neurofibrillary tangles) yang berasal dari protein Tau. Protein Tau pada keadaan normal berfungsi sebagai “rangka” di dalam sel saraf. Ia menjaga agar jalur transportasi di dalam sel tetap kokoh, sehingga nutrisi dan energi bisa bergerak ke seluruh bagian sel. Namun, pada penyakit Alzheimer, protein Tau mengalami perubahan kimiawi yang disebut hiperfosforilasi. Proses ini mengacu pada penambahan gugus fosfat secara berlebihan pada protein Tau yang menyebabkan

perubahan konformasi sehingga strukturnya menjadi tidak stabil dan kehilangan fungsi normalnya. Akibatnya, protein Tau saling membe-
lit di dalam sel saraf, seperti benang kusut yang menghalangi jalur
transportasi. Ketika jalur ini rusak, nutrisi tidak bisa sampai ke bagian
penting sel, dan akhirnya sel saraf mati. Kematian sel saraf inilah yang
menyebabkan penderita Alzheimer mengalami penurunan daya ingat,
kesulitan berpikir, dan perubahan perilaku (Roy et al., 2023; Haiga et
al., 2024).

Para ahli meyakini bahwa stres oksidatif merupakan salah satu
pemicu awal sebelum terbentuknya plak dan kekusutan di otak pada
penyakit Alzheimer. Stres oksidatif terjadi ketika ada ketidakseim-
bangan antara radikal bebas dan antioksidan. Radikal bebas adalah
molekul yang sangat reaktif dan bisa merusak komponen sel, sedang-
kan antioksidan adalah zat pelindung yang berfungsi menetralkan
radikal bebas. Jika jumlah radikal bebas terlalu banyak dan tidak
mampu dikendalikan oleh antioksidan, maka sel-sel otak mulai meng-
alami kerusakan. Kerusakan ini memicu serangkaian reaksi yang
akhirnya menghasilkan protein abnormal, seperti plak amiloid dan
kekusutan protein Tau, yang menjadi ciri khas Alzheimer.

Kerusakan otak pada Alzheimer biasanya pertama kali muncul di
hipokampus, yaitu bagian otak yang berperan penting dalam menyim-
pan memori baru. Hipokampus bisa diibaratkan sebagai “ruang arsip”
tempat otak menyimpan informasi jangka pendek sebelum dipin-
dahkan ke memori jangka panjang. Ketika hipokampus mulai rusak,
penderita Alzheimer akan kesulitan menyimpan informasi baru,
sehingga gejala awal yang paling sering muncul adalah lupa ingatan
jangka pendek. Seiring waktu, kerusakan ini menyebar ke bagian otak
lain dan menyebabkan gangguan yang lebih luas (Roy et al., 2023).

Sebaliknya, mekanisme kerusakan pada Demensia Vaskular
sangat berbeda. Tidak ada penumpukan protein amiloid atau tau seba-
gai penyebab utama. Musuh utamanya adalah iskemia atau kurangnya
pasokan darah. Demensia Vaskular terjadi ketika pembuluh darah

di otak tersumbat atau pecah, menyebabkan area tertentu di otak tidak mendapatkan oksigen dan nutrisi. Akibatnya, jaringan otak di area tersebut mati, kondisi yang disebut sebagai infark. Lokasi dan luasnya kerusakan sangat bergantung pada pembuluh darah mana yang bermasalah. Jika sumbatan terjadi pada pembuluh darah besar, maka akan terjadi kematian jaringan yang luas (infark makroskopis). Namun, sering kali kerusakan terjadi pada pembuluh darah kecil yang letaknya dalam, menyebabkan bintik-bintik kematian jaringan yang kecil namun banyak, yang disebut infark lakunar atau mikroinfark (Haller et al., 2023; Gorelick, 2004).

Selain kematian jaringan total (infark), Demensia Vaskular juga ditandai dengan kerusakan pada *white matter* atau materi putih otak. Materi putih berisi serabut saraf yang menghubungkan berbagai area otak. Seperti pembahasan sebelumnya, akibat aliran darah yang tidak lancar secara kronis (hipoperfusi), serabut-serabut ini mengalami kerusakan selubung pelindung, sehingga komunikasi antar bagian otak menjadi lambat atau terputus. Pada hasil pemindaian MRI, kerusakan ini terlihat sebagai bercak putih terang yang luas. Jadi, jika Alzheimer adalah masalah “keracunan protein” yang mematikan sel, Demensia Vaskular adalah masalah “kelaparan energi” akibat pipa penyalur darah yang rusak (Haller et al., 2023).

2. Lereng Landai vs Anak Tangga

Perbedaan mekanisme kerusakan otak yang terjadi pada penyakit Alzheimer dibandingkan dengan berbagai bentuk demensia lainnya tercermin jelas dalam perjalanan klinisnya dari waktu ke waktu. Pola perkembangan ini memiliki nilai diagnostik dan menjadi petunjuk penting, tidak hanya bagi dokter dan tenaga medis, tetapi juga bagi keluarga dan *caregiver* yang merawat, sehingga dapat memahami serta mengantisipasi perubahan kondisi pasien dari waktu ke waktu. Pada Alzheimer, perjalanan penyakit berlangsung perlahan dan bertahap. Para ahli sering menggambarkannya seperti menuruni sebuah lereng yang landai, tanpa ada titik jatuh yang tiba-tiba. Dalam istilah medis,

pola ini disebut *insidious onset and gradual progression*, yang berarti penyakit muncul secara samar dan berkembang sedikit demi sedikit. Karena prosesnya begitu halus, keluarga sering kesulitan menentukan kapan tepatnya penyakit ini dimulai. Awalnya, penderita mungkin hanya sering lupa meletakkan kunci. Lama-kelamaan, ia mulai lupa nama teman, kemudian lupa arah pulang ke rumah, dan pada tahap lanjut bahkan lupa cara melakukan aktivitas dasar seperti makan. Semua perubahan ini terjadi dalam rentang waktu bertahun-tahun, tanpa ada pergeseran mendadak yang drastis (Haiga et al., 2024).

Berbeda dengan Alzheimer yang berkembang perlahan, Demensia Vaskular memiliki pola penurunan kemampuan otak yang khas, sering digambarkan sebagai “penurunan seperti anak tangga” (*step-wise decline*). Artinya, kemampuan berpikir penderita bisa turun secara tiba-tiba, lalu stabil untuk beberapa waktu, sebelum kembali turun lagi setelah terjadi gangguan baru pada pembuluh darah otak. Gejala biasanya muncul setelah kejadian vaskular, yaitu gangguan pada pembuluh darah otak. Contohnya adalah stroke ringan atau TIA (Transient Ischemic Attack). TIA sering disebut sebagai “stroke mini”, karena aliran darah ke otak sempat tersumbat sebentar lalu kembali normal. Setelah serangan seperti ini, kemampuan berpikir penderita bisa anjlok drastis. Kadang kondisi tersebut kemudian stabil, bahkan sedikit membaik karena otak berusaha menyesuaikan diri. Namun, jika terjadi serangan stroke berikutnya, meskipun kecil dan kadang tidak disadari, kemampuan otak akan kembali turun ke tingkat yang lebih rendah. Pola “turun–datar–turun lagi” inilah yang menjadi ciri khas Demensia Vaskular dan membedakannya dari Alzheimer (Gorelick, 2004). Selain itu, pada beberapa kasus demensia vaskular yang disebabkan oleh penyakit pembuluh darah kecil (*small vessel disease*), penurunan fungsi otak bisa terjadi lebih bertahap. Namun, biasanya disertai dengan gejala lain yang muncul lebih awal dibanding gangguan memori, seperti perubahan cara berjalan yang menjadi lebih lambat atau kaku, serta gangguan dalam mengontrol buang air kecil.

Perbedaan juga terlihat pada gejala dominan di tahap awal. Pada Alzheimer, karena kerusakan dimulai di hipokampus, gejala utamanya adalah gangguan memori episodik (lupa kejadian baru). Pasien mungkin lupa bahwa mereka baru saja makan siang, tetapi masih bisa merencanakan keuangan atau berbicara lancar. Sebaliknya, pada Demensia Vaskular, kerusakan sering terjadi pada sirkuit yang menghubungkan otak bagian depan (frontal). Oleh karena itu, gejala awalnya sering kali bukan lupa, melainkan gangguan fungsi eksekutif. Pasien menjadi lambat dalam berpikir, sulit merencanakan sesuatu, tidak bisa mengambil keputusan, sulit berkonsentrasi, atau mengalami perubahan suasana hati menjadi depresi dan apatis. Memori mereka mungkin masih relatif utuh, tetapi mereka kehilangan kemampuan untuk mengorganisir hidup mereka (Gorelick, 2004; Haller et al., 2023).

Meskipun secara teori atau konseptual kedua penyakit ini dapat dibedakan secara tegas, dalam praktik klinis dan kenyataan di lapangan sering dijumpai kompleksitas yang lebih tinggi. Semakin bertambah usia pasien, semakin besar kemungkinan individu mengalami lebih dari satu proses patologis secara bersamaan, khususnya kombinasi antara penyakit Alzheimer dan demensia vaskular. Kondisi ini disebut sebagai Demensia Campuran (*Mixed Dementia*).

Penelitian otopsi otak menunjukkan bahwa banyak pasien yang didiagnosis Alzheimer ternyata juga memiliki luka infark akibat stroke di otaknya. Sebaliknya, pasien stroke juga sering memiliki tumpukan plak amiloid. Keberadaan penyakit pembuluh darah (vaskular) terbukti mempercepat kemunculan gejala Alzheimer. Artinya, seseorang yang memiliki plak Alzheimer di otaknya mungkin tidak akan mengalami kepikunan jika pembuluh darahnya sehat. Namun, jika ia mengalami stroke kecil, cadangan otaknya dapat menurun sehingga gejala demensia muncul secara cepat. Interaksi sinergis antara protein toksik Alzheimer dan gangguan aliran darah vaskular ini menciptakan

kerusakan yang jauh lebih parah dibandingkan jika masing-masing penyakit tersebut berdiri sendiri (Gorelick, 2004; Haller et al., 2023).

Mengukur Risiko Demensia Pasca-Serangan Stroke

Setelah fase kritis di ruang gawat darurat berhasil dilewati dan kelumpuhan fisik mulai ditangani dengan fisioterapi, muncul pertanyaan besar yang sering menghantui pasien stroke dan keluarganya. Pertanyaan itu bukan lagi tentang apakah tangan atau kaki bisa kembali digerakkan, melainkan apakah ingatan dan kepribadian pasien akan tetap terjaga. Kekhawatiran ini beralasan karena data menunjukkan fakta yang serius. Sekitar sepertiga dari pasien yang selamat setelah mengalami stroke akan mengalami demensia, yaitu penurunan fungsi otak yang memengaruhi daya ingat, kemampuan berpikir, dan perilaku, dalam waktu tertentu setelah serangan. Kondisi ini dikenal dalam istilah medis sebagai Post-Stroke Dementia (PSD), yaitu demensia yang muncul setelah seseorang mengalami stroke.

Risiko terjadinya demensia pada pasien *pascastroke* meningkat hingga dua kali lipat dibandingkan dengan orang yang tidak pernah mengalami stroke. Namun, risiko ini tidak muncul secara merata pada semua pasien. Ada orang yang mengalami stroke berat tetapi tetap mampu berpikir jernih, sementara ada pasien dengan stroke ringan yang justru mengalami penurunan tajam dalam kemampuan kognitif. Perbedaan ini ditentukan oleh interaksi yang kompleks antara sifat serangan stroke itu sendiri, seperti lokasi dan luasnya kerusakan otak, serta kondisi otak pasien sebelum serangan terjadi. Faktor-faktor tersebut bersama-sama menentukan apakah seseorang akan tetap tajam pikirannya atau mengalami penurunan fungsi otak yang signifikan (Mijajlović et al., 2017; Rost et al., 2022).

Faktor pertama yang paling jelas memengaruhi risiko terjadinya demensia setelah stroke adalah sifat dari luka atau lesi yang ditinggalkan oleh stroke itu sendiri. Lesi adalah area otak yang rusak akibat infark (kematian jaringan karena aliran darah tersumbat) atau perdarahan. Secara

umum, semakin luas bagian otak yang mati, semakin banyak jaringan saraf yang hilang, dan semakin besar pula kemungkinan munculnya gangguan kognitif seperti penurunan daya ingat atau kesulitan berpikir. Penelitian menunjukkan bahwa volume lesi yang besar, terutama jika melebihi 50 hingga 100 mililiter, memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian demensia *pascastroke*. Namun, ukuran lesi bukanlah satu-satunya faktor penentu. Lokasi kerusakan otak juga sangat menentukan. Ada bagian-bagian otak yang disebut sebagai area strategis, karena berperan penting dalam fungsi kognitif tinggi, seperti memori, bahasa, dan pengambilan keputusan. Jika stroke mengenai area ini, meskipun ukurannya kecil, dampaknya bisa sangat besar dan menyebabkan gangguan berpikir serta kehilangan memori secara signifikan. Fenomena ketika stroke kecil di area strategis otak menyebabkan demensia dikenal dalam istilah medis sebagai *strategic infarct dementia* (Rost et al., 2022; Mijajlović et al., 2017).

Ada bagian-bagian otak yang disebut sebagai area strategis karena perannya sangat penting dalam fungsi berpikir dan mengingat. Area ini meliputi talamus, yaitu bagian otak yang berfungsi sebagai pintu masuk utama bagi informasi sensorik dari tubuh; hipokampus, yang menjadi pusat pembentukan memori baru; serta area frontal dan ganglia basalis, yang berperan dalam fungsi eksekutif seperti perencanaan, pengendalian perilaku, dan pengambilan keputusan. Kerusakan kecil sekalipun di area strategis ini dapat menimbulkan dampak besar. Sebagai contoh, sebuah *infark* (kematian jaringan otak akibat tersumbatnya aliran darah) berukuran hanya beberapa milimeter di talamus kiri bisa menyebabkan gangguan bahasa dan memori yang berat. Dampaknya bisa setara dengan kerusakan yang lebih luas di bagian otak lain yang tidak terlalu vital bagi fungsi kognitif. Selain itu, stroke yang mengenai belahan otak kiri atau *hemisfer dominan* cenderung lebih sering dikaitkan dengan risiko demensia dibandingkan stroke di belahan kanan. Hal ini karena otak kiri memiliki peran utama dalam fungsi bahasa dan komunikasi verbal. Fungsi tersebut menjadi komponen penting dalam tes penilaian kognitif, sehingga kerusakan di belahan kiri lebih cepat terlihat dalam bentuk gangguan berpikir dan berkomunikasi (Mijajlović et al., 2017; Filler et al., 2024).

Risiko terjadinya demensia meningkat tajam pada pasien yang mengalami stroke berulang. Setiap serangan stroke baru, sekecil apa pun, akan menambah kerusakan pada jaringan otak yang sudah rapuh. Kondisi ini dikenal dengan istilah *multi-infarct dementia*, yaitu demensia yang muncul akibat akumulasi dari beberapa luka stroke. Seiring bertambahnya jumlah serangan, konektivitas antarbagian otak runtuh sedikit demi sedikit. Karena itu, pasien yang pernah mengalami stroke sebelumnya memiliki risiko demensia jauh lebih tinggi ketika terkena stroke berikutnya dibandingkan dengan pasien yang baru pertama kali mengalami stroke (Mijajlović et al., 2017).

Selain faktor stroke itu sendiri, kondisi kesehatan penyerta atau *komorbiditas* juga berperan besar dalam mempercepat terjadinya demensia. Salah satu faktor risiko terkuat adalah diabetes melitus. Kadar gula darah yang tinggi dalam jangka panjang merusak pembuluh darah kecil di otak dan mengganggu metabolisme sel saraf. Akibatnya, otak menjadi lebih rentan terhadap kerusakan ketika stroke terjadi. Faktor lain yang sangat penting adalah fibrilasi atrium, yaitu gangguan irama jantung. Kondisi ini meningkatkan risiko demensia *pascastroke* karena gumpalan darah yang terbentuk di jantung dapat berpindah ke otak. Gumpalan tersebut disebut *kardioemboli* dan biasanya menyumbat pembuluh darah besar, sehingga menimbulkan kerusakan jaringan otak yang luas dan mendadak. Selain itu, fibrilasi atrium sering menyebabkan terbentuknya *emboli mikro*, yaitu gumpalan kecil yang terus-menerus masuk ke otak. Walaupun ukurannya kecil dan sering tidak disadari, akumulasi emboli mikro ini dapat menimbulkan kerusakan otak yang meluas (Filler et al., 2024; Rost et al., 2022).

Tidak semua orang yang mengalami stroke akan memiliki dampak kognitif yang sama, meskipun luas kerusakan otaknya terlihat serupa. Perbedaan ini bisa dijelaskan melalui konsep Cadangan Otak (*Brain Reserve*) dan Cadangan Kognitif (*Cognitive Reserve*). Cadangan otak berkaitan dengan “modal fisik” otak, yaitu jumlah sel saraf dan kepadatan koneksi antar sel yang disebut *sinapsis*. Semakin besar ukuran otak dan semakin rapat koneksinya sebelum stroke, semakin kuat kemampuan otak untuk

menahan kerusakan. Usia menjadi faktor penting di sini. Pada orang lanjut usia, cadangan otak biasanya sudah berkurang karena proses penuaan alami. Akibatnya, otak mereka lebih rentan, sehingga risiko demensia *pascastroke* menjadi lebih tinggi (Rost et al., 2022; Filler et al., 2024).

Di sisi lain, cadangan kognitif berkaitan dengan cara otak memanfaatkan jaringan yang masih tersisa. Orang dengan pendidikan tinggi, pekerjaan yang menuntut banyak aktivitas mental, atau kebiasaan melakukan kegiatan intelektual sepanjang hidup biasanya memiliki cadangan kognitif lebih baik. Hal ini membuat otak mereka lebih mampu beradaptasi ketika ada bagian yang rusak. Misalnya, otak bisa “merekruit” area lain untuk mengambil alih fungsi yang hilang. Karena itu, gejala demensia bisa muncul lebih lambat atau lebih ringan. Sebaliknya, orang dengan cadangan kognitif rendah, misalnya karena pendidikan terbatas, lebih berisiko mengalami penurunan fungsi otak setelah stroke (Rost et al., 2022; Mijajlović et al., 2017).

Serangan stroke akut sering kali bukanlah awal dari masalah, melainkan puncak yang menyingkap kerusakan otak yang sudah berlangsung lama. Banyak orang yang terkena stroke sebenarnya sudah memiliki perubahan di otak sebelumnya, meskipun dalam keseharian mereka tampak normal. Kondisi ini disebut penurunan kognitif pra-stroke, yaitu gangguan ringan pada ingatan atau kemampuan berpikir yang muncul sebelum stroke terjadi. Gangguan kognitif ringan ini terbukti menjadi faktor paling kuat yang memprediksi munculnya demensia *pascastroke*. Artinya, otak pasien sebenarnya sudah berada di batas kemampuannya untuk menyesuaikan diri. Ketika stroke datang, serangan itu menjadi pukulan terakhir yang meruntuhkan pertahanan otak. Akibatnya, pasien yang sebelumnya hanya mengalami gangguan ringan bisa jatuh ke dalam kondisi demensia penuh (Filler et al., 2024; Rost et al., 2022).

Hasil pemeriksaan pencitraan otak sering kali menunjukkan adanya Penyakit Pembuluh Darah Kecil (*Small Vessel Disease*) yang sudah berlangsung lama sebelum stroke terjadi. Kondisi ini biasanya tampak melalui beberapa tanda khas, seperti munculnya bercak putih pada jaringan otak

yang disebut materi putih (*white matter hyperintensities*), pelebaran ruang di sekitar pembuluh darah kecil (*perivaskular*), serta adanya perdarahan halus yang disebut *microbleeds*. Penyakit pembuluh darah kecil mencerminkan kerusakan kronis pada jaringan penghubung antarbagian otak, yang umumnya disebabkan oleh tekanan darah tinggi (*hipertensi*) yang berlangsung bertahun-tahun. Semakin parah kerusakan materi putih sebelum stroke terjadi, semakin buruk pula kemampuan otak pasien untuk pulih setelah stroke. Hal ini terjadi karena jalur komunikasi antar area otak sudah rapuh. Ketika stroke memutuskan jalur utama, otak tidak lagi memiliki jalur cadangan untuk menjaga atau memulihkan fungsi berpikir dan mengingat (Rost et al., 2022; Mijajlović et al., 2017).

Rost et al. (2022) menyatakan hal yang sama, bahwa pemahaman modern tentang demensia pascastroke menekankan bahwa kondisi ini sering kali merupakan hasil dari interaksi antara dua jenis kerusakan otak. Di satu sisi ada kerusakan pembuluh darah (*vaskular*), dan di sisi lain ada proses degeneratif yang menjadi ciri khas penyakit Alzheimer. Banyak orang lanjut usia yang mengalami stroke sebenarnya sudah memiliki tumpukan protein abnormal di otaknya, seperti *amiloid* dan *tau*. Protein ini adalah tanda khas Alzheimer, tetapi pada tahap awal biasanya belum menimbulkan gejala. Ketika stroke terjadi, serangan tersebut memicu peradangan hebat di otak. Peradangan ini dapat mempercepat proses degeneratif yang sebelumnya masih tenang. Sebaliknya, jika otak seseorang sudah memiliki patologi Alzheimer, maka otak menjadi lebih rapuh terhadap efek *iskemia* (kekurangan oksigen akibat aliran darah tersumbat). Pada pasien dengan kondisi seperti ini, stroke bertindak sebagai pemicu yang mempercepat munculnya gejala Alzheimer. Gejala yang seharusnya baru terlihat bertahun-tahun kemudian, atau bahkan mungkin tidak muncul sama sekali, bisa muncul lebih cepat karena adanya stroke (Rost et al., 2022).

Mengukur risiko demensia *pascastroke* bukanlah hal yang sederhana. Dokter biasanya menggabungkan berbagai informasi, mulai dari data klinis (gejala dan kondisi pasien), hasil pencitraan otak seperti MRI, hingga faktor demografis seperti usia dan riwayat pendidikan. Penilaian

tidak hanya berfokus pada seberapa parah kelumpuhan fisik pasien saat ini, tetapi juga mencakup riwayat kesehatan secara menyeluruh. Misalnya, apakah pasien memiliki penyakit penyerta seperti diabetes melitus atau fibrilasi atrium (*gangguan irama jantung*), serta bagaimana kondisi otak sebelum stroke terjadi.

Pemahaman bahwa risiko demensia dapat diprediksi memberi peluang untuk melakukan intervensi yang lebih tepat sasaran. Pasien yang dinilai memiliki risiko tinggi perlu mendapatkan pemantauan fungsi kognitif secara lebih ketat. Selain itu, mereka juga membutuhkan strategi pencegahan sekunder yang lebih agresif, yaitu upaya untuk mencegah stroke berulang. Hal ini penting karena otak pasien dengan risiko tinggi biasanya sudah tidak memiliki cadangan yang cukup untuk menoleransi kerusakan tambahan. Pencegahan stroke berulang menjadi strategi utama sekaligus paling efektif untuk mencegah demensia vaskular. Setiap serangan baru akan semakin memperburuk fungsi otak, membuat kemampuan berpikir, mengingat, dan berkomunikasi pasien menurun sedikit demi sedikit. Jika serangan terus berulang, penurunan ini bisa berujung pada kondisi demensia berat, di mana pasien kehilangan kemandirian dalam menjalani aktivitas sehari-hari (Mijajlović et al., 2017; Rost et al., 2022).

Neuropsikiatri *Pascastroke*

Dampak stroke terhadap kehidupan manusia tidak berhenti pada hilangnya kemampuan bergerak atau berbicara. Kerusakan jaringan otak akibat *iskemia*, yaitu tersumbatnya aliran darah ke otak, atau akibat perdarahan, sering kali meluas hingga mengganggu jalur saraf yang mengatur suasana hati, emosi, dan motivasi. Gangguan ini dikenal sebagai neuropsikiatri *pascastroke*, sebuah kondisi yang kerap luput dari perhatian pada fase rehabilitasi awal, padahal pengaruhnya terhadap kualitas hidup jangka panjang pasien sangat besar.

Perubahan perilaku dan emosi yang muncul bukan sekadar reaksi kesedihan karena menghadapi penyakit berat, melainkan akibat langsung

dari cedera biologis di otak. Inilah yang membuat pasien stroke sering mengalami depresi, kecemasan, atau kehilangan motivasi. Depresi *pascastroke* ditandai dengan rasa sedih mendalam yang berlangsung lama dan menghambat semangat hidup. Kecemasan muncul sebagai rasa takut atau gelisah berlebihan yang tidak selalu memiliki alasan jelas. Sementara itu, apatis terlihat dari hilangnya minat dan dorongan untuk melakukan aktivitas sehari-hari, sehingga pasien tampak tidak peduli terhadap lingkungan sekitarnya. Ketiga sindrom ini menjadi tantangan besar dalam perawatan *pascastroke*. Mereka menunjukkan bahwa stroke bukan hanya menyerang tubuh, tetapi juga mengubah cara seseorang merasakan, berpikir, dan merespons dunia di sekitarnya (Robinson & Jorge, 2015; Hama et al., 2011).

Depresi *pascastroke*, atau *Post-Stroke Depression (PSD)*, merupakan komplikasi neuropsikiatri yang paling sering terjadi pada penyintas stroke. Tinjauan sistematis dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa sekitar sepertiga pasien stroke akan mengalami depresi pada suatu tahap perjalanan penyakit mereka. Gejala klinis PSD biasanya berupa perasaan sedih yang mendalam, hilangnya minat terhadap aktivitas sehari-hari, gangguan tidur, munculnya rasa bersalah yang tidak sebanding dengan keadaan sebenarnya, bahkan sampai pada munculnya pikiran untuk mengakhiri hidup. Kondisi ini tidak hanya bersifat emosional, tetapi juga memiliki dasar biologis. Secara patofisiologis, PSD diduga berkaitan dengan terputusnya jalur saraf yang menggunakan zat kimia pengatur emosi, seperti serotonin dan noradrenalin. Selain itu, adanya peradangan pada jaringan saraf, yang dalam istilah medis disebut *neuroinflammation*, juga berperan dalam memperburuk kondisi ini.

Lokasi kerusakan otak akibat stroke turut memengaruhi munculnya depresi. Beberapa penelitian pencitraan otak menunjukkan bahwa stroke yang mengenai lobus frontal kiri atau ganglia basalis sering kali lebih erat kaitannya dengan gejala depresi dibandingkan lokasi lain, meskipun temuan ini masih menjadi bahan perdebatan dan penelitian lebih lanjut. Keberadaan PSD bukan hanya masalah emosional, tetapi juga berdampak langsung pada pemulihan fisik dan kualitas hidup pasien. Mereka yang

mengalami depresi cenderung memiliki motivasi lebih rendah untuk mengikuti terapi rehabilitasi, sehingga pemulihan fisik berjalan lebih lambat. Dalam jangka panjang, pasien dengan PSD juga memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan pasien stroke yang tidak mengalami depresi (Robinson & Jorge, 2015; Douven et al., 2017).

Selain depresi, gangguan kecemasan atau *anxiety* juga menjadi beban tersembunyi yang sering dialami oleh pasien stroke. Penelitian menunjukkan bahwa hampir tiga dari sepuluh penyintas stroke mengalami kecemasan pada tahun pertama setelah serangan. Bentuk kecemasan ini bisa sangat beragam. Ada yang mengalami gangguan kecemasan umum, yaitu rasa khawatir berlebihan terhadap berbagai hal dalam kehidupan sehari-hari. Ada pula yang mengalami fobia spesifik, misalnya ketakutan yang sangat kuat akan jatuh atau rasa takut berulang kali terkena serangan stroke. Kecemasan sering muncul bersamaan dengan depresi, meskipun bisa juga berdiri sendiri sebagai masalah terpisah.

Gejala yang dirasakan pasien tidak hanya berupa pikiran atau perasaan, tetapi juga muncul dalam bentuk fisik. Jantung berdebar, keringat dingin, dan otot yang tegang adalah contoh gejala yang sering disalahartikan sebagai gangguan jantung, padahal sebenarnya merupakan manifestasi kecemasan. Dampak kecemasan terhadap kehidupan sehari-hari sangat besar. Banyak pasien yang menolak berjalan atau keluar rumah bukan karena tubuh mereka tidak mampu, melainkan karena rasa takut yang melumpuhkan. Kondisi ini membuat mereka semakin bergantung pada orang lain dan memperburuk isolasi sosial. Studi menunjukkan bahwa kecemasan *pascastroke* berhubungan erat dengan menurunnya kemandirian dalam aktivitas sehari-hari serta meningkatnya rasa terasing dari lingkungan sosial (Rafsten et al., 2018).

Sindrom ketiga yang sering kali keliru dianggap sebagai depresi adalah apatis, atau *apathy*. Apatitis didefinisikan sebagai hilangnya motivasi, yang tampak dari berkurangnya perilaku yang diarahkan pada tujuan, menurunnya aktivitas mental, serta tumpulnya respons emosional. Berbeda dengan pasien depresi yang biasanya merasa sangat sedih atau putus asa,

pasien apatis justru cenderung terlihat “kosong” atau datar secara emosional. Mereka tidak merasa sedih, tetapi juga tidak memiliki dorongan untuk melakukan apa pun. Dalam kehidupan sehari-hari, pasien apatis mungkin hanya duduk diam sepanjang hari, tidak berinisiatif memulai percakapan, dan tidak menunjukkan minat terhadap hobi atau aktivitas yang dulu mereka sukai. Keluarga sering salah menafsirkan perilaku ini sebagai bentuk kemalasan atau sikap keras kepala, padahal sebenarnya apatis merupakan gejala biologis yang muncul akibat kerusakan otak.

Secara neuroanatomi, apatis berkaitan erat dengan kerusakan pada sirkuit otak yang disebut prefrontal-subkortikal, terutama di area *anterior cingulate cortex* dan *ganglia basalis*. Bagian-bagian otak ini berfungsi sebagai pusat penggerak semangat, yang membuat seseorang memiliki dorongan untuk bertindak dan berinteraksi dengan lingkungannya. Ketika area ini rusak akibat stroke, dorongan tersebut hilang. Apatitis menjadi pertanda buruk bagi pemulihan pasien, karena tanpa semangat dari dalam diri, mereka tidak memiliki keinginan untuk berlatih atau mengikuti terapi, meskipun kemampuan fisik sebenarnya masih memungkinkan. Akibatnya, proses rehabilitasi berjalan lambat dan hasil pemulihan pun kurang optimal (Hama et al., 2011; Douven et al., 2017).

Membedakan antara depresi, kecemasan, dan apatis sangat krusial karena masing-masing membutuhkan pendekatan pengobatan yang berbeda. Depresi dan kecemasan biasanya merespons dengan baik terhadap obat antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)*, yaitu obat yang bekerja dengan meningkatkan kadar serotonin, zat kimia otak yang berperan dalam mengatur suasana hati. Selain itu, terapi psikologis juga dapat membantu pasien mengelola gejala yang muncul. Apatitis, sebaliknya, sering kali tidak membaik dengan penggunaan anti-depresan. Kondisi ini lebih membutuhkan strategi lain, seperti stimulasi sistem dopaminergik. Dopamin adalah zat kimia otak yang berperan dalam motivasi dan rasa senang. Selain itu, terapi aktivitas yang terstruktur dan intensif juga diperlukan untuk mendorong pasien kembali aktif. Pengenalan dini terhadap tiga sindrom neuropsikiatri ini sangat penting.

Dengan memahami perbedaan antara depresi, kecemasan, dan apatis, dokter maupun keluarga dapat memberikan dukungan yang tepat sasaran. Hal ini memastikan bahwa proses pemulihan pasien tidak terhambat oleh hambatan mental dan emosional yang sebenarnya bisa ditangani dengan pendekatan yang sesuai (Robinson & Jorge, 2015; Hama et al., 2011)

Sindrom Pseudobulbar

Di antara berbagai komplikasi neuropsikiatri yang dapat menyertai stroke, ada satu kondisi yang sering disalahpahami dan luput dari diagnosis yang tepat, yaitu Sindrom Pseudobulbar atau *Pseudobulbar Affect (PBA)*. Secara medis, PBA adalah gangguan ekspresi emosi yang ditandai oleh episode tawa atau tangis yang muncul tiba-tiba, berlangsung berlebihan, dan sulit dikendalikan. Hal yang membedakan kondisi ini dari reaksi emosional normal adalah ketidaksesuaian antara ekspresi wajah dengan suasana hati yang sebenarnya dirasakan pasien. Sebagai contoh, seorang pasien bisa menangis tersedu-sedu tanpa merasa sedih, atau tertawa terbahak-bahak dalam situasi yang justru serius dan menyedihkan. Dalam literatur medis, PBA juga dikenal dengan istilah lain seperti *emotional incontinence* (inkontinensia emosional), *emotional lability* (labilitas emosional), atau *pathological laughing and crying* (tangis dan tawa patologis). Semua istilah ini merujuk pada fenomena yang sama, yaitu ketidakmampuan otak untuk mengendalikan ekspresi emosi secara tepat (Lapchak, 2015; American Stroke Association, 2021).

Sindrom *Pseudobulbar Affect (PBA)* ternyata cukup sering muncul pada pasien *pascastroke*. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa kondisi ini dialami oleh sekitar 28 hingga 52 % pasien, baik pada serangan pertama maupun pada serangan berulang. Angka kejadian cenderung lebih tinggi pada pasien yang pernah mengalami stroke sebelumnya dan pada pasien wanita. Meskipun jumlah kasusnya signifikan, PBA sering kali tidak terdiagnosis dengan tepat karena gejalanya mirip dengan gangguan kejiwaan lain, terutama depresi. Namun, jika diperhatikan lebih dalam, perbedaan antara keduanya cukup jelas. Depresi adalah gangguan suasana hati

yang menetap, ditandai dengan rasa sedih, putus asa, dan hilangnya minat yang berlangsung selama berminggu-minggu. Sebaliknya, PBA merupakan gangguan ekspresi emosi yang bersifat episodik. Serangan tangis atau tawa pada PBA biasanya berlangsung singkat, muncul mendadak tanpa pemicu yang jelas, dan berhenti sama cepatnya. Pasien dengan PBA sering merasa frustrasi karena mereka sadar bahwa ekspresi emosional yang muncul tidak sesuai dengan perasaan sebenarnya. Mereka tahu bahwa tangis atau tawa yang terjadi tidak mencerminkan suasana hati mereka, tetapi tetap tidak mampu menghentikannya. Kondisi ini membuat pasien merasa seolah-olah tubuh mereka tidak lagi sepenuhnya berada dalam kendali pikiran mereka (Lapchak, 2015; American Stroke Association, 2021).

Pemahaman mengenai mekanisme *Pseudobulbar Affect (PBA)* telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir. Kondisi ini kini dipahami sebagai bentuk disinhibisi, yaitu hilangnya kemampuan otak untuk menahan atau mengendalikan ekspresi emosi. Dalam keadaan normal, otak manusia memiliki jaringan saraf yang kompleks untuk mengatur ekspresi emosi. Jaringan ini dikenal sebagai sistem *kortikolimbik-subkortikotalamik-pontocerebellar*. Ia melibatkan interaksi antara korteks serebri, yaitu bagian otak yang berfungsi sebagai pusat berpikir dan pengendali utama, dengan batang otak dan otak kecil (*cerebellum*). Batang otak dan otak kecil berperan sebagai pusat refleks motorik yang mengatur gerakan otomatis, termasuk tertawa dan menangis. Pada otak yang sehat, korteks serebri mengirimkan sinyal penghambat ke batang otak. Sinyal ini berfungsi sebagai “rem” untuk mencegah ekspresi emosi yang berlebihan atau tidak sesuai dengan situasi. Namun, ketika stroke merusak jalur komunikasi ini, sinyal penghambat dari korteks tidak lagi sampai ke batang otak. Akibatnya, mekanisme pengendalian menjadi hilang, dan pusat emosi di batang otak menjadi terlalu aktif. Kondisi ini memicu respons motorik berupa tawa atau tangis yang muncul secara otomatis, mendadak, dan tidak terkendali, meskipun rangsangan yang memicu sangat kecil atau bahkan tidak ada sama sekali (Lapchak, 2015).

Kerusakan jaringan saraf pada *Pseudobulbar Affect (PBA)* tidak hanya melibatkan jalur anatomi otak, tetapi juga memengaruhi keseimbangan zat kimia otak yang disebut neurotransmitter. Tiga sistem utama yang terganggu adalah glutamat, serotonin, dan dopamin. Glutamat merupakan neurotransmitter perangsang utama di otak yang berfungsi mengaktifkan sel saraf. Serotonin berperan penting dalam mengatur suasana hati dan pola tidur. Dopamin adalah zat kimia otak yang berkaitan dengan motivasi, rasa senang, dan pengendalian gerakan. Ketika keseimbangan ketiga zat ini terganggu, sinyal saraf menjadi kacau dan dapat memicu respons motorik wajah yang tidak diinginkan, seperti tawa atau tangis yang muncul tiba-tiba dan sulit dikendalikan.

Untuk membantu dokter menegakkan diagnosis secara akurat, digunakan instrumen penilaian terstandarisasi. Dua skala yang paling umum adalah *Center for Neurologic Study-Lability Scale (CNS-LS)* dan *Pathological Laughter and Crying Scale (PLACS)*. CNS-LS berbentuk kuesioner mandiri yang diisi oleh pasien untuk menilai seberapa sering dan seberapa besar mereka mampu mengendalikan episode emosional. Sementara itu, PLACS dilakukan oleh dokter melalui observasi langsung terhadap perilaku pasien, sehingga penilaian lebih objektif berdasarkan apa yang terlihat di klinik. Dengan adanya alat ukur ini, dokter dapat membedakan PBA dari gangguan emosional lain, seperti depresi, sehingga pasien mendapatkan penanganan yang lebih tepat (Lapchak, 2015).

Penanganan *Pseudobulbar Affect (PBA)* berbeda secara mendasar dari penanganan depresi, meskipun obat antidepresan sering digunakan dalam terapi. Tujuan utama pengobatan PBA adalah memulihkan keseimbangan zat kimia otak (neurotransmitter) dan mengembalikan kemampuan otak untuk mengendalikan ekspresi emosi. Beberapa obat antidepresan telah terbukti efektif dalam mengurangi frekuensi dan intensitas episode tawa atau tangis yang tidak terkendali. Obat golongan *Tricyclic Antidepressants (TCA)* seperti nortriptyline dan imipramine, serta golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)* seperti citalopram dan fluoxetine, dapat membantu menstabilkan gejala.

Selain itu, terdapat kombinasi obat yang secara khusus disetujui oleh *Food and Drug Administration (FDA)* untuk pengobatan PBA, yaitu dekstrometorfan dan kuinidin. Dekstrometorfan bekerja dengan dua cara: sebagai antagonis reseptor NMDA yang menekan aktivitas glutamat berlebihan, dan sebagai agonis reseptor sigma-1 yang membantu mengatur sinyal saraf. Kuinidin berfungsi menjaga kadar dekstrometorfan tetap tinggi dalam darah sehingga efek terapeutiknya bertahan lebih lama. Dengan diagnosis yang tepat dan intervensi farmakologis yang sesuai, serangan PBA dapat dikurangi secara signifikan. Hal ini membantu pasien memulihkan rasa percaya diri dalam berinteraksi sosial dan meningkatkan kualitas hidup mereka setelah stroke (Lapchak, 2015).



BAB VIII

REHABILITASI DAN PEMULIHAN JANGKA PANJANG

Bab ini membahas proses rehabilitasi jangka panjang setelah stroke. Pemulihan tidak hanya bergantung pada intervensi medis, tetapi juga pada kemampuan otak untuk beradaptasi serta dukungan dari lingkungan sekitar pasien. Rehabilitasi menjadi fase penting karena menentukan sejauh mana penyintas stroke dapat kembali menjalani kehidupan sehari-hari dengan mandiri dan bermakna. Konsep *neuroplastisitas* menjadi dasar biologis pemulihan. Istilah ini merujuk pada kemampuan otak untuk menyesuaikan diri, membentuk jalur saraf baru, dan mengambil alih fungsi yang hilang akibat kerusakan. Dengan latihan yang tepat, bagian otak yang masih sehat dapat dilatih untuk menggantikan peran area yang rusak. Berbagai bentuk terapi rehabilitatif juga berperan besar, mulai dari terapi fisik untuk memulihkan gerakan, terapi okupasi untuk melatih

keterampilan sehari-hari, hingga terapi wicara bagi pasien yang mengalami gangguan komunikasi. Tidak kalah penting, dukungan keluarga dan *caregiver* menjadi faktor penentu keberhasilan. Kehadiran mereka memberi motivasi, rasa aman, dan dorongan emosional yang membuat pasien lebih bersemangat menjalani proses pemulihan.

Neuroplastisitas

Dalam dunia rehabilitasi stroke, konsep *neuroplastisitas* menjadi fondasi utama dari setiap strategi pemulihan. *Neuroplastisitas* didefinisikan sebagai kemampuan sistem saraf pusat untuk mengubah dan menata ulang struktur maupun fungsinya sebagai respons terhadap pengalaman, proses belajar, atau cedera. Secara sederhana, ini adalah kemampuan otak untuk “memprogram ulang” dirinya sendiri. Setelah stroke terjadi, area otak yang rusak akibat infark tidak dapat hidup kembali. Namun, bagian otak di sekitar daerah yang rusak, yang disebut *penumbra*, serta area lain yang masih terhubung secara fungsional, memiliki potensi untuk mengambil alih fungsi yang hilang. Hal ini terjadi melalui reorganisasi jalur saraf sehingga fungsi tertentu dapat dipindahkan ke bagian otak yang masih sehat. Proses pemulihan ini tidak berlangsung otomatis dalam skala besar. Ia membutuhkan dorongan berupa perilaku dan latihan yang spesifik, misalnya latihan fisik, terapi wicara, atau aktivitas kognitif yang berulang. Dengan cara ini, otak dilatih untuk membentuk jalur baru dan memperkuat koneksi yang ada, sehingga pasien dapat memulihkan sebagian kemampuan yang hilang (Yan et al., 2025).

Mekanisme *neuroplastisitas* setelah stroke berlangsung melalui perubahan yang kompleks di tingkat sel dan sinaps, yaitu titik pertemuan antar neuron. Salah satu proses kunci adalah sinaptogenesis, yaitu pembentukan koneksi baru antar neuron. Selain itu, koneksi yang sudah ada dapat diperkuat melalui mekanisme yang disebut *Long-Term Potentiation (LTP)*, yakni peningkatan kekuatan sinyal antar neuron setelah digunakan berulang kali. Tidak hanya itu, stroke juga memicu perubahan pada peta representasi motorik di korteks otak. Korteks motorik adalah bagian otak

yang mengatur gerakan tubuh. Setelah terjadi kerusakan, otak berusaha menata ulang peta ini sehingga area yang masih sehat dapat mengambil alih sebagian fungsi gerakan yang hilang. Dengan latihan yang terarah, reorganisasi ini dapat membantu pasien memulihkan kemampuan motorik yang terganggu.

Misalnya, jika area yang mengontrol gerakan tangan kanan rusak, maka area di sekitarnya atau bahkan area serupa di belahan otak yang sehat dapat *belajar* mengendalikan tangan tersebut melalui latihan yang intensif dan berulang. Ada beberapa model yang menjelaskan mekanisme pemulihan ini. *Vicariation Model* menggambarkan bahwa area sekunder otak dapat menggantikan fungsi area primer yang rusak. Dengan kata lain, otak mencari jalur alternatif untuk menjalankan fungsi yang hilang. Sementara itu, *Interhemispheric Competition Model* menekankan peran keseimbangan antara belahan otak kiri dan kanan. Dalam model ini, aktivitas belahan otak yang sehat kadang terlalu dominan sehingga justru menghambat pemulihan belahan otak yang rusak. Oleh karena itu, menekan aktivitas belahan otak yang sehat dapat membantu belahan otak yang sakit untuk pulih dan berfungsi kembali (Yan et al., 2025; Auriat et al., 2015).

Kemampuan otak untuk beradaptasi melalui *neuroplastisitas* memiliki batas waktu yang penting. Konsep *critical period* atau periode sensitif *pasca-stroke* menjelaskan bahwa otak berada dalam kondisi plastisitas yang paling tinggi pada fase awal setelah serangan. Pada masa ini, otak lebih mudah membentuk jalur saraf baru dan menata ulang fungsi yang terganggu. Penelitian klinis seperti *Critical Period After Stroke Study (CPASS)* menunjukkan bahwa waktu pemberian terapi sangat menentukan hasil pemulihan. Latihan motorik intensif yang dilakukan pada fase subakut dini, sekitar 30 hari setelah stroke, terbukti lebih efektif dalam memulihkan fungsi tangan dibandingkan latihan yang sama yang diberikan pada fase kronis, yaitu setelah enam bulan. Hal ini menegaskan bahwa ada periode tertentu di mana otak lebih responsif terhadap latihan rehabilitasi. Jika latihan dimulai terlalu lambat, pemulihan tetap mungkin terjadi, tetapi biasanya

mebutuhkan usaha yang lebih besar dan hasilnya tidak sebaik bila terapi dimulai lebih awal (Dromerick et al., 2021).

Penerapan *neuroplastisitas* dalam praktik klinis sangat bergantung pada prinsip dosis dan repetisi. Artinya, latihan harus dilakukan dengan jumlah pengulangan yang tinggi dan konsisten agar otak benar-benar membentuk jalur saraf baru yang kuat. Studi observasional menunjukkan bahwa banyak pasien stroke hanya melakukan aktivitas fisik dalam jumlah yang sangat minim, baik selama masa rehabilitasi maupun setelah kembali ke komunitas. Padahal, untuk memicu perubahan di otak, diperlukan latihan yang *task-specific*, yaitu latihan yang meniru gerakan nyata dalam kehidupan sehari-hari. Contohnya menjangkau benda, menggenggam, atau berjalan. Latihan-latihan ini harus dilakukan berulang kali agar koneksi saraf yang baru terbentuk semakin kokoh. Jika latihan dilakukan dengan intensitas rendah, otak tidak akan cukup terstimulasi untuk membentuk jalur baru yang efektif. Karena itu, strategi rehabilitasi modern menekankan peningkatan intensitas latihan. Pendekatan ini bisa dilakukan melalui terapi konvensional dengan pengulangan tinggi, atau dengan bantuan teknologi seperti robotik dan stimulasi otak non-invasif yang dirancang untuk mendukung proses plastisitas (Dorsch & Elkins, 2020; Yan et al., 2025).

Dalam rehabilitasi modern, teknologi *neurostimulasi* digunakan untuk membantu otak beradaptasi dan mempercepat proses *neuroplastisitas*. Salah satu metode yang banyak diteliti adalah *Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)*. Teknik ini menggunakan medan magnet untuk memodulasi aktivitas korteks otak. TMS dapat diarahkan untuk menekan aktivitas belahan otak yang sehat, yang kadang terlalu dominan dan menghambat pemulihan, atau untuk meningkatkan aktivitas belahan otak yang rusak agar lebih aktif kembali. Ketika dikombinasikan dengan latihan motorik, stimulasi ini dapat mempercepat terbentuknya jalur saraf baru. Selain itu, teknologi *Brain-Computer Interfaces (BCI)* juga mulai digunakan. Dengan BCI, pasien dapat mengaktifkan area motorik otak hanya dengan membayangkan suatu gerakan. Sinyal otak tersebut kemudian diterjemahkan oleh komputer menjadi gerakan nyata pada alat bantu robotik. Pendekatan ini

memanfaatkan prinsip *Hebbian learning*, yang sering diringkas dengan ungkapan “neurons that fire together, wire together.” Artinya, ketika niat untuk bergerak di otak terjadi bersamaan dengan gerakan fisik yang ditampilkan oleh alat bantu, hubungan antar sel saraf yang terlibat akan semakin kuat (Yan et al., 2025; Auriat et al., 2015).

Terapi Fisik, Okupasi, dan Wicara

Rehabilitasi *pascastroke* merupakan proses yang kompleks dan membutuhkan pendekatan multidisiplin untuk mengembalikan fungsi tubuh yang hilang serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Tiga pilar utama dalam proses ini adalah fisioterapi, terapi okupasi, dan terapi wicara, yang saling melengkapi dalam mengatasi gangguan motorik, fungsional, dan komunikasi. Fisioterapi memegang peranan sentral dalam pemulihan kemampuan gerak dasar. Fokus utamanya adalah memperbaiki kelemahan otot, meningkatkan keseimbangan tubuh, serta melatih pola berjalan atau *gait*. Studi terbaru menunjukkan bahwa latihan yang bersifat *task-specific training*, yaitu latihan yang meniru aktivitas nyata seperti berdiri, berjalan, atau menjangkau benda, sangat efektif dalam memicu pemulihan. Latihan ini dilakukan berulang-ulang agar jalur saraf yang baru terbentuk semakin kuat. Selain itu, mobilisasi dini dan latihan penguatan otot menjadi komponen penting dalam strategi fisioterapi untuk mencegah kekakuan dan mendukung kemandirian fisik pasien dalam jangka panjang (Ali & Bhatti, 2025).

Tinjauan sistematis menunjukkan bahwa intervensi fisioterapi yang dilakukan secara intensif, terutama dengan latihan berulang dalam dosis tinggi, memberikan hasil yang signifikan terhadap pemulihan fungsi motorik pasien *pascastroke*. Salah satu pendekatan yang terbukti efektif untuk pemulihan fungsi lengan adalah *Constraint-Induced Movement Therapy (CIMT)*. Metode ini bekerja dengan cara membatasi gerakan lengan yang sehat menggunakan sarung tangan atau *slings*, sehingga pasien terdorong untuk menggunakan lengan yang lumpuh dalam aktivitas sehari-hari. Pemaksaan penggunaan ini merangsang otak untuk menata ulang jalur

saraf dan mengatasi fenomena *learned non-use*, yaitu kondisi ketika pasien terbiasa tidak menggunakan sisi tubuh yang sakit meskipun masih ada potensi gerak. Penerapan *CIMT* terbukti meningkatkan kemampuan motorik lengan atas secara signifikan dibandingkan dengan terapi konvensional biasa (Dina et al., 2022; Langhorne et al., 2009).

Sementara fisioterapi berfokus pada pemulihan gerak tubuh, *Occupational Therapy (OT)* atau terapi okupasi memiliki fokus yang lebih spesifik pada kemandirian pasien dalam menjalani aktivitas kehidupan sehari-hari, yang dikenal sebagai *Activities of Daily Living (ADL)*. Terapis okupasi menilai sejauh mana gangguan motorik, sensorik, dan kognitif memengaruhi kemampuan pasien untuk mengurus diri sendiri, seperti mandi, berpakaian, makan, dan berhias. Tujuan utama terapi okupasi adalah memaksimalkan partisipasi pasien dalam peran kehidupan yang bermakna, baik di rumah maupun di masyarakat. Intervensi yang dilakukan tidak hanya melatih pasien untuk kembali melakukan tugas sehari-hari, tetapi juga mengajarkan strategi adaptasi agar pasien dapat menyesuaikan diri dengan keterbatasan yang ada. Selain itu, terapis okupasi sering memodifikasi lingkungan rumah agar lebih aman dan mudah diakses, sehingga pasien dapat beraktivitas dengan lebih mandiri meskipun memiliki keterbatasan fisik (Rowland et al.; Legg et al., 2023).

Efektivitas terapi okupasi dalam meningkatkan kemampuan *Activities of Daily Living (ADL)* telah dibuktikan melalui analisis data yang luas. Pasien yang mendapatkan intervensi terapi okupasi yang terfokus menunjukkan perbaikan yang jelas dalam menjalankan aktivitas sehari-hari, sekaligus memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami penurunan kondisi atau ketergantungan penuh. Dalam praktiknya, terapis okupasi bekerja bersama pasien untuk menetapkan tujuan yang dapat dicapai dan sesuai dengan kondisi mereka. Selain itu, keluarga atau *careviger* diberikan edukasi mengenai cara mendampingi pasien dengan tepat, sehingga bantuan yang diberikan tidak mengurangi kemandirian pasien. Pendekatan ini menekankan pada keseimbangan antara dukungan dari lingkungan dan usaha mandiri pasien. Keterpaduan antara pemulihan fungsi gerak

melalui fisioterapi dan penerapan fungsi tersebut dalam aktivitas sehari-hari melalui terapi okupasi menjadi faktor penting untuk mencapai hasil rehabilitasi yang optimal. Dengan kombinasi ini, pasien tidak hanya memulihkan kemampuan fisik, tetapi juga dapat kembali menjalankan peran dan aktivitas sehari-hari secara lebih mandiri (Legg et al., 2023; Rowland et al.).

Peran Keluarga dan *Caregiver* dalam Proses Pemulihan

Proses pemulihan setelah seseorang mengalami stroke tidak berhenti ketika pasien keluar dari rumah sakit. Tahap rehabilitasi justru lebih banyak berlangsung di rumah. Pada fase ini, tanggung jawab perawatan beralih kepada keluarga atau pengasuh informal, yang sering disebut *caregiver*. Peran ini menuntut tenaga fisik sekaligus ketahanan emosional, sehingga tidak jarang menimbulkan beban yang berat. Fenomena ini dikenal sebagai *caregiver burden*, yaitu beban yang dirasakan pengasuh akibat tanggung jawab merawat pasien.

Beban tersebut muncul dalam berbagai bentuk. Ada kelelahan fisik karena harus membantu pasien melakukan aktivitas sehari-hari, ada tekanan psikologis akibat stres dan kecemasan, serta ada rasa terisolasi secara sosial karena waktu dan energi banyak tersita untuk merawat. Penelitian terhadap pasangan/keluarga/*caregiver* dari pasien stroke menunjukkan bahwa tingkat kecacatan pasien, misalnya kesulitan berjalan, berbicara, atau melakukan aktivitas dasar, serta adanya gejala depresi pada pasien, merupakan faktor utama yang membuat beban pasangan/keluarga/*caregiver* semakin berat. Selain kondisi pasien, keadaan psikologis pasangan/keluarga/*caregiver* sendiri juga sangat berpengaruh. Misalnya, tingkat kecemasan yang tinggi atau lemahnya *sense of coherence*. Istilah *sense of coherence* merujuk pada kemampuan seseorang untuk memahami situasi sulit, menemukan makna di dalamnya, dan mengelola stres dengan cara yang sehat. Bila kemampuan ini rendah, pasangan/keluarga/*caregiver* akan lebih mudah merasa kewalahan. Apabila kelelahan pengasuh tidak

ditangani dengan baik, hal ini dapat menurunkan kualitas perawatan yang diberikan kepada pasien. Dengan kata lain, kesehatan emosional dan fisik pasangan/keluarga/*caregiver* sama pentingnya dengan kondisi pasien itu sendiri (Jaracz et al., 2012).

Selain kesiapan mental, kondisi fisik rumah juga berperan besar dalam keberhasilan pemulihan pasien stroke. Banyak pasien pulang dengan kelelahan gerak atau gangguan motorik, sehingga rumah yang sebelumnya terasa aman bisa berubah menjadi penuh risiko. Karena itu, diperlukan penyesuaian lingkungan atau *home modification*, yaitu modifikasi rumah yang bertujuan mencegah jatuh dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Penelitian menunjukkan bahwa kebutuhan modifikasi rumah terutama ditentukan oleh tingkat keparahan disabilitas pasien. Tingkat ini biasanya diukur dengan Indeks Barthel, sebuah alat penilaian medis yang mengukur sejauh mana pasien mampu melakukan aktivitas sehari-hari secara mandiri, seperti makan, berpakaian, berjalan, atau menggunakan toilet. Semakin tinggi ketergantungan pasien, semakin besar pula kebutuhan untuk melakukan perubahan pada lingkungan rumah. Modifikasi yang paling sering dilakukan antara lain pemasangan pegangan tangan di area yang rawan jatuh, penggunaan kursi mandi agar pasien bisa duduk dengan aman saat mandi, peninggian dudukan toilet supaya lebih mudah digunakan, serta pembuatan jalur landai atau *ramp* untuk memudahkan akses kursi roda. Penyesuaian ini bukan sekadar renovasi bangunan, melainkan bagian dari intervensi medis yang dirancang untuk membantu pasien lebih mandiri dalam menjalani aktivitas sehari-hari di rumah (Permsirivanich et al.).

Aspek penting lain dalam peran keluarga adalah komunikasi, terutama bagi pasien stroke yang mengalami afasia. Afasia adalah gangguan bahasa yang membuat seseorang kesulitan berbicara, memahami percakapan, atau mengekspresikan pikiran dengan kata-kata. Hidup bersama pasien dengan afasia memengaruhi seluruh anggota keluarga. Percakapan sehari-hari sering menjadi lebih singkat, jarang terjadi, dan penuh rasa frustrasi. Akibatnya, muncul isolasi sosial dan ketegangan dalam hubungan.

Pendekatan rehabilitasi modern menekankan pentingnya pelatihan mitra komunikasi, yang dikenal dengan istilah *Communication Partner Training (CPT)*. Salah satu programnya adalah *Aphasia Partnership Training (APT)*. Program ini dirancang untuk melatih anggota keluarga agar tidak hanya berfokus pada perbaikan tata bahasa pasien, tetapi lebih pada keberhasilan interaksi secara keseluruhan. Keluarga diajarkan strategi untuk mempermudah percakapan, mengurangi hambatan komunikasi, dan membangun kembali koneksi emosional yang sempat terganggu akibat stroke. Dengan cara ini, keluarga tidak hanya berperan sebagai pengasuh fisik, tetapi juga menjadi mitra aktif dalam proses rehabilitasi kognitif dan sosial pasien.



BAB IX

MENCEGAH SERANGAN ULANG

Bab ini berfokus pada strategi pencegahan sekunder, yaitu upaya untuk mencegah terjadinya serangan stroke berulang. Stroke berulang merupakan salah satu penyebab utama kecacatan yang semakin berat dan kematian jangka panjang. Jika Bab VIII menekankan proses rehabilitasi dan pemulihan fungsi setelah kerusakan otak terjadi, maka Bab ini mengalihkan perhatian pada langkah-langkah protektif dan preventif untuk menghentikan siklus kekambuhan. Pencegahan sekunder mencakup pengendalian faktor risiko vaskuler secara agresif, penerapan pola makan yang mendukung kesehatan otak, serta aktivitas fisik dan stimulasi kognitif untuk menjaga fungsi saraf dan kualitas hidup penyintas stroke.

Manajemen Faktor Risiko Vaskular Agresif

Setelah pasien berhasil melewati fase kritis serangan stroke akut, ancaman terbesar berikutnya adalah terjadinya stroke berulang. Stroke kedua biasanya jauh lebih berat dibandingkan serangan pertama, dengan risiko kematian dan kelumpuhan yang lebih tinggi. Karena itu, pencegahan sekunder menjadi prioritas utama. Pencegahan ini dilakukan dengan mengendalikan faktor risiko pembuluh darah secara ketat, misalnya tekanan darah tinggi, kadar gula darah, kolesterol, serta kebiasaan merokok. Penanganan tidak cukup hanya dengan memberikan obat, tetapi juga membutuhkan pengawasan medis yang terukur dan disiplin agar pembuluh darah otak tetap terlindungi.

Pilar paling penting dalam pencegahan stroke berulang adalah pengendalian tekanan darah tinggi atau hipertensi. Hipertensi diakui secara global sebagai faktor risiko utama yang bisa diubah untuk mencegah stroke. Penelitian epidemiologi dan uji klinis berskala besar menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sistolik, yaitu angka atas yang menggambarkan tekanan saat jantung memompa darah, sebesar 10 milimeter raksa (mm Hg) dapat menurunkan risiko stroke hingga sekitar sepertiga. Efek perlindungan ini bersifat konsisten dan terus berlanjut hingga tekanan darah mencapai batas 115/75 mm Hg. Manfaatnya nyata bagi pria maupun wanita, berlaku pada semua kelompok usia termasuk lanjut usia, dan terbukti efektif untuk mencegah berbagai jenis stroke, baik stroke iskemik (akibat sumbatan pembuluh darah) maupun stroke hemoragik (akibat perdarahan) (Lawes et al., 2004). Mengingat besarnya bahaya tekanan darah yang tidak terkontrol, tenaga medis kini menerapkan target penurunan tekanan darah sistolik secara lebih agresif dengan menggunakan obat antihipertensi. Pendekatan ini mulai menggantikan pandangan lama yang hanya berfokus pada tekanan diastolik, yaitu angka bawah yang menunjukkan tekanan saat jantung beristirahat (Aiyagari & Gorelick, 2009).

Salah satu faktor risiko berbahaya yang harus ditangani dengan serius adalah fibrilasi atrium. Kondisi ini merupakan gangguan irama jantung di

mana serambi jantung bergetar tidak teratur. Akibatnya, aliran darah di dalam ruang jantung menjadi tidak lancar dan cenderung menggenang. Darah yang menggenang ini bisa membentuk gumpalan, lalu gumpalan tersebut terbawa ke otak dan menyumbat pembuluh darah, sehingga menimbulkan stroke jenis kardioemboli. Untuk mencegah komplikasi ini, pasien dengan fibrilasi atrium perlu mendapatkan terapi obat pengencer darah atau antikoagulan oral (*blood thinners*). Dahulu, obat standar yang digunakan adalah antagonis vitamin K (VKA) seperti warfarin. Namun, obat ini memiliki banyak keterbatasan, misalnya interaksi dengan makanan yang rumit dan kebutuhan pemantauan darah yang ketat.

Saat ini, pedoman medis lebih banyak merekomendasikan antikoagulan oral generasi baru yang disebut *Non-VKA Oral Anticoagulants* (NOACs). Obat-obatan jenis NOAC terbukti sama efektifnya, bahkan dalam beberapa penelitian lebih unggul dibandingkan VKA dalam mencegah stroke. Keunggulan utama NOAC adalah risiko perdarahan di dalam otak yang jauh lebih rendah, sehingga memberikan perlindungan yang lebih aman bagi pasien (Ueberham et al., 2017). Semua kemajuan dalam pengobatan akan menjadi tidak berarti jika pasien tidak patuh dalam mengonsumsi obat. Kepatuhan terhadap pengobatan (*medication adherence*) masih menjadi masalah besar. Obat-obatan pencegah stroke biasanya harus diminum seumur hidup, tetapi tingkat kepatuhan masyarakat masih jauh dari optimal.

Ketidakpatuhan ini banyak dipengaruhi oleh faktor psikologis. Berdasarkan tinjauan sistematis, perilaku pasien sering kali ditentukan oleh kerangka “kebutuhan dan kekhawatiran”. Pasien menimbang antara keyakinan mereka bahwa obat benar-benar diperlukan dengan rasa khawatir terhadap efek samping jangka panjang atau ketakutan akan ketergantungan pada obat kimia. Sayangnya, tenaga medis sering gagal mengenali hambatan psikologis ini. Agar manajemen risiko benar-benar efektif, pendekatan medis harus disertai komunikasi yang menargetkan keyakinan pasien. Dokter perlu menjelaskan cara kerja obat, memberikan edukasi yang jelas, dan meredakan kekhawatiran yang tidak berdasar. Dengan

begitu, kepatuhan jangka panjang dapat terwujud dan perlindungan terhadap stroke berulang menjadi lebih optimal (Crayton et al., 2017).

Modifikasi Diet dan Nutrisi Otak

Dalam strategi pencegahan sekunder maupun pemulihan *pasca*stroke, peran nutrisi sangatlah penting. Sayangnya, aspek ini sering kali kurang mendapat perhatian dibandingkan terapi obat-obatan. Pendekatan diet modern tidak lagi hanya menekankan pembatasan garam atau kolesterol, tetapi juga berfokus pada pemberian nutrisi spesifik yang dapat melindungi sekaligus membantu memperbaiki jaringan otak. Salah satu pola makan yang saat ini memiliki bukti ilmiah paling kuat untuk mendukung kesehatan otak adalah diet MIND (*Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*). Diet ini merupakan gabungan dari dua pola makan sehat yang sudah mapan, yaitu diet Mediterania dan diet DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*), dengan modifikasi khusus yang menekankan konsumsi makanan yang bersifat melindungi saraf (*neuroprotektif*) (Yuan et al., 2025; Cherian et al., 2019).

Bukti klinis terbaru dari uji klinis coba terkontrol acak (*randomized controlled trial*) menegaskan efektivitas diet MIND secara khusus pada pasien stroke. Dalam sebuah studi percontohan terhadap pasien dengan stroke ringan yang baru terjadi (*new-onset mild stroke*), intervensi diet MIND selama 26 minggu terbukti memberikan dampak positif yang signifikan terhadap fungsi kognitif. Pasien yang mengikuti pola makan ini menunjukkan peningkatan skor kognitif global yang lebih baik, terutama pada kemampuan memori kerja (*working memory*) dan perhatian, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Komponen utama diet MIND meliputi konsumsi tinggi sayuran berdaun hijau, buah beri, kacang-kacangan, biji-bijian utuh, ikan, dan minyak zaitun, serta pembatasan daging merah, mentega, keju, dan makanan manis. Temuan ini menunjukkan bahwa diet MIND bukan hanya strategi pencegahan pasif, tetapi juga dapat berfungsi sebagai terapi aktif untuk membantu memulihkan kapasitas otak yang cedera (Yuan et al., 2025).

Selain membantu pemulihan pada fase akut, diet MIND juga terbukti efektif dalam jangka panjang untuk memperlambat penurunan fungsi otak. Studi kohort berbasis komunitas menunjukkan bahwa penyintas stroke yang konsisten menjalani diet MIND mengalami penurunan kognitif yang jauh lebih lambat dibandingkan mereka yang pola makannya kurang sehat. Efek perlindungan ini diyakini berasal dari tingginya kandungan antioksidan dan zat antiinflamasi dalam komponen diet MIND. Nutrisi tersebut bekerja melawan stres oksidatif di otak, yaitu kondisi ketika sel saraf rusak akibat paparan radikal bebas. Temuan ini menegaskan bahwa perubahan pola makan bukan sekadar langkah tambahan, melainkan investasi jangka panjang yang penting untuk menjaga cadangan kognitif pasien agar tidak berkembang menjadi demensia *pascastroke* (Cherian et al., 2019).

Namun, penerapan modifikasi diet pada pasien stroke sering kali menghadapi tantangan fisik yang nyata, yaitu disfagia atau kesulitan menelan. Disfagia merupakan komplikasi umum pada pasien stroke dan menjadi penghalang utama bagi masuknya nutrisi ke dalam tubuh. Literatur menunjukkan bahwa disfagia yang tidak ditangani dengan baik dapat meningkatkan risiko malnutrisi, dehidrasi, dan pneumonia aspirasi, yaitu infeksi paru akibat makanan atau cairan yang masuk ke saluran pernapasan. Kondisi ini pada akhirnya bisa berujung fatal. Karena itu, manajemen diet pada pasien stroke harus mencakup penyesuaian tekstur makanan dan cairan. Penggunaan agen pengental (*thickener*) untuk cairan serta modifikasi makanan menjadi lunak atau berbentuk saring sangat penting untuk memastikan keamanan saat menelan. Selain itu, skrining status gizi sejak awal pasien dirawat dengan instrumen standar, serta pemantauan berat badan secara berkala, wajib dilakukan untuk mendeteksi risiko malnutrisi sedini mungkin. Tanpa manajemen disfagia yang tepat, diet sehat apa pun, termasuk diet MIND, tidak akan bisa dijalankan. Oleh karena itu, integrasi antara pemilihan jenis nutrisi dan cara penyajiannya menjadi kunci keberhasilan terapi gizi *pascastroke* (Mangalik et al., 2023).

Aktivitas Fisik dan Stimulasi Kognitif

Pemulihan *pascastroke* tidak hanya bergantung pada obat-obatan, tetapi juga pada bagaimana pasien kembali mengaktifkan tubuh dan pikiran mereka. Salah satu masalah utama yang dihadapi penyintas stroke adalah rendahnya tingkat kebugaran kardiovaskular. Kondisi ini sering membatasi mobilitas dan meningkatkan risiko serangan ulang. Pedoman praktik klinis terbaru, seperti *Aerobic Exercise Recommendations to Optimize Best Practices in Care After Stroke (AEROBICS)*, menegaskan bahwa latihan aerobik harus menjadi bagian rutin dari rehabilitasi. Latihan aerobik didefinisikan sebagai aktivitas fisik terstruktur yang melibatkan kelompok otot besar dan dilakukan secara berirama, misalnya berjalan cepat, bersepeda statis, atau senam. Rekomendasi medis menyarankan agar penyintas stroke melakukan latihan aerobik dengan intensitas sedang sebanyak 3 hingga 5 kali per minggu, dengan durasi 20 hingga 60 menit per sesi. Latihan ini bertujuan meningkatkan kapasitas oksigen maksimal tubuh (VO_2 peak), kecepatan berjalan, dan daya tahan fisik. Selain manfaat jasmani, aktivitas aerobik juga terbukti secara ilmiah dapat mengurangi gejala depresi, meningkatkan kualitas hidup, serta membantu mengendalikan faktor risiko lain seperti tekanan darah dan toleransi glukosa (MacKay-Lyons et al., 2020).

Selain aktivitas fisik, perlindungan otak juga sangat bergantung pada konsep yang disebut cadangan kognitif (*cognitive reserve*). Cadangan kognitif adalah kemampuan otak untuk menahan dampak kerusakan patologis, seperti lesi stroke, tanpa menunjukkan gejala gangguan fungsi yang berat. Pasien dengan cadangan kognitif yang tinggi terbukti memiliki hasil pemulihan yang lebih baik dan tingkat disabilitas yang lebih rendah setelah serangan stroke. Cadangan ini tidak muncul dengan sendirinya, melainkan dibangun seumur hidup melalui stimulasi intelektual. Aktivitas yang dapat meningkatkan cadangan kognitif meliputi tingkat pendidikan, pekerjaan yang menuntut mental, serta aktivitas waktu luang yang merangsang otak seperti membaca, bermain permainan strategi, dan interaksi sosial yang aktif. Dalam konteks rehabilitasi, mendorong pasien untuk kembali terlibat

dalam aktivitas yang menantang secara kognitif dan sosial sangat penting untuk membangun kembali jaringan saraf dan meminimalkan dampak defisit kognitif jangka panjang (Rosenich et al., 2020).

Upaya meningkatkan aktivitas fisik dan kognitif akan terhambat jika pasien masih mempertahankan kebiasaan gaya hidup yang merusak, terutama merokok. Merokok merupakan faktor risiko utama bagi terjadinya stroke berulang dan penyakit kardiovaskular lainnya. Sebuah analisis nasional di Amerika Serikat menunjukkan fakta yang mengkhawatirkan: sekitar satu dari enam penyintas stroke tetap merokok setelah serangan terjadi. Studi tersebut juga menyoroti bahwa tingkat keberhasilan berhenti merokok (*quit ratio*) pada penyintas stroke lebih rendah dibandingkan dengan penyintas kanker, padahal risiko vaskular akibat rokok pada pasien stroke sangatlah langsung dan fatal. Kegagalan untuk berhenti merokok sering dikaitkan dengan faktor usia yang lebih muda, tingkat pendidikan yang rendah, serta adanya depresi. Oleh karena itu, program aktivitas fisik dan stimulasi kognitif harus selalu dibarengi dengan dukungan intensif untuk berhenti merokok. Tanpa penghentian paparan zat beracun dari rokok, manfaat olahraga dan latihan otak tidak akan maksimal dalam mencegah serangan stroke berikutnya (Parikh et al., 2021).



BAB X

GUT-BRAIN AXIS

Bab ini akan membahas hubungan antara usus dan otak yang dikenal sebagai *gut-brain axis* (poros usus-otak). Sistem pencernaan tidak hanya berfungsi untuk mengolah makanan, tetapi juga berperan sebagai pusat komunikasi yang memengaruhi kesehatan saraf dan kemampuan berpikir. Jalur utama komunikasi ini adalah saraf vagus, yaitu saraf panjang yang menghubungkan otak dengan berbagai organ dalam tubuh termasuk usus. Interaksi antara mikrobiota usus, yaitu kumpulan bakteri yang hidup di saluran pencernaan, dan sistem saraf pusat dapat memengaruhi suasana hati, perilaku, bahkan risiko penyakit otak. Ketika keseimbangan mikrobiota terganggu, kondisi yang disebut *disbiosis* dapat memicu *neuro-inflamasi*, yaitu peradangan pada jaringan saraf yang berdampak pada fungsi otak. Sebaliknya, konsep *psikobiotik* menawarkan pendekatan untuk

memperbaiki atau memodifikasi mikrobiota agar dapat mendukung kesehatan mental dan fungsi kognitif.

Anatomi Poros Usus-Otak

Dalam pemahaman anatomi modern, hubungan antara sistem pencernaan dan sistem saraf pusat tidak lagi dianggap sebagai dua hal yang terpisah, melainkan sebagai satu kesatuan komunikasi dua arah yang disebut *gut-brain axis* atau poros usus-otak. Jalur utama yang memungkinkan pertukaran informasi cepat antara kedua organ penting ini adalah saraf vagus. Saraf vagus merupakan saraf kranial ke-10 dan saraf kranial yang terpanjang, berfungsi sebagai penghubung utama antara organ-organ di rongga perut dengan otak. Saraf ini tidak hanya membawa sinyal dari otak ke usus untuk mengatur proses pencernaan, yang disebut jalur eferen, tetapi juga mengirimkan sinyal sensorik dari kondisi di dalam usus kembali ke otak, yang disebut jalur aferen. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 80 % serat saraf vagus adalah serat sensorik yang bertugas melaporkan keadaan biokimia di usus kepada pusat pengendali di batang otak, khususnya ke bagian yang disebut *nucleus tractus solitarius* (Bonaz et al., 2018; Mörkl et al., 2023).

Mekanisme komunikasi antara usus dan otak ternyata tidak hanya bergantung pada saraf, tetapi juga melibatkan perantara kimiawi yang sangat penting. Dinding usus dilapisi oleh sel khusus yang disebut sel enterokromafin. Sel ini bekerja seperti sensor kimia yang mampu mendeteksi keberadaan nutrisi, racun, maupun hasil metabolisme bakteri. Ketika terstimulasi, sel enterokromafin menghasilkan dan melepaskan serotonin, yang juga dikenal sebagai *5-hydroxytryptamine* atau 5-HT. Serotonin adalah zat kimia yang berperan besar dalam mengatur suasana hati, nafsu makan, rasa sakit, serta pergerakan usus. Menariknya, sebagian besar serotonin dalam tubuh manusia justru diproduksi di usus, bukan di otak.

Serotonin yang dilepaskan kemudian mengaktifkan reseptor tertentu yang disebut reseptor 5-HT₃ pada ujung saraf vagus, sehingga sinyal listrik

dapat dikirim ke otak untuk mengatur berbagai fungsi tubuh. Selain jalur kimiawi ini, penelitian terbaru menemukan adanya struktur unik bernama *neuropods*. Neuropods adalah sel enteroendokrin yang memiliki perpanjangan menyerupai kaki panjang mirip sinapsis saraf, yang memungkinkan kontak langsung dengan saraf vagus. Keberadaan neuropods membuat usus mampu mengirimkan sinyal ke otak dalam hitungan milidetik, jauh lebih cepat dibandingkan sinyal hormonal yang harus beredar melalui darah (Hwang & Oh, 2025; Mörkl et al., 2023).

Selain berfungsi sebagai sensor, saraf vagus juga berperan penting dalam menjaga keseimbangan sistem imun melalui mekanisme yang dikenal sebagai jalur *antiinflamasi kolinerjik*. Mekanisme ini bekerja ketika otak mendeteksi adanya peradangan di bagian tubuh tertentu. Saraf vagus kemudian melepaskan zat kimia pengantar sinyal saraf yang disebut asetilkolin ke organ seperti limpa dan usus. Asetilkolin akan berikatan dengan reseptor pada sel imun yang disebut makrofag. Ikatan ini membuat makrofag menghentikan produksi zat pemicu peradangan, yang dikenal sebagai sitokin proinflamasi, misalnya *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α). Proses refleks saraf ini sangat penting karena mencegah peradangan berlebihan yang bisa merusak jaringan tubuh.

Dalam kondisi penyakit metabolik seperti obesitas dan diabetes tipe 2, yang sering digabungkan dengan istilah *diabesity*, aktivitas atau tonus saraf vagus sering mengalami gangguan sehingga mekanisme pengendalian peradangan ini tidak berjalan optimal. Penurunan aktivitas saraf vagus membuat mekanisme pengendalian peradangan tidak bekerja optimal. Akibatnya, tubuh lebih rentan mengalami peradangan yang berlebihan, dan hal ini berkontribusi pada munculnya resistensi insulin serta gangguan metabolisme glukosa. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa kesehatan anatomi dan fungsi saraf vagus sangat penting untuk menjaga *homeostasis*, yaitu keseimbangan fisiologis antara otak, metabolisme, dan sistem kekebalan tubuh (Bonaz et al., 2018; Longo et al., 2023).

Disbiosis Usus

Kesehatan otak ternyata sangat dipengaruhi oleh ekosistem mikroorganisme yang hidup di saluran pencernaan, yang secara keseluruhan disebut mikrobiota usus. Dalam keadaan normal, triliunan bakteri ini hidup berdampingan dengan tubuh manusia kita dan memberikan banyak manfaat. Namun, pola makan yang tidak sehat, stres, infeksi, atau penggunaan antibiotik dapat mengganggu keseimbangan tersebut dan menimbulkan kondisi yang disebut *disbiosis usus*. Disbiosis ditandai dengan berkurangnya jumlah bakteri baik dan meningkatnya pertumbuhan bakteri berbahaya. Dampaknya tidak hanya menimbulkan masalah pada pencernaan, tetapi juga dapat memicu gangguan di otak, terutama pada kasus stroke iskemik. Penelitian menunjukkan bahwa disbiosis dapat membuat dinding usus lebih mudah ditembus, kondisi yang dikenal sebagai *leaky gut* (peningkatan permeabilitas usus). Ketika hal ini terjadi, bakteri dan racun yang dihasilkannya, seperti lipopolisakarida (LPS), dapat masuk ke aliran darah dan memicu respons imun yang berlebihan (Xie et al., 2023; Durgan et al., 2019).

Salah satu jalur utama bagaimana ketidakseimbangan mikrobiota usus atau *disbiosis* dapat merusak otak adalah melalui aktivasi sel mast. Sel mast adalah bagian dari sistem imun yang tersebar di jaringan ikat, termasuk di usus dan otak. Sel ini berfungsi seperti “alarm” tubuh yang akan bereaksi ketika ada ancaman. Dalam kondisi *disbiosis* setelah stroke, bakteri dari usus dapat berpindah ke tempat yang tidak seharusnya. Perpindahan ini memicu sel mast untuk melepaskan isi granula yang mengandung zat peradangan, seperti triptase (enzim yang dapat merusak jaringan), histamin (zat yang memicu reaksi alergi dan peradangan), serta sitokin proinflamasi (molekul yang memperkuat sinyal peradangan). Zat-zat tersebut merusak protein *tight junction*, yaitu protein yang berfungsi sebagai perekat antar sel sehingga dinding usus dan sawar darah otak (*blood-brain barrier*) tetap rapat dan tidak bocor. Ketika perekat ini rusak, sawar darah otak menjadi longgar dan memungkinkan sel imun serta racun dari aliran darah masuk ke jaringan otak. Akibatnya, cedera iskemik semakin parah dan area

kerusakan sel saraf meluas. Proses ini menunjukkan adanya hubungan langsung antara kebocoran usus dan kebocoran otak, di mana peradangan yang bermula di saluran pencernaan dapat berakhir dengan kerusakan di jaringan otak (Wang et al., 2024).

Selain memengaruhi sistem imun, ketidakseimbangan mikrobiota usus atau *disbiosis* juga berdampak pada produksi zat penting bagi otak yang disebut asam lemak rantai pendek atau *Short-Chain Fatty Acids* (SCFAs). SCFAs, seperti butirat, asetat, dan propionat, biasanya dihasilkan oleh bakteri baik melalui proses fermentasi serat makanan. Zat ini berfungsi sebagai sumber energi bagi sel usus, membantu menjaga dinding usus tetap sehat, serta bertindak sebagai antiinflamasi alami. SCFAs juga menjadi nutrisi penting bagi sel mikroglia di otak, yaitu sel imun otak yang berperan membersihkan sisa sel mati dan menjaga lingkungan otak tetap stabil. Namun, pada kondisi *disbiosis*, produksi SCFAs menurun drastis. Akibatnya, mikroglia kehilangan fungsi protektifnya dan berubah menjadi lebih agresif, melepaskan zat beracun yang memperburuk peradangan saraf atau *neuroinflamasi* setelah stroke. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa ketika mikrobiota usus dari individu yang mengalami stroke ditransplantasikan ke individu sehat, hal itu cukup untuk memicu peradangan dan memperburuk fungsi otak. Temuan ini menegaskan bahwa komposisi bakteri usus memiliki peran langsung dalam proses kerusakan otak (Durgan et al., 2019; Xie et al., 2023).

Potensi Psikobiotik

Pemahaman yang semakin mendalam tentang peran mikrobiota usus dalam kesehatan otak telah melahirkan strategi terapi baru yang disebut *psikobiotik*. Istilah ini merujuk pada intervensi yang menargetkan mikrobiota usus dengan tujuan mendukung kesehatan mental dan fungsi kognitif. Bentuknya bisa berupa pemberian bakteri hidup yang bermanfaat (*probiotik*), asupan serat makanan yang menjadi sumber energi bagi bakteri baik (*prebiotik*), atau kombinasi keduanya. Gagasan ini sebenarnya sudah diprediksi lebih dari seratus tahun lalu oleh ilmuwan Elie Metchnikoff,

namun baru belakangan mekanisme biologisnya terungkap dengan jelas. Dalam konteks pemulihan setelah stroke maupun pencegahan demensia, modifikasi mikrobiota bertujuan mengembalikan keseimbangan ekosistem usus, menekan peradangan di seluruh tubuh, serta merangsang produksi metabolit pelindung saraf yang dapat membantu memperbaiki fungsi otak (Durgan et al., 2019; Tan et al., 2022).

Salah satu sasaran utama terapi *psikobiotik* adalah meningkatkan produksi asam lemak rantai pendek atau *Short-Chain Fatty Acids* (SCFAs). Zat ini, seperti butirat, asetat, dan propionat, dihasilkan oleh bakteri baik ketika mereka memfermentasi serat makanan. SCFAs berperan penting dalam menjaga kesehatan otak karena dapat memperkuat sawar darah otak (*blood-brain barrier*), yaitu lapisan pelindung yang mencegah zat berbahaya masuk ke jaringan otak. Selain itu, SCFAs membantu menekan aktivasi berlebihan sel mikroglia, yaitu sel imun otak yang jika terlalu aktif justru merusak jaringan saraf. SCFAs juga merangsang produksi *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), yaitu protein yang mendukung pertumbuhan dan perbaikan sel saraf sehingga meningkatkan plastisitas otak dan fungsi kognitif. Pada penelitian eksperimental tentang stroke, rekolonisasi usus dengan mikrobiota sehat atau yang berasal dari individu muda terbukti dapat mengurangi luas kerusakan otak (infark) serta mempercepat pemulihan fungsi motorik dan memori. Temuan ini menunjukkan bahwa memanipulasi isi usus bukan hanya bermanfaat bagi pencernaan, tetapi juga bisa menjadi cara efektif untuk meremajakan otak dan melindunginya dari dampak jangka panjang iskemia (Durgan et al., 2019).

Selain intervensi berbasis diet dan bakteri, stimulasi saraf vagus atau *Vagus Nerve Stimulation* (VNS) juga mulai dikembangkan sebagai metode bioelektronik yang menjanjikan untuk memodulasi poros usus-otak. VNS dilakukan dengan memberikan impuls listrik ringan pada saraf vagus, sehingga jalur antiinflamasi kolinerjik dapat diaktifkan. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa teknik ini mampu menstabilkan sel mast, yaitu sel imun yang berperan dalam memicu peradangan, baik di usus maupun di otak. Dengan begitu, pelepasan zat peradangan yang dapat merusak

sawar darah otak (*blood-brain barrier*) dapat dicegah. Efeknya adalah peradangan yang berasal dari usus dapat diredam sehingga jaringan otak lebih terlindungi dari kerusakan sekunder setelah stroke. Selain itu, VNS juga terbukti meningkatkan kadar serotonin dan norepinefrin di otak, dua zat kimia pengatur suasana hati yang berperan penting dalam pemulihan psikologis, termasuk mengurangi depresi *pascastroke*. Kombinasi antara terapi *psikobiotik* yang berbasis nutrisi dengan modulasi saraf melalui VNS menawarkan pendekatan yang lebih menyeluruh untuk mengatasi gangguan kognitif dan mental, bukan dengan menargetkan otak secara langsung, melainkan dengan memulihkan keseimbangan biologis di dalam sistem pencernaan (Wang et al., 2024; Tan et al., 2022).



BAB XI

FUTURE DIRECTIONS

Bab ini menguraikan arah masa depan dalam penanganan stroke dan risiko demensia, dengan menyoroti perkembangan terapi yang semakin berorientasi pada pendekatan personal dan teknologi. Terapi berbasis gen dan molekuler, potensi sel punca serta strategi neuroproteksi, hingga konsep *precision medicine* menjadi fokus utama dalam upaya meningkatkan efektivitas pengobatan. Selain itu, pemanfaatan teknologi digital untuk rehabilitasi *pascastroke* membuka peluang baru dalam mendukung pemulihan fungsi kognitif dan kualitas hidup pasien.

Terapi Berbasis Gen dan Molekuler

Keterbatasan utama dalam pengobatan stroke saat ini adalah singkatnya waktu yang tersedia untuk menyelamatkan jaringan otak yang rusak.

Sebagian besar terapi berfokus pada membuka kembali pembuluh darah yang tersumbat, tetapi langkah ini sering tidak cukup untuk memperbaiki jaringan saraf yang sudah mengalami kerusakan. Dalam konteks ini, *gene therapy* (terapi gen) muncul sebagai pendekatan baru yang menjanjikan. Tujuannya bukan hanya melindungi sel saraf agar tidak mati, tetapi juga mendorong perbaikan dan regenerasi jaringan otak setelah stroke. Prinsip dasar *gene therapy* adalah memasukkan materi genetik terapeutik ke dalam sel otak untuk mengubah cara sel tersebut menghasilkan protein tertentu. Dengan cara ini, jalur molekuler yang mengatur kelangsungan hidup sel (*apoptosis*), pembentukan pembuluh darah baru (*angiogenesis*), dan pembentukan sel saraf baru (*neurogenesis*) dapat dimodulasi sehingga otak memiliki peluang lebih besar untuk pulih (Aderinto et al., 2025; Craig & Housley, 2016).

Mekanisme penghantaran materi genetik ke dalam otak membutuhkan “kendaraan” khusus yang disebut *vector*. *Vector* adalah alat pembawa gen terapeutik agar bisa masuk ke dalam sel target. Jenis yang paling banyak digunakan adalah virus yang sudah direkayasa secara genetik sehingga aman, misalnya *Adeno-Associated Virus* (AAV) dan *Lentivirus*. Virus ini dipilih karena mampu menembus sel saraf dengan efisien dan mentransfer gen tanpa menimbulkan penyakit. Selain menggunakan virus, para peneliti juga mengembangkan metode non-viral, seperti pemakaian *nanopartikel* (partikel berukuran sangat kecil) dan *liposom* (gelembung lemak buatan). Metode ini bertujuan untuk mengurangi risiko reaksi imun tubuh terhadap terapi.

Setelah materi genetik berhasil masuk ke dalam sel otak, sel tersebut akan diarahkan untuk memproduksi protein pelindung saraf atau *neuroprotective proteins*, serta faktor pertumbuhan saraf (*neurotrophic factors*). Faktor pertumbuhan seperti *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) dan *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) telah terbukti dalam penelitian praklinis mampu mencegah kematian sel saraf di area penumbra (wilayah otak yang masih bisa diselamatkan setelah

stroke) dan meningkatkan pemulihan fungsi motorik (Craig & Housley, 2016; Aderinto et al., 2025).

Salah satu perkembangan terbaru dalam terapi gen untuk stroke adalah penggunaan kombinasi beberapa gen sekaligus. Pendekatan ini muncul karena kerusakan otak akibat stroke melibatkan banyak mekanisme yang saling terkait, sehingga menargetkan hanya satu jalur molekuler sering kali tidak cukup efektif. Dalam sebuah penelitian, para ilmuwan mencoba strategi yang disebut *triple-gene therapy*. Tiga gen yang digunakan memiliki fungsi berbeda namun saling melengkapi. Gen *VEGF* berperan merangsang pembentukan pembuluh darah baru sehingga aliran oksigen ke otak lebih baik. Gen *GDNF* berfungsi melindungi sel saraf dari kematian, sementara gen *NCAM* membantu membentuk koneksi baru antar sel saraf.

Dengan bekerja bersama, ketiga gen ini menciptakan efek sinergis: suplai oksigen meningkat, neuron lebih terlindungi, dan jaringan otak mampu membangun kembali hubungan antar sel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi ini memberikan perlindungan jaringan yang lebih kuat dan pemulihan fungsi yang lebih baik dibandingkan terapi gen tunggal. Temuan tersebut menegaskan bahwa strategi masa depan dalam terapi stroke kemungkinan besar harus bersifat multifaktorial, yaitu menargetkan beberapa jalur biologis sekaligus agar hasilnya lebih optimal (Sokolov et al., 2018).

Selain menambahkan gen baru, teknologi penyuntingan gen mutakhir seperti *CRISPR-Cas9* juga membuka peluang besar untuk memperbaiki atau menonaktifkan gen yang merugikan dengan tingkat presisi yang sangat tinggi. Dengan teknologi ini, para ilmuwan dapat mengubah ekspresi gen yang memicu peradangan berlebihan atau kematian sel setelah stroke, sehingga otak memiliki kesempatan lebih baik untuk pulih. Namun, meskipun potensinya sangat menjanjikan, ada tantangan besar yang masih harus diatasi. Salah satunya adalah bagaimana cara menghantarkan terapi ini melewati sawar darah otak (*blood-brain barrier*) dengan aman dan efektif pada manusia. Sawar ini berfungsi sebagai pelindung alami otak, sehingga membuat pengiriman terapi gen menjadi lebih sulit. Selain itu,

transisi dari penelitian di laboratorium menuju uji klinis pada manusia masih membutuhkan validasi keamanan jangka panjang. Hal ini penting untuk memastikan bahwa manipulasi genetik tidak menimbulkan efek samping yang berbahaya, seperti pertumbuhan tumor atau reaksi imun yang merugikan (Aderinto et al., 2025).

Sel Punca (*Stem Cell*) dan Neuroproteksi

Selama bertahun-tahun, dunia kedokteran terikat pada pandangan lama bahwa sistem saraf pusat bersifat permanen, sehingga neuron atau sel saraf yang mati tidak dapat digantikan. Keyakinan ini membuat pilihan terapi stroke sangat terbatas, dengan fokus utama hanya pada fase awal untuk membuka kembali pembuluh darah yang tersumbat melalui trombolisis, agar jaringan otak yang masih hidup bisa diselamatkan. Namun, kemajuan pesat dalam ilmu saraf (*neuroscience*) telah mematahkan anggapan tersebut. Penelitian modern menunjukkan bahwa otak memiliki kemampuan lebih besar dari yang diperkirakan sebelumnya, termasuk potensi regenerasi dan pembentukan koneksi baru antar sel saraf. Temuan ini membuka peluang bagi strategi terapi yang tidak hanya berorientasi pada penyelamatan jaringan di fase akut, tetapi juga pada pemulihan dan perbaikan fungsi otak jangka panjang.

Bukti ilmiah terbaru menunjukkan bahwa otak orang dewasa sebenarnya memiliki kemampuan alami untuk memperbaiki diri, melalui proses yang disebut *neuroregeneration* dan *neuroplasticity*. Artinya, otak tidak sepenuhnya statis seperti yang dulu diyakini, melainkan terus beradaptasi dan membentuk ulang jaringan sepanjang hidup. Temuan ini menjadi dasar lahirnya konsep *neurorestoration*, yaitu strategi pengobatan yang bertujuan memperbaiki struktur dan fungsi otak yang rusak. Konsep *neurorestoration* berdiri di atas tiga pilar utama. Pertama, *neurogenesis*, yaitu pembentukan neuron baru yang dapat menggantikan sel saraf yang hilang. Kedua, *angiogenesis*, yaitu pembentukan pembuluh darah baru untuk memastikan suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan otak tetap optimal. Ketiga, *synaptogenesis*, yaitu pembentukan koneksi baru antar neuron yang memungkinkan

otak membangun kembali jalur komunikasi yang rusak. Ketiga proses ini bekerja bersama-sama untuk mendukung pemulihan fungsi otak setelah stroke atau cedera neurologis, dan menjadi arah penting bagi pengembangan terapi masa depan (Widjaja et al.2015).

Dalam kerangka *neurorestoration*, terapi berbasis sel punca atau *stem cell therapy* menempati posisi penting sebagai salah satu harapan baru. Sel punca memiliki kemampuan unik untuk memperbaiki diri sekaligus berubah menjadi berbagai jenis sel spesifik, termasuk sel saraf. Pada awalnya, mekanisme kerja sel punca dipahami terutama melalui konsep *cell replacement* (pengganti sel), yaitu sel yang ditanamkan akan berubah menjadi neuron baru dan berintegrasi ke dalam jaringan otak pasien untuk menggantikan sel yang rusak. Namun, penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa mekanisme yang lebih dominan bukan sekadar penggantian sel, melainkan efek *paracrine* atau *bystander effect*. Dalam mekanisme ini, sel punca melepaskan berbagai molekul bioaktif seperti faktor pertumbuhan, sitokin, dan vesikel ekstraseluler. Molekul-molekul ini berfungsi menekan peradangan, melindungi neuron yang masih hidup, serta merangsang pembentukan pembuluh darah dan koneksi sinapsis baru. Dengan kata lain, sel punca lebih berperan dalam menciptakan kondisi biologis yang mendukung otak untuk memperbaiki dirinya sendiri, bukan hanya sebagai pengganti sel yang hilang.

Dalam mekanisme ini, sel punca yang ditransplantasikan berfungsi sebagai penghasil zat-zat penting yang membantu proses pemulihan otak. Sel punca melepaskan faktor pertumbuhan dan molekul sinyal yang dapat merangsang sel induk alami di otak pasien untuk aktif kembali, mendorong terbentuknya pembuluh darah baru agar suplai oksigen lebih baik, serta menenangkan sistem imun sehingga peradangan otak yang merusak bisa dikurangi. Dengan cara ini, sel punca tidak hanya mengganti sel yang rusak, tetapi juga mendukung kondisi biologis otak agar lebih siap memperbaiki dirinya sendiri (Lindvall & Kokaia, 2011; Marei et al., 2018).

Berbagai jenis sel punca saat ini sedang diteliti secara intensif untuk terapi stroke. Ada *Neural Stem Cells* yang secara khusus berhubungan

dengan jaringan otak, dan ada juga *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) yang bisa diambil dari sumsum tulang, jaringan lemak, atau tali pusar. MSC menjadi perhatian besar karena relatif mudah diperoleh dari tubuh pasien sendiri (*autologous*), sehingga risiko penolakan oleh sistem imun lebih kecil dan tidak menimbulkan masalah etika seperti penggunaan sel punca embrionik. Penelitian pada hewan coba menunjukkan hasil yang konsisten: transplantasi sel punca dapat membantu pemulihan fungsi motorik dan sensorik setelah stroke, bahkan jika diberikan beberapa hari atau minggu setelah serangan. Selain itu, pendekatan *neuroprotection* juga terus dikembangkan. Tujuannya adalah memblokir jalur kematian sel di fase awal stroke, sehingga kerusakan jaringan bisa ditekan seminimal mungkin. Ke depan, integrasi antara strategi *neuroprotection* untuk mencegah kerusakan dan *neurorestoration* berbasis sel punca untuk membangun kembali jaringan yang hilang diproyeksikan menjadi standar terapi stroke yang lebih komprehensif (Marei et al., 2018; Widjaja et al.).

Precision Medicine

Selama ini, pengobatan stroke konvensional cenderung menggunakan pendekatan “satu resep untuk semua” atau *one-size-fits-all*. Artinya, keputusan klinis biasanya didasarkan pada hasil rata-rata dari uji klinis dengan populasi besar, tanpa banyak mempertimbangkan perbedaan individu. Paradigma ini kini mulai bergeser menuju *Precision Medicine* atau pengobatan presisi. Pendekatan presisi berusaha menyesuaikan pencegahan dan pengobatan dengan karakteristik unik setiap pasien, termasuk faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Dalam konteks stroke, tujuannya adalah memberikan perawatan yang paling tepat bagi pasien tertentu, sesuai dengan kondisi biologis dan riwayat hidupnya, serta dilakukan pada waktu yang paling optimal. Dengan cara ini, pengobatan tidak lagi bersifat umum, melainkan lebih personal, sehingga diharapkan hasil pemulihan bisa lebih baik dan risiko efek samping lebih rendah.

Tantangan terbesar dalam penanganan stroke adalah sifat penyakit ini yang sangat beragam. Dua pasien bisa saja menunjukkan gejala klinis yang

sama, tetapi mekanisme penyakit yang mendasarinya di tingkat molekuler bisa sangat berbeda. Karena itu, terapi standar sering kali tidak memberikan hasil yang optimal untuk semua orang. Pendekatan *precision medicine* berusaha membongkar kompleksitas ini dengan menggunakan data biologis yang lebih mendalam. Melalui analisis detail, para peneliti dapat mendefinisikan subtipe stroke yang lebih spesifik, yang disebut *endotypes*. Dengan mengenali *endotypes* ini, target terapi dapat diarahkan secara lebih akurat sesuai mekanisme penyakit yang terjadi pada masing-masing pasien, sehingga pengobatan menjadi lebih tepat sasaran (Hinman et al., 2017).

Salah satu pilar utama dalam pengobatan presisi adalah *pharmacogenomics*, yaitu ilmu yang mempelajari bagaimana variasi genetik seseorang memengaruhi respons mereka terhadap obat. Contoh yang paling jelas dalam pencegahan stroke adalah penggunaan obat antiplatelet *clopidogrel*. Obat ini bekerja dengan cara mengencerkan darah, tetapi sebelum aktif, ia harus diubah oleh enzim hati yang disebut *CYP2C19*. Masalahnya, tidak semua orang memiliki gen *CYP2C19* yang berfungsi dengan baik. Pada sebagian individu, variasi genetik tertentu membuat enzim ini kurang efektif. Akibatnya, obat *clopidogrel* tidak bisa diaktifkan dengan optimal, sehingga pasien tetap berisiko tinggi mengalami stroke berulang meskipun sudah mengonsumsi obat tersebut.

Melalui tes genetik, dokter kini dapat mengenali pasien yang tidak merespons baik terhadap *clopidogrel* dan kemudian meresepkan obat alternatif yang lebih efektif. Perkembangan lain yang sangat penting adalah studi asosiasi seluruh genom atau *Genome-Wide Association Studies* (GWAS). Dari penelitian ini lahirlah konsep *Polygenic Risk Scores* (PRS), yaitu skor yang dihitung dengan menggabungkan efek jutaan variasi genetik kecil. PRS memungkinkan prediksi risiko seseorang mengalami stroke di masa depan dengan lebih akurat. Individu yang memiliki skor risiko tinggi dapat diidentifikasi lebih dini, sehingga intervensi pencegahan seperti perubahan gaya hidup atau pengawasan medis lebih ketat bisa dilakukan sebelum penyakit muncul. Dengan cara ini, pengobatan presisi tidak hanya

berfokus pada terapi, tetapi juga pada pencegahan yang disesuaikan dengan kerentanan genetik masing-masing orang (Debette & Paré, 2024).

Selain faktor genetika, revolusi pengobatan presisi juga digerakkan oleh integrasi *big data* dan kecerdasan buatan (*Artificial Intelligence* atau AI). Pendekatan tradisional dalam memprediksi pemulihan stroke sering kali kurang akurat karena hanya mengandalkan variabel klinis yang terbatas. Sebaliknya, algoritma *machine learning* mampu memproses ribuan variabel sekaligus, termasuk data pencitraan otak beresolusi tinggi (*neuroimaging*), data klinis, dan data demografis. Dengan kemampuan ini, AI dapat menghasilkan prediksi yang lebih personal untuk setiap pasien, sebuah konsep yang dikenal sebagai *single-patient prediction*. Artinya, bukan lagi sekadar memperkirakan hasil berdasarkan rata-rata populasi, melainkan memberikan gambaran yang lebih spesifik tentang kemungkinan pemulihan seorang individu. Pendekatan ini membuka jalan bagi perawatan yang lebih tepat sasaran dan sesuai dengan kondisi unik setiap pasien. Model kecerdasan buatan kini mampu menganalisis pola kerusakan otak dari hasil MRI untuk memprediksi berbagai aspek pemulihan pasien stroke. Misalnya, AI dapat memperkirakan potensi pemulihan fungsi motorik, menilai kemungkinan keberhasilan terapi wicara, atau mengidentifikasi risiko efek samping pengobatan dengan tingkat akurasi yang jauh lebih tinggi dibandingkan metode statistik konvensional. Ketika profil genetik, data molekuler, dan analisis komputasi canggih digabungkan, pendekatan kedokteran presisi menjanjikan masa depan di mana setiap aspek penanganan stroke dirancang khusus sesuai kebutuhan biologis unik tiap pasien. Dengan demikian, pengobatan tidak lagi bersifat umum, melainkan benar-benar personal dan tepat sasaran (Bonkhoff & Grefkes, 2022; Hinman et al., 2017).

Pemanfaatan Teknologi Pascastroke

Perawatan setelah stroke kini memasuki babak baru dengan hadirnya terapi digital, yang dikenal sebagai *Digital Therapeutics* (DTx). Berbeda dari aplikasi kesehatan atau kebugaran yang banyak beredar di masyarakat, terapi digital merupakan bentuk intervensi medis yang berbasis perangkat

lunak khusus. Perangkat lunak ini dirancang dengan standar tinggi dan telah melalui uji klinis yang ketat, sehingga terbukti secara ilmiah mampu membantu mengelola atau mengobati penyakit tertentu. Dalam bidang rehabilitasi saraf, terapi digital berfungsi sebagai pendamping, bukan pengganti dokter atau terapis. Artinya, teknologi ini digunakan untuk melengkapi terapi konvensional, sehingga hasil pemulihan pasien dapat lebih optimal, terutama setelah mereka kembali ke rumah. Dengan cara ini, pasien tetap mendapatkan dukungan berkelanjutan dalam proses pemulihan fungsi otak dan kemampuan sehari-hari (Abbadessa et al., 2021; Choi et al., 2019).

Bagi orang yang pernah mengalami stroke, tantangan terbesar dalam pemulihan jangka panjang biasanya terletak pada masalah akses terhadap layanan rehabilitasi. Latihan tatap muka di rumah sakit sering membutuhkan biaya besar, perjalanan yang melelahkan, serta waktu sesi yang terbatas. Akibatnya, banyak pasien tidak memperoleh latihan fisik maupun mental dalam jumlah yang cukup. Pemanfaatan terapi digital bagi pasien stroke mencakup latihan untuk memulihkan berbagai fungsi tubuh yang terganggu akibat stroke. Pada kemampuan penglihatan, misalnya, terdapat perangkat lunak khusus yang membantu melatih kembali lapang pandang pasien. Kondisi yang sering muncul adalah hemianopia, yaitu hilangnya sebagian bidang penglihatan sehingga pasien hanya bisa melihat dari sisi tertentu. Melalui stimulasi visual yang ditampilkan di layar, pasien dilatih agar otak terbiasa merespons dan memperluas kembali kemampuan melihat.

Pada fungsi motorik atau pergerakan, terapi digital biasanya dipadukan dengan permainan interaktif dan teknologi *Virtual Reality* (realitas virtual). Pasien diajak melakukan simulasi aktivitas fisik, seperti meraih benda di dunia maya. Latihan ini secara langsung melatih koordinasi otot, mempercepat reaksi tubuh, serta membantu menjaga keseimbangan gerakan di kehidupan nyata. Dengan cara tersebut, pemulihan tidak hanya terasa lebih menarik, tetapi juga lebih efektif (Choi et al., 2019; Abbadessa et al., 2021). Terapi digital hadir untuk menjembatani kesenjangan ini. Dengan

memanfaatkan telepon pintar, tablet, atau perangkat berbasis *Virtual Reality* (realitas virtual), program rehabilitasi dapat dibawa langsung ke rumah pasien. Keunggulan utama teknologi ini adalah kemampuannya menyediakan latihan yang berkesinambungan dan intensif. Latihan dengan intensitas tinggi sangat penting karena dapat merangsang *neuroplastisitas*, yaitu kemampuan otak untuk beradaptasi dengan cara membentuk jaringan saraf baru. Jaringan baru ini berfungsi menggantikan bagian otak yang rusak akibat stroke, sehingga pasien berpeluang mendapatkan kembali sebagian fungsi yang hilang (Choi et al., 2019).

Kemajuan besar juga terlihat dalam penanganan *afasia*, yaitu kondisi ketika seseorang kehilangan kemampuan berbahasa dan berkomunikasi akibat kerusakan pada otak. Salah satu penelitian menggunakan uji klinis acak untuk menilai efektivitas terapi digital melalui aplikasi yang dijalankan di komputer tablet. Aplikasi ini menyediakan berbagai latihan, mulai dari melatih daya ingat, pemahaman bahasa, hingga fungsi eksekutif (fungsi otak yang mengatur kemampuan merencanakan, mengorganisasi, dan mengambil keputusan). Tingkat kesulitan latihan dapat menyesuaikan secara otomatis dengan respons pasien, sehingga setiap orang mendapatkan tantangan sesuai kemampuan mereka saat itu. Fleksibilitas ini memungkinkan pasien berlatih setiap hari secara mandiri di rumah, tanpa harus menunggu jadwal terapi wicara di rumah sakit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien afasia yang menggunakan aplikasi terapi digital secara konsisten mengalami peningkatan nyata dalam kemampuan berkomunikasi, dibandingkan dengan kelompok pasien yang tidak menggunakan aplikasi tersebut (Braley et al., 2021).

Walaupun terapi digital menawarkan potensi besar dalam dunia medis, penerapannya sebagai bagian dari praktik standar masih menghadapi sejumlah tantangan. Agar perangkat lunak ini dapat diresepkan oleh dokter layaknya obat, diperlukan proses validasi resmi dari otoritas kesehatan. Validasi ini mencakup pengujian keamanan dan efektivitas, sehingga penggunaan aplikasi benar-benar terbukti mampu memberikan perbaikan fungsi saraf yang dapat diukur. Langkah ini penting untuk

melindungi pasien dari aplikasi yang mengklaim sebagai terapi medis tetapi tidak memiliki dasar ilmiah yang kuat. Dengan adanya regulasi dan pengawasan ketat, terapi digital dapat berkembang menjadi bagian yang sah dan terpercaya dalam mendukung pemulihan pasien stroke (Choi et al., 2019; Abbadessa et al., 2021).

Daftar Pustaka

- Abbadessa, G., Brigo, F., Clerico, M., De Mercanti, S., Trojsi, F., Tedeschi, G., ... & Lavorgna, L. (2021). Digital therapeutics in neurology. *Journal of Neurology*, 269, 1209–1224. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10608-4>
- Abbott, A. L., Silvestrini, M., Topakian, R., Golledge, J., Brunser, A. M., de Borst, G. J., ... Wardlaw, J. M. (2017). Optimizing the definitions of stroke, transient ischemic attack, and infarction for research and application in clinical practice. *Frontiers in Neurology*, 8, 537. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00537>
- Aderinto, N., Abraham, I. C., Ukoaka, B. M., Moradeyo, A., Udam, N. G., Aboje, J. E., ... & Kokori, E. (2025). Emerging role of gene therapy in stroke recovery. *Brain Network Disorders*, 1, 100010. <https://doi.org/10.1016/j.bnd.2025.03.002>
- Adeoye, O., Nyström, K. V., Yavagal, D. R., Luciano, J., Nogueira, R. G., Zorowitz, R. D., ... & Jauch, E. C. (2019). Recommendations for the establishment of stroke systems of care: A 2019 update. *Stroke*, 50(7), e187–e210. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000173>



- Affandi, I. G., Gunadharma, S., & Ong, A. (2020). Faktor yang memengaruhi kejadian epilepsi pascastroke di RSUP Dr. Hasan Sadikin. *Neurona*, 37(2), 107–114. <https://doi.org/10.52386/neurona.v37i2.112>
- Aiyagari, V., & Gorelick, P. B. (2009). Management of blood pressure for acute and recurrent stroke. *Stroke*, 40(6), 2251–2256. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.531574>
- Ali, I., & Bhatti, R. (2025). Effectiveness of physiotherapy in post-stroke rehabilitation. *Journal of Pharma and Biomedics*, 3(2), 141–151.
- American Stroke Association. (2021). *Stroke and pseudobulbar affect*. American Heart Association. <https://www.stroke.org/en/about-stroke/effects-of-stroke/emotional-effects-of-stroke/pseudobulbar-affect>
- Auriat, A. M., Neva, J. L., Peters, S., Ferris, J. K., & Boyd, L. A. (2015). A review of transcranial magnetic stimulation and multimodal neuroimaging to characterize post-stroke neuroplasticity. *Frontiers in Neurology*, 6, 226. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00226>
- Beez, T., Munoz-Bendix, C., Steiger, H.-J., & Beseoglu, K. (2019). Decompressive craniectomy for acute ischemic stroke. *Critical Care*, 23(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2490-x>
- Benusa, S. D., George, N. M., & Dupree, J. L. (2020). Microglial heterogeneity: Distinct cell types or differential functional adaptation? *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, 7, 248–263. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-8659.2020.03>
- Bernhardt, J., English, C., Johnson, L., & Cumming, T. B. (2015). Early mobilization after stroke: Early adoption but limited evidence. *Stroke*, 46(4), 1141–1146. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007434>
- Biesbroek, J. M., & Biessels, G. J. (2023). Diagnosing vascular cognitive impairment: Current challenges and future

perspectives. *International Journal of Stroke*, 18(1), 36–43. <https://doi.org/10.1177/17474930211073387>

- Binning, L., Basquill, C., Tvrda, L., & Quinn, T. (2025). Epidemiology and outcomes associated with cognitive frailty and reserve in a stroke population: Systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases*, 54(4), 536–547. <https://doi.org/10.1159/000541670>
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
- Bonkhoff, A. K., & Grefkes, C. (2022). Precision medicine in stroke: Towards personalized outcome predictions using artificial intelligence. *Brain*, 145(2), 457–475. <https://doi.org/10.1093/brain/awab439>
- Booth, J., Connelly, L., Lawrence, M., Chalmers, C., Joice, S., Becker, C., & Dougall, N. (2015). Evidence of perceived psychosocial stress as a risk factor for stroke in adults: A meta-analysis. *BMC Neurology*, 15(1), 233. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0456-4>
- Braley, M., Pierce, J. S., Saxena, S., De Oliveira, E., Taraboanta, L., Anantha, V., ... & Kiran, S. (2021). A virtual, randomized, control trial of a digital therapeutic for speech, language, and cognitive intervention in post-stroke persons with aphasia. *Frontiers in Neurology*, 12, 626780. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.626780>
- Brinjikji, W., Mereuta, O. M., Dai, D., Kallmes, D. F., Savastano, L., Liu, Y., ... & Kadirvel, R. (2021). Mechanisms of fibrinolysis resistance and potential targets for thrombolysis in acute ischaemic stroke: Lessons from retrieved stroke emboli. *Stroke and Vascular Neurology*, 6(4), e001032. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001032>
- Cavallini, A., Miceli, G., Marcheselli, S., & Quaglini, S. (2003). Role of monitoring in management of acute ischemic stroke patients. *Stroke*, 34(11), 2637–2641. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000094423.34841.BB>

- Chandra, I., Ketaren, R. J., & Pardede, I. M. (2019). *Patent foramen ovale pada stroke kriptogenik: Sebuah laporan kasus*. Siloam Hospitals Lippo Village.
- Chen, X., Zhao, X., Xu, F., Guo, M., Yang, Y., Zhong, L., ... & Liu, X. (2022). A systematic review and meta-analysis comparing FAST and BEFAST in acute stroke patients. *Frontiers in Neurology*, *12*, 765069. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.765069>
- Chen, Y., Shen, F., Liu, J., & Yang, G. Y. (2017). Arterial stiffness and stroke: De-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke and Vascular Neurology*, *2*, e000045. <https://doi.org/10.1136/svn-2016-000045>
- Cherian, L., Wang, Y., Fakuda, K., Leurgans, S., Aggarwal, N., & Morris, M. (2019). Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet slows cognitive decline after stroke. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *6*(4), 267–273. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.28>
- Choi, M. J., Kim, H., Nah, H. W., & Kang, D. W. (2019). Digital therapeutics: Emerging new therapy for neurologic deficits after stroke. *Journal of Stroke*, *21*(3), 242–258. <https://doi.org/10.5853/jos.2019.01963>
- Choi, S. E., Sagris, D., Hill, A., Lip, G. Y., & Abdul-Rahim, A. H. (2023). Atrial fibrillation and stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *21*(1), 35–56. <https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2160319>
- Ciccone, A., Celani, M. G., Chiaramonte, R., Rossi, C., & Righetti, E. (2013). Continuous versus intermittent physiological monitoring for acute stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2013*(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008444.pub2>
- Craig, A. J., & Housley, G. D. (2016). Evaluation of gene therapy as an intervention strategy to treat brain injury from stroke. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *9*, 34. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00034>

- Crayton, E., Fahey, M., Ashworth, M., Besser, S. J., Weinman, J., & Wright, A. J. (2017). Psychological determinants of medication adherence in stroke survivors: A systematic review of observational studies. *Annals of Behavioral Medicine*, 51(6), 833–845. <https://doi.org/10.1007/s12160-017-9906-0>
- Debette, S., & Paré, G. (2024). Stroke genetics, genomics, and precision medicine. *Stroke*, 55(2), 331–341. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044212>
- del Zoppo, G. J. (2010). The neurovascular unit in the setting of stroke. *Journal of Internal Medicine*, 267(2), 156–171. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02199.x>
- Demaerschalk, B. M., Kleindorfer, D. O., Adeoye, O. M., Demchuk, A. M., Fugate, J. E., Grotta, J. C., ... & Smith, E. E. (2016). Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 47(2), 581–641. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000086>
- Denno, P., Zhao, S., Husain, M., & Hampshire, A. (2025). Defining brain fog across medical conditions. *Trends in Neurosciences*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2025.01.003>
- Desmond, D. W., Moroney, J. T., Lynch, T., Chan, S., Chin, S. S., & Mohr, J. P. (1999). The natural history of CADASIL: A pooled analysis of previously published cases. *Stroke*, 30(6), 1230–1233. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.6.1230>
- Dharmakulaseelan, L., & Boulos, M. I. (2024). Sleep apnea and stroke: A narrative review. *CHEST*, 165(1), 211–221. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.04.028>
- Dina, N. A., Sharmin, S., Kamal, T., & Sarker, S. (2022). Impact of constraint-induced movement therapy (CIMT) on upper limb motor functions of post stroke survivors. *Journal of Orthopaedics*

- and *Sports Medicine*, 5(1), 62–69. <https://doi.org/10.26502/josm.511500080>
- Dlamini, M. (2023). Cerebral physiology. *South African Journal of Anaesthesia and Analgesia*, 29(5 Suppl 1), S34–S41. <https://doi.org/10.36303/SAJAA.3038>
- Dorsch, S., & Elkins, M. R. (2020). Repetitions and dose in stroke rehabilitation. *Journal of Physiotherapy*, 66(4), 211–212. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.04.001>
- Douven, E., Köhler, S., Rodriguez, M. M. F., Staals, J., Verhey, F. R. J., & Aalten, P. (2017). Imaging markers of post-stroke depression and apathy: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 27(3), 202–219. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9356-2>
- Dromerick, A. W., Geed, S., Barth, J., Brady, K., Giannetti, M. L., Mitchell, A., ... & Edwards, D. F. (2021). Critical Period After Stroke Study (CPASS): A phase II clinical trial testing an optimal time for motor recovery after stroke in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(39), e2026676118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2026676118>
- Durgan, D. J., Lee, J., McCullough, L. D., & Bryan, R. M., Jr. (2019). Examining the role of the microbiota-gut-brain axis in stroke. *Stroke*, 50(9), 2270–2277. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025140>
- Familah, A., Arifin, A. F., Muchsin, A. H., Rachman, M. E., & Dahliah. (2024). Karakteristik penderita stroke iskemik dan stroke hemoragik. *Fakumi Medical Journal*, 4(6).
- Faraco, G., & Iadecola, C. (2013). Hypertension: A harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*, 62(5), 810–817. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01063>
- Feigin, V. L. (2005). Stroke epidemiology in the developing world. *The Lancet*, 365(9478), 2160–2161.

- Filley, C. M. (2022). White matter dementia then... and now. *Frontiers in Neurology*, 13, 1043583. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1043583>
- Fisher, C. M. (1982). Pure sensory stroke and allied conditions. *Stroke*, 13(4), 434–447. <https://doi.org/10.1161/01.str.13.4.434>
- Flamand, M. N., Tegowski, M., & Meyer, K. D. (2023). The proteins of mRNA modification: Writers, readers, and erasers. *Annual Review of Biochemistry*, 92, 145–173. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-052521-035330>
- Ganti, L., Mirajkar, A., Banerjee, P., Stead, T., Hanna, A., Tsau, J., ... & Garg, A. (2023). Impact of emergency department arrival time on door-to-needle time in patients with acute stroke. *Frontiers in Neurology*, 14, 1126472. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1126472>
- Gorelick, P. B. (2004). Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*, 35(Suppl 1), 2620–2622. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000143318.70292.47>
- Grønberg, N. V., Johansen, F. F., Kristiansen, U., & Hasseldam, H. (2013). Leukocyte infiltration in experimental stroke. *Journal of Neuroinflammation*, 10, 115. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-115>
- Haiga, Y., Yulson, & Chaniago, R. S. (2024). Demensia. *Scientific Journal*, 3(5), 283–291.
- Haller, S., Jäger, H. R., Vernooij, M. W., & Barkhof, F. (2023). Neuroimaging in dementia: More than typical Alzheimer disease. *Radiology*, 307(5), e223234. <https://doi.org/10.1148/radiol.230173>
- Hama, S., Yamashita, H., Yamawaki, S., & Kurisu, K. (2011). Post-stroke depression and apathy: Interactions between functional recovery, lesion location, and emotional response. *Psychogeriatrics*, 11(2), 68–76. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8301.2011.00358.x>
- Heiss, W.-D., & Zaro Weber, O. (2017). Validation of MRI determination of the penumbra by PET measurements in ischemic stroke. *Journal*

- of *Nuclear Medicine*, 58(12), 1871–1877. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.185975>
- Hidayat, A., Liswati, E., Sari, N., & Kurniawati, D. (2021). Stroke ischemic: Understanding the pathophysiology, preventive diagnosis, treatment, & future perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7609. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
- Hill, L., & Gwinnutt, C. (2007). Cerebral physiology part 1 - cerebral blood flow and pressure. *Anaesthesia Tutorial of the Week*, 69. World Federation of Societies of Anaesthesiologists.
- Hinman, J. D., Rost, N. S., Leung, T. W., Montaner, J., Muir, K. W., Brown, S., ... & Liebeskind, D. S. (2017). Principles of precision medicine in stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88(1), 54–61. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314587>
- Hwang, Y. K., & Oh, J. S. (2025). Interaction of the vagus nerve and serotonin in the gut-brain axis. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1160. <https://doi.org/10.3390/ijms26031160>
- Inoue, Y., Shue, F., Bu, G., & Kanekiyo, T. (2023). Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 18, 46. <https://doi.org/10.1186/s13024-023-00640-5>
- Jadhav, A. P., Desai, S. M., & Jovin, T. G. (2021). Indications for mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Current guidelines and beyond. *Neurology*, 97(20, Suppl. 2), S126–S136. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012801>
- Jankowska, A., Hadław-Klimaszewska, O., Rakoczy, J., Woldańska-Okońska, M., & Irzmański, R. (2024). The impact of rehabilitation on the recovery of executive functions in stroke patients with different location of the ischemic focus. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 37(4), 452–467. <https://doi.org/10.13075/ijomeh.1896.02129>

- Jiang, C. T., Wu, W. F., Deng, Y. H., & Ge, J. W. (2020). Modulators of microglia activation and polarization in ischemic stroke (Review). *Molecular Medicine Reports*, 21(5), 2006–2018. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11003>
- Karatas, A., Yilmaz, H., Coban, G., Koker, M., & Uz, A. (2015). The anatomy of circulus arteriosus cerebri (Circle of Willis): A study in Turkish population. *Turkish Neurosurgery*, 25(4), 545–550. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.13281-14.1>
- Kim, D., Gagolewicz, P., McQueen, S., Latour, H., Tresidder, K., Jarvis, C. R., & Andrew, R. D. (2024). Simulated ischemia in live cerebral slices is mimicked by opening the Na /K pump: Clues to the generation of spreading depolarization. *Journal of Neurophysiology*, 131(1), 1–15. <https://doi.org/10.1152/jn.00429.2024>
- Kim, D. C., Park, J., & Kim, M. W. (2025). Systematic review of the treatment of anosognosia for hemiplegia in stroke. *Brain Sciences*, 15(9), 906. <https://doi.org/10.3390/brainsci15090906>
- Kim, J., Han, K. D., Lee, J. Y., Yang, Y. S., Cheon, D. Y., Lee, J. J., & Lee, M. (2025). Diabetes status, duration, and risk of dementia among ischemic stroke patients. *Alzheimer's Research & Therapy*, 17(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s13195-025-01708-8>
- Kotłęga, D., Gołąb-Janowska, M., Masztalewicz, M., Cieciewicz, S., & Nowacki, P. (2016). The emotional stress and risk of ischemic stroke. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 50(4), 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.03.006>
- Kuang, H., Menon, B. K., & Qiu, W. (2019). Segmenting hemorrhagic and ischemic infarct simultaneously from follow-up non-contrast CT images in patients with acute ischemic stroke. *IEEE Access*, 7, 39842–39851. <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2019.2906605>
- Lacy, C. R., Suh, D. C., Bueno, M., & Kostis, J. B. (2001). Delay in presentation and evaluation for acute stroke: Stroke Time Registry for Outcomes Knowledge and Epidemiology (S.T.R.O.K.E.). *Stroke*, 32(1), 63–69. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.1.63>

- Langhorne, P., Coupar, F., & Pollock, A. (2009). Motor recovery after stroke: A systematic review. *The Lancet Neurology*, 8(8), 741–754. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70150-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70150-4)
- Lapchak, P. A. (2015). Neuronal dysregulation in stroke-associated pseudobulbar affect (PBA): Diagnostic scales and current treatment options. *Journal of Neurology and Neurophysiology*, 6(5), Article 1000323. <https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000323>
- Lawes, C. M. M., Bennett, D. A., Feigin, V. L., & Rodgers, A. (2004). Blood pressure and stroke: An overview of published reviews. *Stroke*, 35(4), 776–785. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000116869.64771.5A>
- Lee, H. (2014). Isolated vascular vertigo. *Journal of Stroke*, 16(3), 124–130. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.3.124>
- Legg, L. A., Lewis, S. R., Schofield-Robinson, O. J., Drummond, A., & Langhorne, P. (2023). Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003585.pub3>
- Li, H., Pan, R., Wang, H., Rong, X., Yin, Z., Milgrom, D. P., ... & Peng, Y. (2012). Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 44(1), 29–37. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663559>
- Lindvall, O., & Kokaia, Z. (2011). Stem cell research in stroke: How far from the clinic? *Stroke*, 42(8), 2369–2375. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.599654>
- Liu, Y., Qi, A., Wang, X., Chen, C., & Song, F. (2025). Longer door-to-needle time is associated with the risk of post-stroke cognitive impairment after acute ischemic stroke: A retrospective study. *Medicine*, 104(51), e46344. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000046344>
- Longo, S., Rizza, S., & Federici, M. (2023). Microbiota-gut-brain axis: Relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity,

and diabetes. *Acta Diabetologica*, 60(8), 1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02088-x>

Love, M. F., Sharrief, A., Chaoul, A., Savitz, S., & Beauchamp, J. E. S. (2019). Mind-body interventions, psychological stressors, and quality of life in stroke survivors: A systematic review. *Stroke*, 50(2), 434–440. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021150>

Macchi, C., Catini, C., Cerini, F., Gulisano, M., Pacini, P., Cecchi, F., & Brizzi, E. (1996). Magnetic resonance angiographic evaluation of circulus arteriosus cerebri (Circle of Willis): A morphologic study in 100 human healthy subjects. *Italian Journal of Anatomy and Embryology*, 101(2), 115–123.

MacKay-Lyons, M., Billinger, S. A., Eng, J. J., Dromerick, A., Giacomantonio, N., Hafer-Macko, C., ... & Unsworth, K. (2020). Aerobic exercise recommendations to optimize best practices in care after stroke: AEROBICS 2019 update. *Physical Therapy*, 100(1), 149–165. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz153>

Makharia, A., Agarwal, A., Garg, D., Vishnu, V. Y., & Srivastava, M. V. P. (2024). The pitfalls of NIHSS: Time for a new clinical acute stroke severity scoring system in the emergency? *Annals of Indian Academy of Neurology*, 27(4), 325–332. https://doi.org/10.4103/aian.aian_842_23

Mangalik, G., Laurensia, A. R., & Ariestiningsih, A. D. (2023). Diet management with dysphagia condition in stroke patients: A literature review. *Amerta Nutrition*, 7(3), 468–477. <https://doi.org/10.20473/amnt.v7i3.2023.468-477>

Marei, H. E., Hasan, A., Rizzi, R., Althani, A., Afifi, N., Cenciarelli, C., ... & Shuaib, A. (2018). Potential of stem cell-based therapy for ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*, 9, 34. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00034>

Marselli, G., Favieri, F., & Casagrande, M. (2023). Episodic and semantic autobiographical memory in mild cognitive impairment (MCI): A

- systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, 12(8), 2856. <https://doi.org/10.3390/jcm12082856>
- Mattace-Raso, F. U., van der Cammen, T. J., Hofman, A., van Popele, N. M., Bos, M. L., Schalekamp, M. A., ... & Witteman, J. C. (2006). Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*, 113(5), 657–663. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235>
- McDonald, J. S., McDonald, R. J., Fan, J., Kallmes, D. F., Lanzino, G., & Cloft, H. J. (2013). Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: Propensity score analysis of clipping versus coiling. *Stroke*, 44(3), 719–725. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000196>
- Merwick, Á., & Werring, D. (2014). Posterior circulation ischaemic stroke. *BMJ*, 348, g3175. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3175>
- Montalvan, V., Ulrich, A. K., Tirschwell, D. L., & Zunt, J. R. (2021). Assessing sexual dysfunction among stroke survivors and barriers to address this issue by physicians at a Latin American reference hospital. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 205, 106642. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106642>
- Mörkl, S., Butler, M. I., & Wagner-Skacel, J. (2023). Gut-brain-crosstalk - The vagus nerve and the microbiota-gut-brain axis in depression: A narrative review. *Journal of Affective Disorders Reports*, 13, 100607. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2023.100607>
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., ... & Turner, M. B. (2015). Heart disease and stroke statistics—2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29–e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152>
- Mulder, M. J., Dippel, D. W., & Burke, J. F. (2025). Use of diagnostic subtraction angiography for ischemic stroke (US DUTCH study): Regional variation and time-trend among medicare beneficiaries. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*,

34, 108108. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.108108>

- Nehme, A., & Li, L. (2025). The rising incidence of stroke in the young: Epidemiology, causes, and global impact. *International Journal of Stroke*, 21(1), 14–23. <https://doi.org/10.1177/17474930251362583>
- Ospel, J., Singh, N., Ganesh, A., & Goyal, M. (2023). Sex and gender differences in stroke and their practical implications in acute care. *Journal of Stroke*, 25(1), 16–25. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.04077>
- Pallesen, L.-P., Barlinn, K., & Puetz, V. (2019). Role of decompressive craniectomy in ischemic stroke. *Frontiers in Neurology*, 9, 1119. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01119>
- Paolicelli, R. C., Sierra, A., Stevens, B., Tremblay, M. E., Aguzzi, A., Ajami, B., ... & Glass, C. K. (2022). Microglia states and nomenclature: A field at its crossroads. *Neuron*, 110(21), 3458–3483. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.020>
- Parikh, N. S., Parasram, M., White, H., Merkler, A. E., Navi, B. B., & Kamel, H. (2021). Smoking cessation in stroke survivors in the United States: A nationwide analysis. *Stroke*, 52(9), 2750–2755. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036941>
- Pawluk, H., Kołodziejska, R., Grzešek, G., Woźniak, A., Kozakiewicz, M., Kosińska, A., ... & Kozera, G. (2022). Increased oxidative stress markers in acute ischemic stroke patients treated with thrombolytics. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 15625. <https://doi.org/10.3390/ijms232415625>
- Pawluk, H., Woźniak, A., Grzešek, G., Kołodziejska, R., Kozakiewicz, M., Kopkowska, E., ... & Kozera, G. (2020). The role of selected pro-inflammatory cytokines in pathogenesis of ischemic stroke. *Clinical Interventions in Aging*, 15, 469–484. <https://doi.org/10.2147/CIA.S233909>

- Petrea, R. E., Beiser, A. S., Seshadri, S., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., & Wolf, P. A. (2009). Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham Heart Study. *Stroke*, *40*(4), 1032–1037. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.542894>
- Poh, L., Sim, W. L., Jo, D. G., Dinh, Q. N., Drummond, G. R., Sobey, C. G., ... & Arumugam, T. V. (2022). The role of inflammasomes in vascular cognitive impairment. *Molecular Neurodegeneration*, *17*, 4. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00506-8>
- Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O. M., Bambakidis, N. C., Becker, K., ... & American Heart Association Stroke Council. (2018). 2018 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*, *49*(3), e46–e110. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
- Rafsten, L., Danielsson, A., & Sunnerhagen, K. S. (2018). Anxiety after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *50*(9), 769–778. <https://doi.org/10.2340/16501977-2384>
- Ransohoff, R. M. (2016). A polarizing question: Do M1 and M2 microglia exist? *Nature Neuroscience*, *19*(8), 987–991. <https://doi.org/10.1038/nn.4338>
- Ren, K., Pei, J., Guo, Y., Jiao, Y., Xing, H., Xie, Y., ... & Yang, J. (2023). Regulated necrosis pathways: A potential target for ischemic stroke. *Burns & Trauma*, *11*, tkad016. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkad016>
- Robinson, R. G., & Jorge, R. E. (2015). Post-stroke depression: A review. *The American Journal of Psychiatry*, *173*(3), 221–231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030363>
- Rosenich, E., Hordacre, B., Paquet, C., Koblar, S. A., & Hillier, S. L. (2020). Cognitive reserve as an emerging concept in stroke recovery. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *34*(3), 187–199. <https://doi.org/10.1177/1545968320907071>

- Rundek, T., Tolea, M., Ariko, T., Fagerli, E. A., & Camargo, C. J. (2022). Vascular cognitive impairment (VCI). *Neurotherapeutics*, 19(1), 68–88. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01170-y>
- Saifullah, Y. Y., Rachman, M. E., Ramlan, Limoa, L. T., & Hamado, N. (2024). Literature review: Hubungan hipertensi dengan kejadian stroke iskemik dan stroke hemoragik. *Fakumi Medical Journal*, 4(10).
- Saini, M., Ikram, K., Hilal, S., Qiu, A., Venketasubramanian, N., & Chen, C. (2012). Silent stroke: Not listened to rather than silent. *Stroke*, 43(11), 3102–3104. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.666461>
- Saini, V., Guada, L., & Yavagal, D. R. (2021). Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions. *Neurology*, 97(20 Suppl2), S6–S16. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012781>
- Salaudeen, M. A., Bello, N., Danraka, R. N., & Ammani, M. L. (2024). Understanding the pathophysiology of ischemic stroke: The basis of current therapies and opportunity for new ones. *Biomolecules*, 14(3), 305. <https://doi.org/10.3390/biom14030305>
- Setiawan, P. A. (2021). Diagnosis dan tatalaksana stroke hemoragik. *Jurnal Medika Hutama*, 3(1).
- Shen, Z., Xiang, M., Chen, C., Ding, F., Wang, Y., Shang, C., ... & Cui, X. (2022). Glutamate excitotoxicity: Potential therapeutic target for ischemic stroke. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 151, 113125. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113125>
- Venketasubramanian, N. (2025). Stroke epidemiology in Asia. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 15(1). <https://doi.org/10.1159/000543399>
- Venketasubramanian, N., Yoon, B. W., Pandian, J., & Navarro, J. C. (2017). Stroke epidemiology in South, East, and South-East Asia: A review. *Journal of Stroke*, 19(3), 286–294. <https://doi.org/10.5853/jos.2017.00234>

- Vikelis, M., Papatriantafyllou, J., & Karageorgiou, C. E. (2007). A novel CADASIL-causing mutation in a stroke patient. *Swiss Medical Weekly*, 137, 323–325. <https://doi.org/10.4414/smw.2007.11816>
- Vu, E. L., Brown, C. H., Brady, K. M., & Hogue, C. W. (2024). Monitoring of cerebral blood flow autoregulation: Physiologic basis, measurement, and clinical implications. *British Journal of Anaesthesia*, 132(6), 1260–1273. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.01.043>
- Worthley, L. I. G., & Holt, A. W. (2000). Acute ischaemic stroke: Part II. The vertebrobasilar circulation. *Critical Care and Resuscitation*, 2(1), 22–29. [https://doi.org/10.1016/S1441-2772\(23\)01986-5](https://doi.org/10.1016/S1441-2772(23)01986-5)
- Xing, C., Arai, K., Lo, E. H., & Hommel, M. (2012). Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 7(5), 378–385. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>
- Xu, L., Zhang, C., Yin, H., Gong, S., Wu, N., Ren, Z., & Zhang, Y. (2021). RNA modifications act as regulators of cell death. *RNA Biology*, 18(12), 2183–2193. <https://doi.org/10.1080/15476286.2021.1925460>
- Yang, C. W., Carr, J. C., Futterer, S. F., Morasch, M. D., Yang, B. P., Shors, S. M., & Finn, J. P. (2005). Contrast-enhanced MR angiography of the carotid and vertebrobasilar circulations. *American Journal of Neuroradiology*, 26(8), 2095–2101.
- Zhang, X., Xu, Y., Hu, H., Liao, Z., Lou, C., & Zou, X. (2025). Multi-omics integration reveals the role of N6-methyladenosine in epilepsy, ischemic stroke, and vascular dementia. *Molecular Brain*, 18(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s13041-025-01228-4>
- Zheng, W. (2001). Neurotoxicology of the brain barrier system: New implications. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 39(7), 711–719. <https://doi.org/10.1081/CLT-100108492>

Profil Penulis



Dr. Apt. Andri Hidayat, S.Si., M.Kes. adalah seorang profesional dengan latar belakang unik yang memadukan keahlian di bidang kesehatan, teknologi informasi, dan transformasi digital. Mengawali pendidikannya sebagai

Apoteker dari Universitas Padjadjaran (1991–1997), ia kemudian memperdalam ilmunya dengan meraih gelar Magister Kesehatan bidang Biomedik dari Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (2008–2010), dan melanjutkan ke jenjang Doktor Ilmu Kedokteran di universitas yang sama hingga selesai pada tahun 2016.

Perjalanan karier Andri dibangun selama hampir tiga dekade di PT Prodia Widyahusada Tbk, salah satu laboratorium klinik terkemuka di Indonesia. Ia memulai karier di sana sebagai Asisten Manajer Jaminan Mutu Teknis (1997), kemudian naik ke posisi Manajer, Regional Head untuk wilayah Sumatera Utara, hingga menduduki berbagai posisi direksi. Saat ini ia menjabat sebagai Integrated Solution & Diagnostic Director di PT Prodia Widyahusada Tbk. sekaligus Business & Product Director di PT Prodia Digital Indonesia sejak



Januari 2024, serta aktif menjadi dosen luar biasa di Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran.

Di luar korporasi, Andri aktif berkontribusi dalam berbagai organisasi profesi nasional dan internasional. Ia menjabat sebagai Ketua I di Ikatan Laboratorium Kesehatan Indonesia (IKLI) sejak 2021, serta terdaftar sebagai anggota HIMSS (Healthcare Information and Management Systems Society) — termasuk dalam Cybersecurity & Privacy Committee HIMSS Global periode 2026–2028 — ISACA, dan American Association for Clinical Chemistry (AACC).

Andri juga membuat beberapa tulisan ilmiah. Ia telah menerbitkan sejumlah karya ilmiah di jurnal-jurnal, antara lain Bali Medical Journal dan Indonesian Biomedical Journal, dengan topik riset mencakup angiogenesis pada pasien stroke iskemik, faktor pertumbuhan endotelial vaskular, serta tema hubungan antara penanda inflamasi dan resistensi insulin pada obesitas sentral.

Dengan pengalaman lintas disiplin di bidang farmasi, kedokteran, tata kelola TI, dan transformasi layanan digital, Andri Hidayat membawa perspektif yang kaya dan komprehensif dalam setiap karya dan kontribusi intelektualnya.



Nelly Sari, S.Si., M.Kes adalah seorang profesional yang telah mendedikasikan lebih dari 20 tahun kariernya di bidang kesehatan (*healthcare*). Perjalanan akademisnya dimulai dengan menamatkan pendidikan Sarjana (S1) di jurusan Biologi, Universitas Indonesia (UI). Ketertarikannya yang mendalam pada dunia medis dan diagnostik kemudian membawanya untuk meraih gelar Magister (S2) di Program Studi Kimia Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin (Unhas). Saat menempuh studi pascasarjana tersebut, ia memfokuskan penelitiannya pada isu

kesehatan yang krusial, yaitu korelasi antara obesitas sentral dengan risiko penyakit kardiovaskular dan stroke.

Berbekal pengalaman panjang dan keilmuan yang dimilikinya, penulis memiliki kepedulian yang besar terhadap kualitas hidup kelompok lanjut usia (lansia). Hal ini diwujudkan dengan menjadi penanggung jawab klinik yang dirancang khusus untuk perawatan warga senior. Klinik ini berfokus pada penanganan komprehensif kasus-kasus geriatri, khususnya demensia, osteoporosis, dan stroke.

Di ranah keorganisasian dan keilmuan, dedikasi penulis juga sangat kuat. Ia pernah dipercaya menjadi bagian dari tim ilmiah di Indonesian Association for Clinical Chemistry (IACC) untuk bidang geriatri. Hingga saat ini, penulis masih terus aktif berkontribusi dan membagikan keahliannya melalui keterlibatan berkelanjutan dalam kelompok keseminatan IACC. Melalui buku ini, ia berharap dapat membagikan wawasan dan pengalamannya secara lebih luas kepada masyarakat.



Dewi Kurniawati, S.Si., M.Farm adalah seorang profesional di bidang biologi dengan fokus khusus pada riset dan pengembangan sel punca, sel, dan turunannya di Indonesia. Ia dikenal atas kontribusinya dalam mengedukasi masyarakat serta kalangan medis mengenai potensi terapi berbasis sel punca (stem cell) untuk berbagai penyakit degeneratif.

Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana (S1) Biologi di Universitas Sebelas Maret, Surakarta, pada tahun 2015. Setelah itu, ia melanjutkan studi Magister melalui program beasiswa dari Prodia di bidang Farmasi Klinik di Universitas Padjadjaran Bandung dan lulus pada tahun 2020.

Saat ini, Penulis berkiprah lebih dari 10 tahun di PT Prodia StemCell Indonesia (ProSTEM), *member of Prodia Group Companies* yang bergerak dalam pengolahan, penyimpanan, dan penelitian sel punca, sel, dan

turunannya di Indonesia. Melalui perannya, ia terlibat dalam pengembangan inovasi terapi regeneratif serta penyebaran informasi ilmiah yang berbasis bukti.

Penulis memiliki minat besar dalam menjembatani ilmu pengetahuan yang kompleks menjadi lebih mudah dipahami oleh masyarakat luas. Karya-karyanya banyak mengangkat tema kesehatan modern, teknologi medis, serta masa depan terapi regeneratif di Indonesia. Penulis juga aktif menyelenggarakan dan berpartisipasi dalam seminar, workshop, dan pelatihan di bidang terapi regeneratif.



Novita Salim, M.Farm.Klin saat ini aktif berkarier sebagai Technical Quality Assurance (TQA) di PT Prodia Widyahusada Tbk. Perjalanan profesional Novita dibangun di atas landasan pendidikan yang kokoh dan relevan dengan bidang yang ia tekuni. Ia memulai pendidikannya dengan meraih gelar Sarjana Biologi di Universitas Nasional, di mana ia memperoleh pemahaman mendalam mengenai ilmu hayati dan dasar-dasar penelitian ilmiah. Ketertarikannya terhadap dunia kesehatan kemudian mendorongnya untuk melanjutkan studi ke jenjang yang lebih spesifik, yaitu Magister Farmasi Klinik di Universitas Padjadjaran. Pada jenjang ini, ia memperdalam pengetahuan terkait penggunaan obat secara rasional, farmakoterapi, serta peran farmasis dalam meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan.

Berbekal kombinasi ilmu tersebut, ia juga mendalami riset mengenai manfaat olahraga bagi fungsi kognitif lansia. Fokus penelitian ini memperkaya perspektifnya dalam memahami bagaimana intervensi gaya hidup dan standar kualitas kesehatan dapat berdampak langsung pada kualitas hidup manusia, terutama dalam menjaga fungsi otak seiring bertambahnya usia.

PROFIL EDITOR



drg. Ferry Sandra, Ph.D., MIPM, PBO, FIMMA meraih gelar dokter gigi dari Universitas Indonesia pada tahun 1996 dan gelar *Doctor of Philosophy* (Ph.D.) dari Kyushu

University pada tahun 2001. Setelah itu, Ferry melanjutkan program *postdoctoral* di Harvard Medical School. Selain itu, Ferry juga memperoleh sertifikasi dalam bidang *Master of International Project Management* (MIPM). Minat riset Ferry mencakup berbagai bidang, seperti Biokimia, Biologi Molekuler, Patologi, *Stem Cell* dan Biologi Kanker serta Pensinyalan Sel.

Saat ini, Ferry bertugas sebagai pengajar di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti. Selain itu, Ferry juga aktif sebagai Wakil Presiden *Asian Cellular Therapy Organization* (ACTO) dan Wakil Ketua *Indonesian Association for the Study of Medicinals* (IASMED).

Dalam rangka memajukan ilmu biomedis di Indonesia, Ferry telah mendirikan 9 pusat penelitian yang menjembatani lingkungan akademik dan industri. Ferry juga telah menjadi *keynote speaker* di lebih dari 300 seminar, memublikasikan lebih dari 231



artikel ilmiah dan buku, serta membimbing 50 mahasiswa pascasarjana. Publikasinya telah memperoleh lebih dari 3860 sitasi dengan H-indeks sebesar 30 pada berbagai jurnal yang diakui secara internasional dan terindeks *Web of Science/ Scopus*.



Stroke dan Demensia

Gangguan tidur yang dikenal sebagai *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) sering dianggap remeh, hanya dipandang sebagai masalah mendengkur atau rasa lelah yang tidak kunjung hilang. Padahal, dalam bidang kesehatan saraf dan pembuluh darah, OSA memiliki hubungan yang sangat erat dengan penyakit stroke. Hubungan ini bersifat timbal balik. OSA dapat meningkatkan risiko seseorang mengalami stroke, sementara stroke itu sendiri bisa memperburuk atau bahkan memunculkan OSA pada orang yang sebelumnya tidak mengalaminya. OSA terjadi ketika saluran napas bagian atas mengalami penyumbatan berulang selama tidur. Akibatnya, pernapasan berhenti sesaat dan tubuh kekurangan oksigen. Kondisi ini bukan hanya mengganggu kualitas tidur, tetapi juga menimbulkan tekanan besar pada sistem pembuluh darah dan otak. Jika tidak ditangani, OSA dapat menimbulkan lingkaran masalah yang berbahaya. Risiko stroke akan meningkat, dan setelah stroke, gangguan tidur ini bisa semakin parah. Memahami hubungan timbal balik ini sangat penting. OSA merupakan salah satu faktor risiko stroke yang paling sering ditemui. Sayangnya, banyak kasus OSA yang tidak terdeteksi atau tidak ditangani dengan baik dalam praktik sehari-hari. Akibatnya, pasien kehilangan kesempatan untuk mencegah komplikasi serius yang sebenarnya bisa dihindari dengan diagnosis dan terapi yang tepat (Dharmakulaseelan & Boulos, 2024).

Kesehatan

+17

ISBN 978-634-05-1283-0



9 786340 512830