

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Stroke masih menjadi masalah kesehatan otak yang utama di seluruh dunia, karena angka kematian dan kecacatan yang sangat tinggi. Penyakit ini merupakan penyebab kematian dan kecacatan nomor dua di seluruh dunia (Feigin *et al.*, 2025). *World Stroke Organization* (WSO) pada tahun 2025 melaporkan bahwa terdapat sebanyak 12 juta kasus baru setiap tahunnya dengan jumlah kasus global sebanyak 94 juta kasus. Dari total 94 juta kasus, 65% nya merupakan stroke iskemik (Feigin *et al.*, 2025; Martin *et al.*, 2025). Angka kematian global akibat stroke dilaporkan sebesar 7 juta orang pertahun, dimana sekitar 50% diantaranya disebabkan oleh stroke iskemik (Martin *et al.*, 2025). *World Stroke Organization* memperkirakan secara global, dalam 3 dekade mendatang kematian akibat stroke akan meningkat sebesar 50% dari 6,6 juta orang menjadi 9,7 juta per tahun, dengan sebagian besar beban (77% kejadian stroke, 87% stroke fatal, dan 89% kecacatan per tahun akibat stroke) terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Tingginya kejadian stroke dan angka kecacatan berakibat pada meningkatnya pembiayaan kesehatan, terutama di negara pendapatan menengah dan rendah, dimana pada kedua kelompok negara ini angka kejadian stroke lebih tinggi dibanding negara dengan pendapatan tinggi. Estimasi beban stroke yang dipublikasikan pada tahun 2021 ini sangat penting untuk perencanaan pelayanan kesehatan berbasis bukti, tatalaksana dan pencegahan, serta penetapan prioritas. (Feigin *et al.*, 2022).

Tatalaksana stroke iskemik akut berfokus pada reperfusi dini dan penanganan suportif komprehensif. Pasien stroke iskemik hingga onset stroke 4,5 jam yang memenuhi kriteria inklusi diterapi trombolisis intravena menggunakan alteplase (Powers *et al.*, 2019). Pedoman penatalaksanaan stroke iskemik yang digunakan di Eropa dan Amerika menunjukkan bahwa alteplase meningkatkan kemungkinan luaran fungsional yang lebih baik, dengan profil keamanan yang baik bila seleksi pasien dilakukan dengan cepat dan tepat (Berge *et al.*, 2021). Keterlambatan penanganan awal dan derajat keparahan awal mempengaruhi peluang keberhasilan, sementara perbaikan neurologis dini pascatrombolisis berkorelasi kuat dengan luaran fungsional 90 hari (Kobeissi *et al.*, 2023; Berge *et*

*al.*, 2021). Studi komparatif terdahulu menunjukkan bahwa pasien stroke yang menerima terapi trombolisis intravena mengalami penurunan NIHSS  $\geq 4$  poin dalam 24 jam setelah terapi trombolisis serta proporsi mRS 0–1 dalam 90 hari dimana hasil ini lebih baik dibanding pasien yang tidak ditrombolisis. Hal ini menunjukkan adanya hubungan positif antara terapi trombolisis dan perbaikan tingkat keparahan klinis (Emde *et al.*, 2022).

*Neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) merefleksikan keseimbangan respon imun bawaan dan adaptif, dan meningkatnya NLR menggambarkan dominasi inflamasi neutrofilik yang berhubungan dengan cedera iskemik sekunder (Lux *et al.*, 2020). Meta-analisis pada pasien stroke iskemik, termasuk pasien stroke yang menerima trombolisis, melaporkan bahwa nilai NLR yang lebih tinggi berkaitan dengan peningkatan risiko transformasi hemoragik serta luaran fungsional buruk pada 3 bulan. Hal ini menegaskan perannya sebagai biomarker prognostik (Wang *et al.*, 2021). Pada studi kohort pasien stroke yang menjalani trombolisis, nilai NLR admisi dan terutama NLR 24–48 jam pascatrombolisis berkorelasi dengan pemulihan neurologis dini dan luaran neurologis, di mana nilai NLR yang lebih rendah cenderung memprediksi pemulihan klinis yang lebih baik (Chen *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2022).

*Transforming growth factor-Beta 1* (TGF- $\beta$ 1) adalah sitokin pleiotropik yang memodulasi respons inflamasi, integritas sawar darah otak, dan proses perbaikan jaringan saraf yang relevan dalam patofisiologi stroke iskemik (Howe *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2024b). Bukti eksperimental menunjukkan jalur TGF- $\beta$ 1 dapat menekan aktivasi mikroglia proinflamasi, mengurangi neurotoksisitas, dan mendukung pemulihan jaringan, walau efeknya bergantung waktu setelah terjadinya iskemia (Howe *et al.*, 2019). Pada studi klinis, kadar TGF- $\beta$ 1 yang bersirkulasi dalam tubuh telah dikaitkan dengan derajat keparahan dan luaran, meski hasilnya tidak selalu konsisten, beberapa analisis melaporkan kadar TGF- $\beta$ 1 yang lebih tinggi terkait dengan tingkat keparahan stroke (Howe *et al.*, 2019). Hal ini kemungkinan mencerminkan peran TGF- $\beta$ 1 sebagai regulator inflamasi (Li *et al.*, 2024b). Dengan demikian, penilaian TGF- $\beta$ 1 pada fase akut berkaitan dengan indikator klinis seperti NIHSS dalam hal aktivitas inflamasi dan kemampuan pemulihan jaringan pasca iskemia (Howe *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2024b).

Bukti observasional menunjukkan trombolisis mempercepat penurunan tingkat keparahan dan meningkatkan peluang luaran yang lebih baik, namun respons antar individu bervariasi sehingga biomarker sederhana dan terjangkau seperti NLR dapat membantu mengidentifikasi kemungkinan tingkat keparahan kedepannya (Emde *et al.*, 2022; Man *et al.*, 2024). Sementara itu, peran TGF- $\beta$ 1 sebagai regulator penting inflamasi dan perbaikan jaringan membuat TGF- $\beta$ 1 menjadi biomarker komplementer untuk menggambarkan kondisi yang tidak tergambar oleh NLR, terutama pada kaitannya dengan reperfusi (Howe *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2024b). Pada studi terkini yang menilai hubungan antara NLR dan TGF- $\beta$ 1 dengan stroke iskemik akut, didapatkan terdapat hubungan positif antara peningkatan NLR dengan perubahan skor NIHSS selama 2 jam pertama setelah pemberian alteplase secara intravena. Sebagai penanda respon stres akut terkait stroke, peningkatan NLR selama 24 jam pertama pasca stroke iskemik merupakan indikator dari prognosis yang buruk (Pektezel *et al.*, 2019). TGF- $\beta$ 1 secara signifikan meningkat pada 24 jam pasca iskemik otak (Li *et al.*, 2024a). Sejalan dengan keterkaitan dengan TGF- $\beta$ 1, sebuah studi menunjukkan bahwa rerata kadar TGF- $\beta$ 1 yang diambil pada  $\leq 72$  jam pascastroke tanpa trombolisis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok subjek dengan NIHSS ringan dan tingkat keparahan pada hari ke-30 lebih baik setelah stroke iskemik (Puspitasari *et al.*, 2017). Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, kami tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan NLR dan TGF- $\beta$ 1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan NLR dan TGF- $\beta$ 1 dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan NLR dan TGF- $\beta$ 1 dengan tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- 1.3.2.1 Mengetahui karakteristik dasar pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.
- 1.3.2.2 Mengetahui perbandingan nilai NLR, TGF- $\beta$ 1, dan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.
- 1.3.2.3 Mengetahui hubungan NLR dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.
- 1.3.2.4 Mengetahui hubungan TGF- $\beta$ 1 dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Untuk Pengembangan Ilmu Pengetahuan**

Meningkatkan pengetahuan dan pemahaman mengenai inflamasi pasca stroke iskemik akut dan bagaimana peranan NLR dan TGF- $\beta$ 1 terhadap tingkat keparahan stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.

#### **1.4.2 Untuk Kepentingan Pelayanan Kesehatan**

Sebagai salah satu marker prognostik yang reliabel dan murah untuk menilai baik kondisi inflamasi dan non-inflamasi yang berkaitan dengan tingkat keparahan pada pasien stroke iskemik akut dengan dan tanpa trombolisis.

#### **1.4.3 Untuk Kepentingan Masyarakat**

Menambah wawasan masyarakat terhadap peranan tindakan intervensi trombolisis pada stroke iskemik akut serta peranan marker sederhana untuk menilai tingkat keparahan stroke iskemik akut.