

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke

2.1.1 Definisi

Stroke merupakan gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinik baik fokal maupun meluas selama lebih dari 24 jam sehingga menimbulkan kematian dikarenakan gangguan sirkulasi darah serebrum. Stroke menjadi penyebab kematian ketiga di dunia, khususnya di negara berpenghasilan rendah setelah penyakit kanker dan jantung.^{13,14}

2.1.2 Etiologi

Etiologi iskemik dapat dibagi menjadi emboli, trombotik, dan lakunar. Secara umum, faktor risiko stroke yang umum termasuk hipertensi, diabetes, merokok, obesitas, fibrilasi atrium, dan penggunaan narkoba. Faktor risiko tidak dapat dihindari kecuali hipertensi. Hipertensi paling umum di Afrika-Amerika dan juga terjadi di awal kehidupan.¹⁵ Menurut JNC 8, target tekanan darah yang direkomendasikan pada pasien dengan stroke harus kurang dari 140/90 mmHg.¹⁶ Hipertensi kronis yang tidak terkontrol menyebabkan stroke pembuluh darah kecil terutama di kapsul internal, talamus, pons, dan otak kecil.¹⁷ Pengaturan gaya hidup sehat seperti penurunan berat badan, pembatasan garam, konsumsi lebih banyak buah dan sayuran (seperti diet

Mediterranea) sangat membantu dalam menurunkan tekanan darah. Setiap penurunan 10 mmHg dalam tekanan darah dikaitkan dengan 1/3 penurunan risiko stroke dalam pencegahan primer.^{18,19}

Sepertiga orang dewasa di AS mengalami peningkatan *low-density lipoprotein* (LDL), yang menyebabkan pembentukan plak di pembuluh darah intraserebral. Penumpukan plak yang berlebihan, stroke trombotik terjadi. Populasi yang lebih tua memiliki risiko stroke kardioemboli meningkat terutama karena fibrilasi atrium. Dua puluh persen sisanya dari stroke bersifat hemoragik. Penyebab hemoragik dapat berasal dari hipertensi, ruptur aneurisma, malformasi arteriovenosa, angioma vena, perdarahan akibat obat-obatan terlarang seperti kokain, metastasis hemoragik, angiopati amiloid, dan etiologi tidak jelas lainnya. Stroke lakunar berkontribusi sekitar 20% dari semua stroke iskemik dan akibat dari oklusi cabang kecil yang menembus arteri serebral tengah, arteri vertebralis atau basilar atau pembuluh darah lentikulostriat. Penyebab khas dari stroke lakunar termasuk mikroemboli, nekrosis fibrinoid akibat vaskulitis atau hipertensi, angiopati amiloid, dan arteriosklerosis hialin.¹⁹

2.1.3 Epidemiologi

Stroke adalah penyebab kematian kelima di AS. Insiden stroke sekitar 800.000 orang setiap tahunnya. Stroke adalah penyebab utama kecacatan. Insiden stroke menurun, tetapi morbiditasnya meningkat. Karena harapan hidup yang lebih lama, risiko seumur hidup terkena stroke lebih tinggi pada wanita. Secara global, setidaknya lima juta orang meninggal karena stroke dan jutaan lainnya tetap cacat.²⁰

Data Riskesdas pada tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi stroke (permil) berdasarkan diagnosis dokter provinsi dengan penderita stroke tertinggi ada pada Provinsi Kalimantan Timur (14.7 permil) dan terendah pada Provinsi Papua (4.1 permil). Pada tahun 2018 sendiri Sulawesi Utara menempati urutan ketiga tertinggi untuk penderita stroke di Indonesia. Penderita stroke di RSUD GMIM Pancaran Kasih Manado pada Mei 2018 - Desember 2018 sebanyak 251 kasus stroke, dan pada Januari 2019 - September 2019 diketahui bahwa jumlah kasus penyakit stroke di RSUD GMIM Pancaran Kasih Manado sebanyak 504 kasus.²¹

2.1.4 Patofisiologi

Stroke adalah akibat dari iskemia di suatu area otak. Pompa Na^+ / K^+ ATPase gagal terutama karena produksi adenosin trifosfat (ATP) yang buruk dan kegagalan mekanisme aerobik. Iskemia menyebabkan depolarisasi sel yang mengakibatkan masuknya kalsium ke dalam sel, peningkatan asam

laktat, asidosis, dan radikal bebas. Kematian sel meningkatkan glutamat dan menyebabkan aliran bahan kimia (eksitotoksisitas).²²

Sekitar 80% - 85% stroke iskemik, terjadi akibat penyumbatan atau pembekuan di satu atau lebih arteri utama di sirkulasi serebrum. Trombus (bekuan) yang terbentuk di dalam suatu pembuluh serebrum atau pembuluh atau organ distal dapat menyebabkan obstruksi. Pada trombus vaskular distal, bekuan darah dapat pecah dan terlepas, atau mungkin terbentuk di dalam organ vital (jantung), kemudian dibawa ke otak sebagai suatu embolus. Pada beberapa kasus pasien usia lanjut, terjadi juga penyempitan (stenosis) akibat pembentukan plak aterosklerotik pada tunika interna pembuluh darah di arteri karotis interna.

Lokasi tersering yang menjadi tempat penumpukan plak aterosklerosis yakni pada tempat arteri karotis komunis bercabang menjadi interna dan eksterna (pangkal arteri karotis interna). Penyebab lain stroke iskemik adalah *vasospasm*, yang biasanya merupakan respon vaskuler reaktif terhadap perdarahan di ruang antara lapisan meninges araknoid dan piamater.²³

2.1.5 Klasifikasi

Manifestasi lesi vaskular sebagai diagnostik klinis, dibagi menjadi :

1. Stroke non hemoragik, yang mencakup :
 - a. TIA (*Transient Ischemic Attack*)
 - b. *Stroke in-evolution*
 - c. Stroke trombotik

- d. Stroke embolik
 - e. Stroke akibat kompresi arteri oleh tumor, abses, granuloma, dll.
2. Berdasarkan penyebab, terbagi menjadi beberapa sub tipe :

a. Stroke lakunar

Stroke lakunar adalah stroke yang disebabkan oleh hipersensitif pembuluh darah kecil yang menyebabkan gejala stroke muncul beberapa jam atau lebih. Infark lakunar adalah infark yang terjadi setelah oklusi aterotrombotik atau hialin lipid salah satu dari cabang-cabang penentrans sirkulus Willisii, arteria serebri media, atau arteri vertebralis dan basilaris. Trombosis yang terjadi di dalam pembuluh darah kecil ini dapat menyebabkan daerah infark yang kecil, lunak, dan disebut *lacuna*.

Gejala tergantung pada kedalaman pembuluh yang terkena menembus jaringan sebelum mengalami trombosis. Terdapat empat gejala stroke lakunar yang sering, yaitu :

- Hemiparesis motorik murni akibat infark di kapsula interna posterior
- Hemiparesis motorik murni akibat infark pars anterior kapsula interna
- Hemiparesis ataksik atau disartria serta gerakan tangan atau lengan yang canggung akibat infark pons basal.
- Stroke sensorik murni akibat infark thalamus.¹⁷

b. Stroke trombotik pembuluh besar

Umumnya stroke ini terjadi saat pasien tidur dan saat pasien *relatively* mengalami dehidrasi dan dinamika sirkulasi menurun. Lokasi trombosis dan tingkat aliran kolateral menentukan gejala dan tanda yang timbul. Stroke iskemik karena trombotik ini berhubungan dengan lesi aterosklerotik.^{17,18}

Hipertensi asimtomatik pada pasien lansia harus diterapi secara hati-hati dan cermat, karena penurunan tekanan darah secara mendadak dapat memicu stroke iskemik arteri koronaria.

c. Stroke embolik

Stroke embolik berasal dari suatu arteri distal atau jantung. Mengakibatkan terjadinya defisit neurologik mendadak dengan efek maksimum sejak awal penyakit. Umumnya serangan terjadi saat pasien beraktivitas. Pasien dengan stroke kardio embolik memiliki risiko tinggi untuk stroke hemoragik dikemudian hari.

d. Stroke kriptogenik

Meskipun sudah ada pemeriksaan diagnostik dan evaluasi klinis yang ekstensif, biasanya oklusi mendadak pembuluh intrakranium besar terjadi tanpa penyebab yang jelas.²³

2.1.6 Manifestasi Klinis

Bagian terpenting dari informasi riwayat yang harus diperoleh dokter adalah waktu onset gejala atau waktu terakhir terlihat normal. Hal ini penting karena menentukan kelayakan untuk menerima rtPA atau intervensi endovaskular untuk stroke. Informasi penting lainnya yang diperoleh adalah faktor risiko arteriosklerosis dan penyakit kardiovaskular, diabetes, merokok, penyalahgunaan obat fibrilasi atrium, migrain, kejang, infeksi, trauma, atau kehamilan.

Ada berbagai sindrom stroke berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, yaitu:

a. *Anterior Cerebral Artery (ACA) Infarction*

Ada suplai darah kolateral yang signifikan di wilayah ACA. Jadi, stroke ACA murni jarang terjadi. Distribusi ACA melibatkan terutama area Broca, motorik primer, sensorik primer, dan korteks prefrontal. Jadi pasien datang dengan afasia motorik, masalah kepribadian, dan kelemahan dan mati rasa kaki kontralateral. Tangan dan wajah biasanya diampuni.

b. *Middle Cerebral Artery (MCA) Infarction*

MCA memiliki batang utama (M1) dan terbagi menjadi dua Cabang M2. M1 (cabang horizontal) *supplies* ganglia basal dan M2 (cabang Sylvian) *supplies* bagian dari lobus parietal, frontal, dan temporal. Karena MCA *supplies* wilayah yang luas, sangat penting untuk menyingkirkan oklusi MCA. Sindrom MCA menyebabkan lengan kontralateral dan wajah mati rasa dan

kelemahan, penyimpangan pandangan ke arah sisi yang terkena. Afasia pada lesi sisi kiri dan pada lesi sisi kanan.

c. Posterior Cerebral Artery (PCA) Infarction

PCA terutama *supplies* lobus oksipital, talamus dan beberapa bagian lobus temporal. Presentasi klasik dari stroke PCA adalah hemianopsia homonim. Terlepas dari hipersomnolensi ini, masalah kognitif, kehilangan hemisensori dapat dilihat saat PCA dalam terlibat. Kadang-kadang terjadi infark bilateral pada PCA distal yang menyebabkan kebutaan kortikal dan pasien tidak menyadari kebutaan tersebut dan menyangkalnya. Ini disebut sindrom Anton-Babinski.

d. Infark Cerebellar

Pasien dengan stroke serebelar datang dengan ataksia, disartria, mual, muntah, dan vertigo. Stroke lakunar disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah kecil yang berlubang dan dapat berupa stroke motorik murni, stroke sensoris murni dan hemiparetik ataksik. Secara umum, stroke ini tidak mengganggu memori, kognisi, tingkat kesadaran, atau ucapan.

Beberapa hal yang dapat diukur dengan skala NIHSS, meliputi:

- a. Fungsi visual
- b. Tingkat kesadaran
- c. Sensasi dan pengabaian
- d. Fungsi motorik
- e. Fungsi serebelar

f. Bahasa

g. Skor yang tinggi menunjukkan oklusi pembuluh darah proksimal.²⁴

2.1.7 Diagnosis

Pemeriksaan awal pasien stroke melibatkan prosedur menstabilkan jalan nafas, pernapasan, dan sirkulasi (ABC). Hal ini diikuti dengan riwayat dan pemeriksaan yang cepat, singkat, seperti NIHSS yang diberikan secara bersamaan saat pasien mendapatkan akses IV, telemetri, dan pemeriksaan laboratorium. Pasien kemudian harus mendapatkan stat *non-contrast head computed tomogram* (CT) atau kombinasi CT kepala, CT Angiografi, dan pencitraan perfusi. "Waktu adalah otak" jadi kita tidak boleh membuang waktu sama sekali. Idealnya, rtPA harus disiapkan saat pencitraan terjadi, dan segera setelah CT kepala yang tidak dikontraskan dapat divisualisasikan, dan perdarahan dikecualikan, rtPA harus diberikan setelah mendiskusikan risiko dan manfaat, dan tidak termasuk kontraindikasi rtPA. Setelah IV rtPA, CT angiografi harus ditinjau ulang untuk menentukan apakah pasien memenuhi syarat untuk terapi endovaskular juga.¹⁹

Tanda CT stroke paling awal adalah segmen pembuluh darah yang sangat padat (visualisasi langsung dari trombus / emboli intravaskular) - paling sering terlihat pada MCA (tanda MCA hiperdens dan tanda titik MCA).

Interpretasi dari CT scan perfusi:

- a. Inti infark -> menampakkan kecacatan yang sesuai pada *cerebral blood volume* (CBV) dan *mean transit time* (MTT)
- b. Penumbra iskemik - MTT berkepanjangan, tetapi CBV dipertahankan

Interpretasi pemindaian *magnetic resonance imaging* (MRI):

- a. Hiperakut awal - Peningkatan *diffusion-weighted image* (DWI) dan pengurangan nilai *apparent diffusion coefficient* (ADC)
- b. Hiperakut akhir (> 6 jam) - Sinyal T2 tinggi dalam pemulihan inversi yang dilemahkan cairan *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR).

Dalam beberapa tahun terakhir ada kemajuan yang signifikan dalam perawatan stroke akut. Uji coba stroke ganda pada 2015 menunjukkan bahwa trombektomi endovaskular dalam enam jam pertama jauh lebih baik daripada perawatan medis standar pada pasien dengan oklusi pembuluh darah besar di arteri dari sirkulasi anterior proksimal. Manfaat ini bertahan terlepas dari lokasi geografis dan karakteristik pasien.²⁵

Sekali lagi pada tahun 2018, terjadi perubahan paradigma yang signifikan dalam perawatan stroke. Percobaan DAWN menunjukkan manfaat signifikan dari trombektomi endovaskular pada pasien dengan oklusi pembuluh darah besar di arteri dari sirkulasi anterior proksimal. Percobaan ini memperpanjang jendela stroke hingga 24 jam pada pasien tertentu yang menggunakan pencitraan perfusi. Karena itu, peneliti dapat merawat lebih banyak pasien bahkan hingga 24 jam.²⁶

Semua pasien harus dirawat dengan agen antiplatelet dan statin, dan dirawat inap untuk evaluasi stroke penuh. Hipertensi sering terlihat pada stroke akut. Ini tidak boleh diperlakukan secara agresif. Elektrokardiogram dasar direkomendasikan. Laboratorium berikut akan diindikasikan saat diagnosis stroke dilakukan:

1. *Basic metabolic panel* (BMP)
2. *Complete blood count*
3. *Marker jantung*
4. Profil koagulasi: *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT) dan *international normalized ratio* (INR)
5. Lipid profil
6. HbA1C

Ekokardiogram transtoraks, pemantauan telemetri, dan pencitraan pembuluh darah leher diperlukan untuk menjelaskan etiologi stroke.^{19,26}

2.1.8 Penatalaksanaan

Pasien stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria rtPA dan tidak memiliki kontraindikasi harus diberikan IV rtPA (*Gold Standard*). Pasien yang mengalami oklusi pembuluh darah besar harus dievaluasi untuk kemungkinan intervensi endovaskular. Pasien yang dicurigai mengalami stroke iskemik akut harus dirawat inap untuk pemeriksaan neurologis lengkap. Konsultasi neurologi harus diperoleh. Pemeriksaan stroke iskemik

akut mencakup pencarian sumber trombus, yang meliputi evaluasi arteri karotis dengan *ultrasound*, CTA, MRA, atau angiografi konvensional. Ekokardiogram transtorakik dilakukan untuk memastikan fraksi ejeksi rendah, sumber bekuan jantung, atau foramen ovale paten. EKG dan telemetri diperoleh untuk memastikan ritme yang memengaruhi stroke seperti fibrilasi atrium. Laboratorium seperti panel lipid puasa, dan hemoglobin A1C, diperoleh untuk memastikan faktor risiko stroke yang dapat dimodifikasi. Laboratorium lain seperti panel hiperkoagulasi pada pasien muda atau B12 dan pengujian sifilis pada pasien tertentu juga diperoleh. Antiplatelet dan statin tetap menjadi andalan manajemen stroke.¹⁹

Untuk stroke iskemik, Alteplase (IV rtPA) dalam empat setengah jam setelah serangan stroke adalah standar perawatan. Pasien berikut dikecualikan dari menerima IV rtPA, jika mereka datang antara 3 dan 4.5 jam:²⁷

- a. Usia > 80 tahun
- b. Stroke parah (NIHSS > 25)
- c. Riwayat diabetes dan stroke sebelumnya
- d. Mengambil antikoagulan oral terlepas dari INR

Kontraindikasi untuk IV rtPA meliputi:²⁷

- a. Waktu yang tidak jelas dan / atau timbulnya gejala yang tidak jelas

- b. Waktu terakhir yang diketahui pada kondisi awal adalah >3 atau 4.5 jam
- c. Perdarahan intrakranial atau subaraknoid saat ini
- d. Trauma kepala yang parah atau stroke iskemik dalam tiga bulan
- e. Operasi kranial atau tulang belakang dalam tiga bulan
- f. Keganasan atau perdarahan gastrointestinal dalam 21 hari
- g. Perdarahan internal aktif
- h. Koagulopati (trombosit <100.000/mm, INR >1.7, aPTT >40 detik, atau PT > 15 detik)
- i. Mereka yang menerima dosis pengobatan heparin dengan berat molekul rendah dalam waktu 24 jam.
- j. Endokarditis infeksi
- k. Penghambat trombin langsung atau penghambat faktor Xa langsung
- l. Penghambat reseptor glikoprotein IIb / IIIa
- m. Neoplasma intrakranial intra-aksial
- n. Hipertensi berat yang tidak terkontrol saat ini (tidak dipertahankan kurang dari atau sama dengan 185/110 mm Hg)

Indikasi trombektomi mekanis dengan *stent retriever* pada pasien berusia >18 tahun, meliputi: ²⁷

- a. Cacat pra-stroke minimal

- b. Oklusi kausatif dari arteri karotis interna atau MCA NIHSS proksimal ≥ 6
- c. Menenangkan kepala yang tidak kontras CT [Skor Tomografi Terkomputasi Awal Program Stroke Alberta (ASPECT) skor ≥ 6]
- d. Jika penderita bisa dirawat dalam waktu enam jam terakhir diketahui normal.

Komplikasi potensial yang penting setelah terapi fibrinolitik adalah transformasi hemoragik. Transformasi hemoragik diklasifikasikan sebagai infark hemoragik dan hematoma parenkim, masing-masing dengan dua subset.

Faktor prediktif untuk terjadinya komplikasi ini termasuk peningkatan area infark, lokasi materi abu-abu, fibrilasi atrium, dan emboli otak, hiperglikemia akut, jumlah trombosit yang rendah, dan sirkulasi kolateral yang buruk.²⁸

Aspirin direkomendasikan dalam 24-48 jam setelah onset stroke. Pemberiannya dapat ditunda selama 24 jam pada pasien yang dirawat dengan IV tPA. Terapi antiplatelet mono / ganda bukan merupakan kontraindikasi untuk menerima rtPA. Kapan harus memulai antikoagulasi pada pasien dengan fibrilasi atrium setelah stroke akut selalu menjadi dilema. Biasanya, itu tergantung pada berbagai faktor seperti ukuran stroke dan penyakit penyerta lainnya. Biasanya, jika ukuran stroke lebih kecil hingga sedang dan tidak ada perdarahan, kami memulai antikoagulasi dalam 7-14 hari.²⁹

Terkadang ada pasien dengan transformasi hemoragik kecil setelah stroke akut, dan dalam skenario ini, lebih baik menunggu antikoagulasi selama beberapa minggu. Penundaan ini tidak terkait dengan kekambuhan stroke yang berlebihan.³⁰ Untuk pasien dengan kecacatan yang signifikan, konsultasi terapi fisik dan terapi okupasi harus diperoleh. Demikian pula, jika menelan dan bicara menjadi perhatian, maka konsultasi bicara / menelan harus diperoleh. Semua pasien harus menjalani tindak lanjut yang diatur dengan penyedia perawatan primer mereka, dan dengan neurologi pada waktu yang tepat setelah keluar dari rumah sakit. Untuk stenosis arteri karotis yang bergejala dan signifikan, rujukan ke bedah vaskular atau neurologis harus dicari.^{19,30}

Komorbiditas pasien harus ditangani dan seseorang harus menghindari terjadinya hipertermia. Suplementasi oksigen direkomendasikan jika saturasi oksigen kurang dari 94%. Baik hipoglikemia dan hiperglikemia perlu ditangani karena dapat mempengaruhi hasil akhir. Edema otak yang signifikan dapat terjadi setelah stroke dan oleh karena itu CT scan harus dilakukan pada pasien yang mentalnya berubah. Mannitol dapat digunakan tetapi tidak ada bukti yang mendukung penggunaan kortikosteroid secara rutin. Posisi pasien, terapi hiperosmolar, hiperventilasi, dan koma barbiturat dapat digunakan untuk menurunkan edema intrakranial.¹⁹

2.1.9 Prognosis

Stroke memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Kelangsungan hidup satu tahun untuk stroke bervariasi dari 60-80%. Bagi mereka yang bertahan hidup, pemulihannya berkepanjangan serta risiko komplikasi stroke lainnya tinggi. Sebagian besar pasien setelah stroke tetap cacat atau memiliki defisit neurologis parsial yang mencegah mereka aktif dalam dunia kerja. Pasien dengan kadar Hb tidak normal juga akan memiliki prognosis lebih buruk. Pada pasien dengan hemoglobin tinggi, terjadi hemokonstentrasi yang tinggi dan transpor darah yang terjadi tidak optimal. Sedangkan pada pasien dengan kadar hemoglobin rendah, menyebabkan saturasi O₂ dalam darah tidak optimal.^{19,37}

2.2 *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) merupakan alat yang sistematis untuk mengukur kuantitatif stroke dengan defisit neurologik. NIHSS digunakan untuk memfasilitasi komunikasi antara pasien dengan tenaga medik, mengevaluasi, menentukan perawatan yang tepat dan memprediksi hasil pengobatan dari pasien stroke, menentukan prognosis awal dan komplikasi serta intervensi yang diperlukan.³¹

Beberapa hal yang dapat memperburuk skor NIHSS pada stroke akut, yaitu usia pasien, stroke berulang, tekanan darah tinggi, gula darah sewaktu

>140 mg/dl, penurunan kesadaran, dislipidemia, osmolaritas plasma tinggi, kebiasaan merokok, dan terdapatnya aritmia.¹²

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) secara rutin digunakan untuk mendapatkan evaluasi *baseline* pada pasien stroke iskemik akut di pusat pelayanan stroke.³² Hal yang diperiksa adalah :

- a. Tingkat kesadaran atau *level of consciousness* (sadar, mengantuk, stupor, koma)
- b. Gerakan mata konjugat horizontal (*best gaze*) -> secara umum jika ada preferensi pandangan, mata menyimpang ke arah sisi lesi
- c. Lapang pandang pada tes konfrontasi (*visual field testing*)
- d. Kelumpuhan wajah atau *facial paresis* (meminta pasien untuk tersenyum)
- e. Motor atau *arm and leg motor function* (kelemahan lengan halus dapat diketahui dengan melakukan penyimpangan pronator)
- f. ataksia ekstremitas (*limb ataxia*)
- g. Sensorik (*sensory*)
- h. Afasia atau *language* (kefasihan, penamaan, pemahaman, pengulangan)
- i. Disarthria atau *dysarthria* (slurring)
- j. Ataksia (jari ke hidung)
- k. *Extinction, and inattention.*

Skor maksimum NIHSS yaitu 42 dan skor minimum 0. Interpretasi NIHSS : skor <5 derajat ringan berarti baik, 5-15 derajat sedang, 16-25 derajat berat, >25 derajat sangat berat.³¹

2.3 Saturasi Oksigen

Saturasi oksigen adalah oksigen yang diikat oleh hemoglobin. Angka normal saturasi oksigen 95 - 100% pada pasien dengan kadar hemoglobin normal. Oksigen diukur sebagai laju metabolisme oksigen otak atau *Cerebral Metabolic Rate for Oxygen (CMRO₂)* sebesar 3.5cc / 100gr otak / menit dalam kondisi normal. Keadaan oksigen rendah (hipoksia) dapat menginduksi terjadinya produksi molekul oksigen tanpa pasangan elektron atau *oxygen free radicals*. Radikal bebas ini menyebabkan oksidasi asam lemak di dalam organel dan plasma sel yang menyebabkan disfungsi sel. Proses anaerob glikolisis dalam pembentukan ATP dan laktat terjadi karena suplai oksigen berkurang (hipoksia) sehingga produksi energi berkurang dan terjadi penumpukan asam laktat.^{33,34}

Saturasi oksigen diukur menjadi beberapa kategori, yaitu normal pada saturasi 95% - 100% , hipoksia ringan pada saturasi 94% - 90%, hipoksia sedang 89% - 75%, dan hipoksia berat pada saturasi <75%.³⁶

Mekanisme patofisiologi pada iskemia serebrum yakni berkurangnya *supply* oksigen dan glukosa akibat oklusi vaskular dan terjadi gangguan proses produksi energi akibat oklusi yang mengganggu metabolisme sel. Suatu percobaan pada otak tikus menunjukkan terdapat respon metabolik spesifik pada penurunan aliran darah otak yang progresif. Oklusi menimbulkan gangguan bertahap pada hemodinamik aliran darah serebrum. Beberapa tingkat kritis berdasarkan beratnya oklusi yaitu seperti berikut:³³

1. Tingkat Kritis Pertama

Disebut kritis tingkat pertama apabila sirkulasi otak menurun hingga kurang dari 50-55 ml/100 gr otak/menit (70-80%). Kemudian terjadi disagregasi ribosom karena respon pertama otak yaitu terhambatnya protein sintesis.³³

2. Tingkat Kritis Kedua

Disebut kritis tingkat dua apabila sirkulasi otak menurun hingga 35 ml/100 gr otak/ menit (50%). Kemudian terjadi aktivasi glikolisis anaerob dan peningkatan konsentrasi laktat lalu menjadi asidosis laktat dan edema sitotoksik.³³

3. Tingkat Kritis Ketiga

Disebut kritis tingkat tiga bila sirkulasi otak menurun hingga 20 ml/100 gr otak/menit (30%). Kemudian terjadi pelepasan neurotransmitter eksitatorik yang berlebihan, ditambah dengan defisit produksi ATP, defisit energi, gangguan transport aktif ion, dan instabilitas membran sel.³³

4. Tingkat Kritis Keempat

Disebut kritis tingkat empat bila sirkulasi otak menurun hingga 10-15 ml/gr otak/menit (20%). Kemudian terjadi depolarisasi anoksik dari membran sel karena neuron-neuron otak kehilangan gradien ion.³³

2.4 Hubungan Saturasi Oksigen dan Stroke Iskemik

Rendahnya saturasi oksigen serebrum menimbulkan iskemik serebrum akibat trombus memblokir arteri serebri. Sumber energi utama serebrum adalah glukosa, berbeda dengan organ tubuh lain. Di mitokondria, oksigen dan glukosa diubah menjadi ATP. Otak normal membutuhkan 500cc oksigen dan 75-100 mg glukosa per menit.

Energi ATP digunakan untuk mempertahankan proses seluler yang berhubungan dengan fungsi motorik, kognitif, dan daya ingat. Produksi ATP penting untuk mempertahankan *integrity* neuron otak, kalsium, natrium ekstraseluler dan kalium intraseluler.

Aliran darah terganggu sehingga menghambat suplai glukosa, oksigen dan bahan makanan lain ke sel serebrum, maka terjadi iskemik. Terhambatnya aliran darah menyebabkan efek neurotransmitter eksitatorik yang berlebihan di daerah iskemik sehingga energi yang dihasilkan oleh mitokondria juga terhambat. Kemudian hasilnya terjadi gangguan fungsi seluler. Bila hal ini tidak di tangani dengan cepat, iskemik dapat menyebabkan kematian sel. Keadaan hipoksia juga membuat aktifnya metabolisme anaerob yang menghasilkan asam laktat lalu membuat terjadinya kematian sel.^{34,35}