

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Landasan Teori**

##### **2.1.1 Stroke Iskemik**

###### **2.1.1.1 Definisi**

Stroke merupakan salah satu gangguan fungsi saraf yang diakibatkan oleh disfungsi pembuluh darah otak yang membuat aliran darah menuju otak tidak normal secara tiba-tiba atau dalam waktu singkat yang menimbulkan berbagai tanda dan gejala sesuai dengan area otak yang cedera oleh karena suplai darah yang tidak adekuat. Berbagai mekanisme mampu menghentikan aliran darah menuju otak, secara garis besar dikelompokkan menjadi stroke iskemik (penyumbatan pembuluh darah) atau stroke hemoragik (pecahnya pembuluh darah) adalah dua contoh faktor yang dapat menghentikan aliran darah ke otak, yang dapat menyebabkan gejala kematian jaringan otak (Avula et al., 2020).

###### **2.1.1.2 Epidemiologi**

Lebih dari 7,6 juta kasus baru stroke iskemik dilaporkan di seluruh dunia pada tahun 2019, lebih dari 62% dari semua kasus stroke, menurut Lembar Fakta Stroke Global 2022 dari World Stroke Organization. Sekitar 5,5 juta kematian dan 13,7 kasus baru stroke terjadi setiap tahun (Kemenkes, 2019). Negara berpendapatan rendah dan menengah bertanggung jawab atas sekitar 70% dan 87% kematian akibat stroke. Studi terbaru menunjukkan bahwa prevalensi stroke iskemik di Indonesia meningkat dari 7% pada tahun 2013 menjadi 10,9% pada tahun 2018 dengan 2.120.362 orang yang diperkirakan terkena stroke. Stroke terjadi lebih sering di perkotaan (63,9%) daripada di pedesaan (36,1%). Sebagian besar kasus

stroke yang didiagnosis oleh tenaga kesehatan berusia di atas 75 tahun (43,1%), dengan terendah pada kelompok usia 15-24 tahun sebesar 0,2%. Faktor risiko stroke yang paling sering dilaporkan termasuk diabetes, hipertensi, dan dislipidemia (Gusti Ayu Ria Widiani, 2023). Provinsi Kalimantan Timur memiliki tingkat tertinggi (14,7%) dan Papua memiliki tingkat terendah (4,1%), menurut Riskesdas 2018.

### **2.1.1.3 Faktor Risiko**

#### **A. Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi**

1. Hipertensi: Faktor risiko utama yang memengaruhi kejadian stroke iskemik adalah hipertensi. Pengendalian rutin tekanan darah sangat penting untuk menekan risiko stroke.
2. Merokok: Sel sel tubuh dirusak oleh kandungan rokok yang beracun, sehingga meningkatkan risiko stroke iskemik.
3. Diet yang Tidak Sehat: Menonsumsi makan makanan yang seimbang dan sehat karena makanan yang tinggi lemak, gula, dan garam dapat memacu risiko stroke iskemik.
4. Kurang Aktivitas Fisik: Risiko stroke iskemik dapat meningkat dengan kurangnya aktivitas fisik. Sangat disarankan untuk berolahraga secara teratur dan melakukan aktivitas fisik yang cukup.
5. Penyakit Jantung Koroner: Pengendalian rutin penyakit jantung koroner sangat penting karena penyakit ini meningkatkan risiko stroke iskemik.

#### **B. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Diubah**

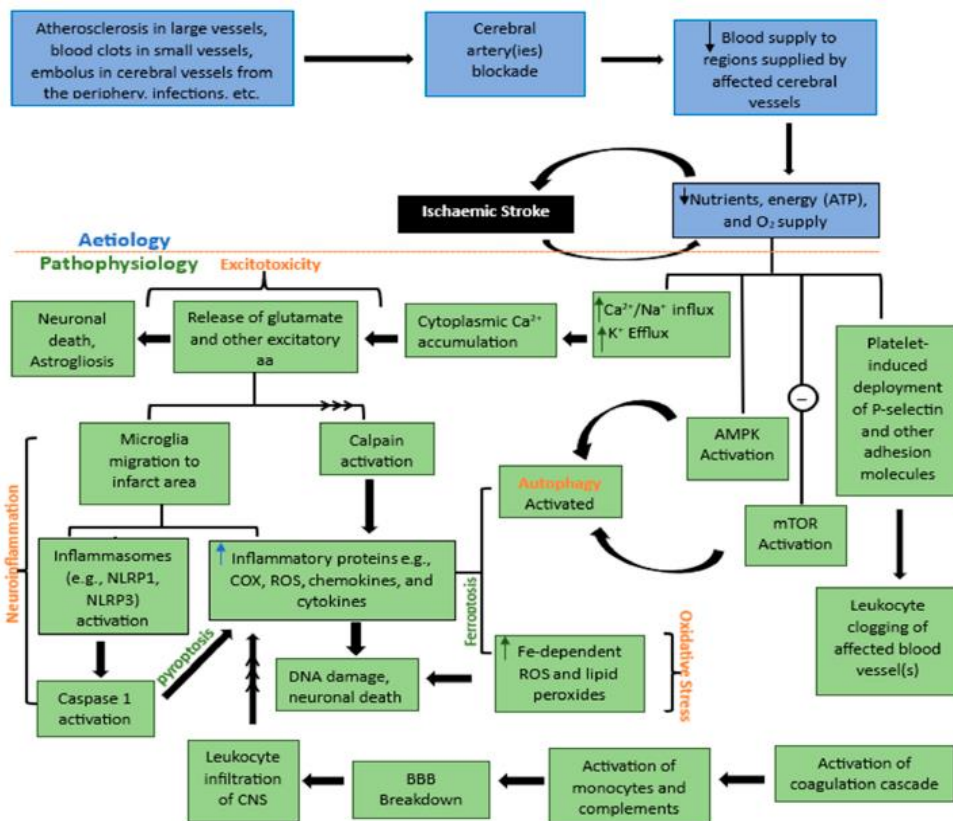
1. Usia: Risiko stroke iskemik meningkat dengan usia. Mengendalikan faktor risiko yang dapat diubah sangat penting untuk mengurangi risiko stroke.

2. Jenis Kelamin: Pria lebih rentan terhadap stroke iskemik dibandingkan perempuan. Untuk mengurangi risiko stroke, pengendalian faktor risiko yang dapat dimodifikasi sangat penting.
3. Riwayat Penyakit Stroke: Memiliki riwayat penyakit stroke dalam keluarga dapat meningkatkan risiko stroke iskemik, jadi sangat penting untuk mengendalikan faktor risiko yang dapat diubah untuk mengurangi risiko stroke. (Yofa Anggriani Utama, 2022)

#### 2.1.1.4 Patofisiologi

Salah satu penyebab utama gangguan pada orang dewasa di seluruh dunia, stroke iskemik disebabkan oleh berkurangnya suplai darah ke otak dalam hitungan menit, baik sebagian maupun seluruhnya dikarenakan sumbatan *blood clot* atau thrombus yang disebabkan oleh *atherosclerosis plaque* (Maryam A. Salaudeen, 2023). Kekurangan ini sering kali disebabkan oleh darah yang bocor dari pembuluh darah otak yang pecah (stroke hemoragik) atau aliran darah yang tersumbat (stroke iskemik). Banyak penelitian telah dilakukan mengenai perubahan molekuler dan seluler yang terjadi setelah stroke, yang telah meningkatkan pengetahuan kita mengenai patofisiologi dan faktor risiko penyakit ini.

Gangguan aliran darah ke jaringan otak memicu serangkaian peristiwa yang berkontribusi terhadap patofisiologi stroke iskemik. Inti iskemik, area yang rusak, mengalami kematian sel yang tidak dapat dipulihkan akibat kekurangan oksigen dan nutrisi. Penumbra iskemik, yang mengelilingi inti, adalah tempat sel-sel yang masih dapat diselamatkan tetapi rentan terhadap bahaya. Gambaran patofisiologis stroke iskemik meliputi stres oksidatif, autofagi, eksitotoksisitas, radang saraf, dan apoptosis.



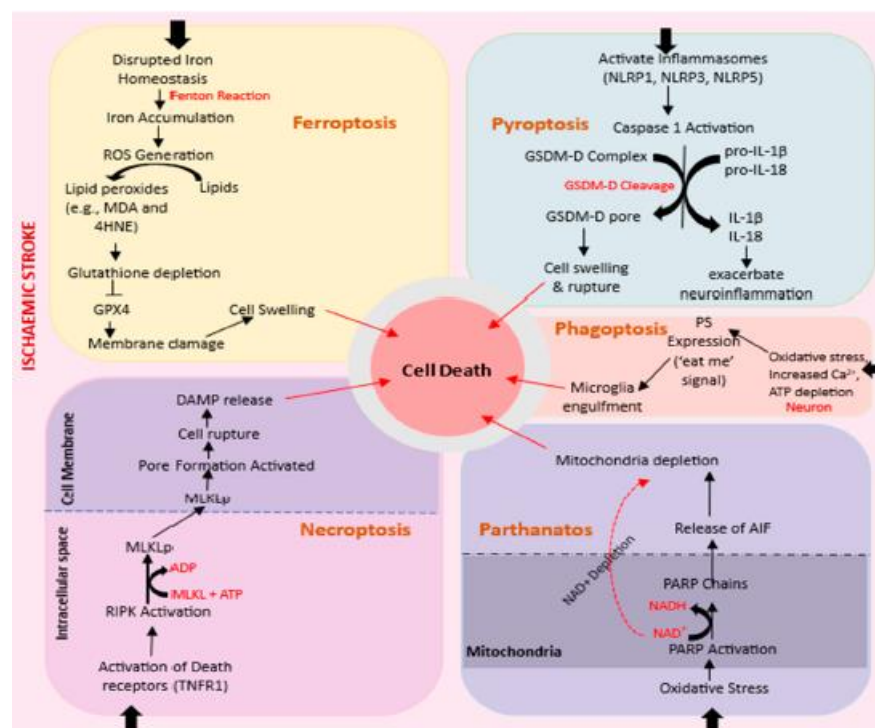
**Gambar 2.1** Etiologi dan Patofisiologi Stroke Iskemik

Dikutip dari Maryam A. Salaudeen, 2023

Salah satu proses penting dalam stroke iskemik adalah eksitotoksitas, yang diakibatkan oleh gradien ion ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ) dan produksi energi yang terganggu dalam seluler jaringan otak setelah terjadi penurunan aliran darah (Jui-Lin Fan, 2020). Hal ini mengakibatkan lonjakan ion kalsium ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  influx) yang memulai proses kematian sel. Komponen penting lainnya yang menyebabkan kerusakan saraf adalah stres oksidatif, yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Salah satu ciri utama stroke iskemik adalah disfungsi mitokondria, yang meningkatkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang mengganggu fungsi mitokondria dan menyebabkan kematian sel (Beatriz Amado, 2022).

Perkembangan stroke iskemik secara signifikan dipengaruhi oleh peradangan saraf, yang ditandai dengan produksi mediator

inflamasi dan aktivasi sel imun. Kerusakan jaringan dan kematian neuron dapat diperparah oleh reaksi inflamasi ini. Seiring dengan jalur kematian sel lainnya seperti ferroptosis, nekroptosis, fagoptosis, partanatos, dan piroptosis, apoptosis juga terkait dengan patogenesis stroke iskemik (Wei Xu, 2016).



**Gambar 2.2** Mekanisme kematian sel yang menyebabkan Iskemik Stroke

Dikutip dari Maryam A. Salaudeen, 2023

Bisa dikatakan sel sebagai fasilitas daur ulang mikroskopis. *Autophagy* berfungsi di dalam sel sebagai semacam sistem limbah, membongkar dan mendaur ulang komponen yang rusak atau tidak berguna. Hal ini menjaga segala sesuatu agar tetap berfungsi dengan baik di dalam sel yang sehat. Namun, *autophagy* memainkan peran penting dalam serangkaian peristiwa yang terjadi ketika sel-sel otak kekurangan oksigen dan nutrisi selama stroke, karena tidak adanya aliran darah yang disebabkan oleh stroke membuat sel-sel otak kekurangan nutrisi seperti oksigen dan gula. Hal ini mengaktifkan sakelar *adenosin monophosphate kinase* (AMPK),

yang menyalakan *autophagy* dalam upaya menghemat energi. *Autophagy* dipicu oleh berbagai penyebab lain sebagai reaksi terhadap stroke, termasuk mitokondria yang rusak (*mitochondria dysfunction*) dan terjadi penumpukan *reactive oxygen species (ROS)*, hal ini disebut *mitophagy*. *Mitophagy* adalah subtype *autophagy* yang menargetkan mitokondria rusak untuk didegradasi, mencegah akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) dan menjaga kualitas mitokondria. Pada stroke iskemik, kekurangan oksigen dan nutrisi memicu disfungsi mitokondria, mengaktifkan jalur AMPK untuk memulai *autophagy* dan *mitophagy* guna memulihkan homeostasis seluler. *Mitophagy* berperan penting dalam mengurangi stres oksidatif dengan mengeliminasi mitokondria yang rusak, sehingga mencegah pelepasan faktor pro-apoptosis seperti sitokrom c. Jalur pensinyalan AMPK, bersama dengan protein PINK1 dan Parkin, mengatur proses ini melalui penandaan mitokondria yang terdepolarisasi untuk degradasi, yang pada akhirnya membantu pemulihan sel setelah cedera iskemik (Shen Luoan, et al, 2021).

Sel-sel otak yang kelaparan dapat mengambil manfaat besar dari *autophagy* dan *mitophagy*, yang membantu kelangsungan hidup dan perbaikannya. Namun, kelebihan dari hal yang positif dapat berbahaya. *Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ )* merupakan mekanisme lain yang turut menginduksi autofagi pada kasus iskemia stroke dengan kondisi jaringan otak yang tengah mengalami hipoksia menginduksi transkripsi gen yang menyebabkan *autophagy*. Overdosis *autophagy* dapat menyebabkan kerusakan komponen seluler yang vital dan pada akhirnya menyebabkan kematian sel. *Autophagy* pada stroke iskemik adalah tindakan penyeimbangan yang rumit. Tergantung pada kekuatan dan durasinya, *autophagy* dapat menyebabkan kerusakan atau perlindungan sel otak. Sangatlah penting untuk memahami proses ini agar dapat menciptakan pengobatan stroke di masa depan (Dayun Feng, 2017).

### 2.1.1.6 Diagnosis

#### A. Riwayat Medis dan Pemeriksaan Fisik

Menggali informasi terkait faktor risiko yang dimiliki oleh penderita, dan riwayat penyakit keluarga dari pasien. Selanjutnya, perlu dilaksanakan pemeriksaan fisik yang bisa ditemukan dari pasien, yakni :

1. Kesalahpahaman
2. Koordinasi dan keseimbangan
3. Kesadaran mental
4. *Numbness* atau kelemahan di wajah, lengan, dan kaki
5. Sulit berbicara atau melihat jelas

#### B. Pemeriksaan Penunjang

Tes penunjang dilaksanakan untuk membantu menegakkan diagnosis dan mengeliminasi masalah kesehatan lain yang memiliki gejala atau tanda yang sama.

##### 1. Tes Imaging

Tes imaging melihat aliran darah di otak. Gambar-gambar ini akan membantu menentukan tipe stroke yang Anda alami dan di mana stroke terjadi di otak Anda. Semakin cepat tes ini dapat dilakukan, semakin baik dokter Anda dapat mendiagnosis dan mengobati Anda. Ada beberapa tes imaging yang digunakan untuk mendiagnosis stroke, (Franziska Herpich, 2020) :

- a. *Computed Tomography* (CT) : Mengandalkan sinar-X guna menangkap gambar-gambar yang jelas dan rinci dari otak Anda. Tes CT ini sering dilakukan setelah stroke diperkirakan. Tes CT ini dapat menunjukkan apakah terjadi perdarahan di otak atau kerusakan pada sel-sel otak dari stroke.
- b. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) : Mengandalkan gelombang radio dan magnet guna memproyeksikan tangkapan berbagi gambar dari otak Anda. Tes MRI ini

mungkin digunakan sebaliknya atau bersamaan dengan tes CT untuk mendiagnosis stroke. Tes MRI ini dapat mengidentifikasi perubahan pada jaringan otak dan kerusakan pada sel-sel otak.

- c. *Digital Subtraction Angiography (DSA)* : Digunakan untuk melihat pembuluh darah yang sempit di leher dan aneurisma atau *arteriovenous malformation (AVM)* di otak.
- d. *Positron Emission Tomography (PET)* : Digunakan untuk melihat pembuluh darah yang sempit di leher dan aneurisma atau *arteriovenous malformation (AVM)* di otak.

## 2. Tes Darah

Tes darah akan menguji jumlah sel darah merah dan platelet, serta tingkat glukosa dalam darah untuk memastikan bahwa mereka stabil. Tes darah ini juga dapat membantu menentukan apakah obat tertentu dapat mengobati stroke. pelaksanaan tes darah untuk melihat bagaimana baik darah menggumpal dan untuk mencari kerusakan otot.

## 3. Electrocardiogram (EKG)

Tes EKG dapat membantu menemukan masalah jantung yang dapat menyebabkan stroke. Contoh, tes ini dapat membantu mendiagnosis fibrilasi atrium atau serangan jantung sebelumnya.

## 4. Lumbar Puncture (Spinal Tap)

Tes ini digunakan jika tes imaging tidak menemukan perdarahan di otak, namun dicurigai adanya stroke hemoragik. Dalam tes ini, jarum digunakan untuk mengumpulkan cairan dari sekitar tulang belakang. Cairan tersebut dites untuk menemukan substansi yang berasal dari sel darah yang rusak. (Franziska Herpich, 2020)

## **2.1.2 Kadar HbA1c**

### **2.1.2.1 Klasifikasi**

HbA1c merupakan suatu protein yang terikat pada hemoglobin dalam darah. Hemoglobin glikosilat (HbA1c) digunakan sebagai indikator untuk mengevaluasi kadar gula darah pada pasien diabetes. Kadar HbA1c menunjukkan tingkat gula darah rata-rata dalam 90 hari (American Diabetic Association, 2019).

Tingkat kadar HbA1c dibagi menjadi beberapa kategori berikut:

1. Normal : Kadar HbA1c kurang dari 5,6%.
2. Prediabetes : Kadar HbA1c antara 5,6% dan 6,4%.
3. Diabetes : Kadar HbA1c lebih dari 6,4%.

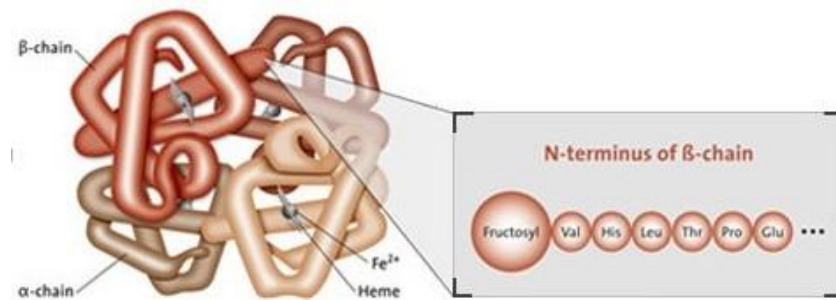
Kadar HbA1c yang tinggi dapat meningkatkan risiko komplikasi diabetes, seperti:

1. Kerusakan ginjal : Kadar HbA1c lebih dari 8% dapat meningkatkan risiko kerusakan ginjal.
2. Kerusakan saraf: Kadar HbA1c lebih dari 8% dapat meningkatkan risiko kerusakan saraf.
3. Kerusakan jantung: Kadar HbA1c lebih dari 8% dapat meningkatkan risiko kerusakan jantung. (American Diabetic Association, 2019)

### **2.1.2.2 Regulasi Fisiologis**

HbA1c terbentuk melalui proses nonenzimatik, di mana glukosa mengikat secara spontan dengan amino grupa pada rantai  $\alpha$  dan  $\beta$  hemoglobin. Proses ini disebut sebagai reaksi Maillard, karena ditemukan oleh Louis-Camille Maillard pada tahun 1912. Reaksi ini terjadi ketika glukosa mengalami degradasi dan

mengikat dengan amino grupa, menghasilkan suatu produk yang disebut adduct. (John B. Buse, Md, Phd, 2013)



**Gambar 2.3** Ikatan Hemoglobin dengan molekul glukosa dalam darah

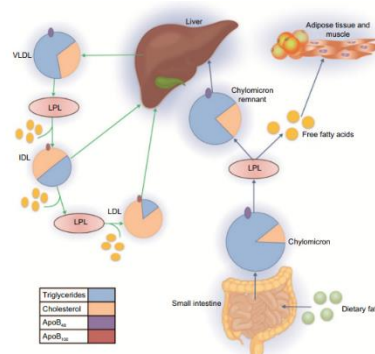
Dikutip dari John B. Buse, Md, Phd, 2013

Proses terbentuknya hemoglobin glikosilat disebut glikosilasi yang secara spontan terjadi dalam sirkulasi, dan terjadi bila hemoglobin bercampur dengan larutan kadar glukosa yang tinggi. Terjadi bila satu gugus glukosa mengikat rantai beta molekul hemoglobin secara ireversibel. Tingkat glikosilasi meningkat seiring dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah. (John B. Buse, Md, Phd, 2013)

### 2.1.3 Low Density Lipoprotein Cholestrol (LDL-C)

#### 2.1.3.1 Regulasi Fisiologis

LDL merupakan Jenis lipoprotein berat rendah yang rendah densitas terdiri dari 1.500 molekul kolesterol yang terbungkus oleh lapisan fosfolipid dan molekul kolesterol tidak teresterifikasi (I Gede B. A. Raditya, 2018). Memahami proses pembuatan low-density



**Gambar 2.4** Proses sintesis lipid dalam liver

Dikutip dari Peter P Toth, 2016

lipoprotein (LDL) sangat penting untuk memahami relevansi metabolik molekul penting ini, yang terlibat dalam pengangkutan kolesterol ke seluruh tubuh. Hati adalah organ utama di mana LDL diproduksi melalui serangkaian tahapan yang berbelit-belit. Dimulai dari sintesis VLDL, hati memproduksi Very Low Density Lipoprotein (VLDL) sebagai langkah pertama dalam pembentukan LDL. Retikulum endoplasma hepatosit merakit VLDL, yang terdiri dari fosfolipid, apolipoprotein, ester kolesterol, dan trigliserida. Setelah diproduksi, VLDL memasuki sirkulasi dan mengangkut kolesterol dan trigliserida dari hati ke jaringan perifer (Shelness GS, 2001).

Pada tahapan ini, terjadi transformasi VLDL menjadi Low Density Lipoprotein (LDL). Konversi VLDL menjadi LDL memerlukan enzim yang disebut lipoprotein lipase, yang terdapat pada permukaan arteri darah. Fungsinya antara lain melipolisis VLDL saat bergerak melalui aliran darah. Trigliserida dihilangkan dari VLDL sebagai hasil dari proses ini, mengubahnya menjadi Intermediate-Density Lipoprotein (IDL). Setelah itu, dilanjutkan dengan pematangan menjadi LDL. Intermediate Density Lipoprotein (IDL) mengalami metabolisme lebih lanjut, yang menghasilkan LDL. Reaksi ini menghasilkan pengayaan ester kolesterol dalam partikel dengan membuang trigliserida ekstra dari IDL (Shelness GS, 2001).

Perlu suatu reseptor untuk mengenali dan memetabolisme berbagai substrat metabolik yang tersirkulasi dalam darah. Hepatosit dan jaringan perifer adalah salah satu sel dalam tubuh yang memiliki reseptor LDL, yang bertanggung jawab untuk mengidentifikasi partikel LDL. Metode yang digunakan LDL untuk berikatan dengan reseptornya membuat sel lebih mudah menyerap kolesterol untuk digunakan dalam berbagai fungsi seluler. Sinyal hormonal, kecenderungan genetik, dan konsumsi makanan adalah beberapa elemen yang secara ketat mengontrol pembuatan LDL. Sintesis dan metabolisme LDL dapat dipengaruhi oleh sejumlah faktor, termasuk pilihan diet, resistensi insulin, dan hiperlipidemia (Matilde Alique, 2015).

Penyakit keturunan yang ditandai dengan peningkatan kadar LDL dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, hiperkolesterolemia familial, dapat diakibatkan oleh disregulasi sintesis dan metabolisme LDL. Untuk mengelola penyakit lipid dan menghindari masalah kardiovaskular, sangat penting untuk memahami mekanisme yang mendasari pembentukan LDL. Singkatnya, proses hati yang rumit dan dikontrol secara ketat dalam memproduksi lipoprotein densitas rendah (LDL) sangat penting untuk menjaga homeostasis kolesterol (Jie Lin, 2020).

### 2.1.3.2 Klasifikasi

Tumpukan substrat pada dinding interna vaskular tebal dan keras yang dikenal sebagai plak dapat terbentuk di dinding bagian dalam arteri ketika kadar kolesterol low-density lipoprotein (LDL) yang tinggi bergabung dengan lemak dan komponen lainnya. Aliran darah dapat berkurang ketika arteri menyempit dan tersumbat. Gumpalan darah dapat terbentuk di tempat ini jika akumulasi plak pecah, atau sebagian dapat pecah dan masuk ke dalam aliran darah, yang mengakibatkan serangan jantung atau stroke. Menurut pedoman terbaru American College of Cardiology dan American Heart Association, "lebih rendah lebih baik" dalam hal menurunkan risiko berbagai penyakit vaskular. (American Heart Assacotion, 2023).

Berdasarkan American Heart Association, kadar kolestrol LDL memiliki interval sebagai indikator klinis risiko terjadinya penyakit vaskular, yakni (American Heart Association, 2023) :

Normal : 100 mg/dL

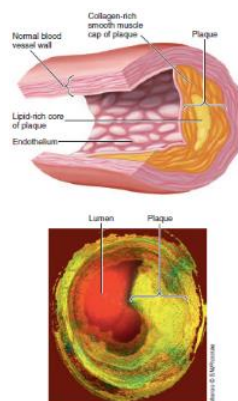
Borderlines : 160 - 189 mg/dL

High Risk : 190 -219 mg/dL

Bilamana memiliki riwayat penyakit jantung atau stroke, dan dalam pengobatan kontrol kolestrol, dianjurkan kadar kolestrol LDL 70 mg/dL (American Heart Assacotion, 2023).

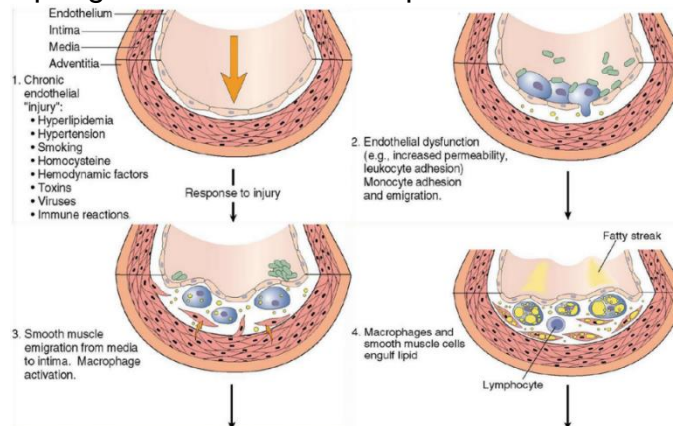
### 2.1.4 Artherosclerosis

#### 2.1.4.1 Patogenesis



**Gambar 2. 5** Penampakan *Artherosclerosis*  
Dikutip dari Sherwood Human Physiology 9<sup>th</sup>, 2016

Hiperlipidemia dan oksidasi lipid menyebabkan aterosklerosis, yang merupakan penyakit intima pembuluh darah yang mempengaruhi semua sistem pembuluh darah dari aorta ke

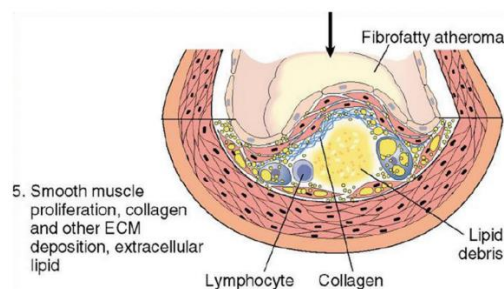


**Gambar 2. 6** Pembentukan *Artherosclerosis*

*Dikutip dari Mahmoud Rafieian-Kopaei, 2014*

arteri koroner dan dibedakan oleh plak intima. Penyakit ini telah lama menjadi penyebab utama kematian di negara maju. Kata Yunani untuk "aterosklerosis" mengacu pada penumpukan lemak dan penebalan lapisan intima arteri. Inti tengah plak mengandung bahan lemak yang dilapisi dengan lapisan berserat. Istilah "atherosis" dan "sklerosis" mengacu pada penumpukan lemak dan keberadaan banyak makrofag, masing-masing, dan lapisan fibrosis yang meliputi jaringan ikat, leukosit, dan sel otot polos (SMC). (Mahbubeh Setorki, 2013).

Penempelan lemak pada dinding interna pembuluh darah adalah indikasi pertama aterosklerosis, yang disebabkan oleh peningkatan kadar lipoprotein yang terlokalisasi dalam lapisan intima arteri. Karena lipoprotein dapat menempel atau menyusup ke endotel, lipoprotein terakumulasi dalam intima pembuluh darah, terutama low-density lipoprotein (LDL). Dari akumulasi inilah plak lemak berkembang. Lipid dan sitokin yang teroksidasi terlibat dalam proses ini. Intima vaskular diserang oleh monosit dan limfosit T pada tahap awal aterosklerosis. Melalui dinding pembuluh darah, monosit, sel T, dan leukosit mononuklear menembus endotel. Dalam proses ini, molekul adhesi dan kemokin diekspresikan, yang menyebabkan monosit, sel otot polos, dan limfosit menyusup ke dalam lesi. Dampak serangkaian mekanisme di atas, menyebabkan pembentukan sel busa. Di dalam intima, fagosit mononuklear berkembang menjadi makrofag. LDL yang teroksidasi diambil dan diakumulasi oleh makrofag, menghasilkan sel busa. Aterosklerosis berkembang lebih cepat akibat sel busa ini (Anne Burke-Gaffney, 2002).



**Gambar 2. 7** Pembentukan *Artherosclerosis*  
Dikutip dari Mahmoud Rafieian-Kopaei, 2014

Progresivitas plak ini memicu terjadinya pembentukan ateroma. Sel otot polos dan sel endotel menghasilkan hormon pertumbuhan dan peptida, yang menyebabkan kerusakan parah pada jaringan pembuluh darah. Migrasi sel otot polos ini menghasilkan konstruksi tutup berserat. Pembentukan plak aterosklerotik terdiri dari limfosit, sel busa, epitel pembuluh darah, kalsium, ester kolesterol, dan senyawa lemak, di antaranya. Pinggiran plak yang terbentuk mengandung makrofag dan limfosit T, yang melepaskan protein yang dapat mengikis tutup fibrosa dan menyebabkan plak pecah. sehingga memicu penyumbatan aliran darah dan pembentukan gumpalan, dengan kata lain trombotik atau embolus pada pembuluh darah (Asgary, 2013).

## 2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

**Tabel 2.1** Hasil Penelitian Terdahulu

No	Penulis (Tahun)	Judul Penelitian	Bahan	Metode	Hasil
1	John Peter, et al. (2018)	<i>Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis</i>	Analisa 36 artikel tentang keterkaitan peningkatan kadar HbA1c dan insidensi risiko stroke ( $\geq 18$ tahun) dengan dan tanpa diabetes	Penelitian ini menggunakan <i>Observational cohort dan studies case control cohort studies dan</i>	Peningkatan kadar HbA1c dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk mengalami stroke iskemik pada kejadian pertama pada kelompok tanpa diabetes melitus dan

			melitus tipe 1 & 2	disesuaikan dengan <i>pooled hazard ratio (HR)</i> dan ketepatannya dihitung dengan menggunakan <i>Random Effects Model Meta-Analyses</i>	risiko yang lebih tinggi untuk mengalami stroke pada kelompok dengan diagnosis diabetes melitus. Untuk setiap kenaikan 1% HbA1c, baik kelompok non-diabetes melitus dan diabetes melitus memiliki risiko yang lebih tinggi stroke iskemik pertama kali dengan rata-rata HR (interval kepercayaan 95%) masing-masing 1,49 (1,32, 1,69) dan 1,24 (1,11, 1,39)
2.	Chenghe Sun et al. (2020)	Glycosylated Hemoglobin A1c Predicts Intracerebral Hemorrhage	Penelitian menggunakan 202 pasien, 86 pengidap intracerebral hemoragik,	Penelitian ini menggunakan design penelitian <i>cohort study</i> ,	Hemoglobin Glikosilat merupakan prediktor independent dari Intracerebral hemoragik

		with Acute Ischemic Stroke Post-Mechanical Thrombectomy	25 gejala serebral hemoragi, dan 90 pasien dengan gejala yang bervariasi	dengan analisa data menggunakan Rankin Scale scores melalui <i>Chi square</i> atau <i>Fisher's exact test</i>	(terspesialisasi, gejala intracerebral hemoragik) pada pasien dengan stroke iskemik akut dengan penatalaksanaan thromboectomy. Hemoglobin A1c terglukosilasi > 6,5% secara signifikan berhubungan dengan peningkatan mortalitas (OR, 1,511; 95% CI, 1.0422.191; P = 0.029) dan secara negatif terkait dengan hasil yang menguntungkan (OR, 0,480; 95% CI, 0,2960,781; P = 0,003) pada hari ke-90
3.	Maciej Banach, Niloofar Shekoohi, Dimitri	<i>Relationship between low-density lipoprotein cholesterol,</i>	PubMed, SCOPUS, Web of Science and	Penelitian <i>meta analysis</i> dengan analisa	Penelitian ini menunjukkan partisipan yang memiliki kadar LDL-C

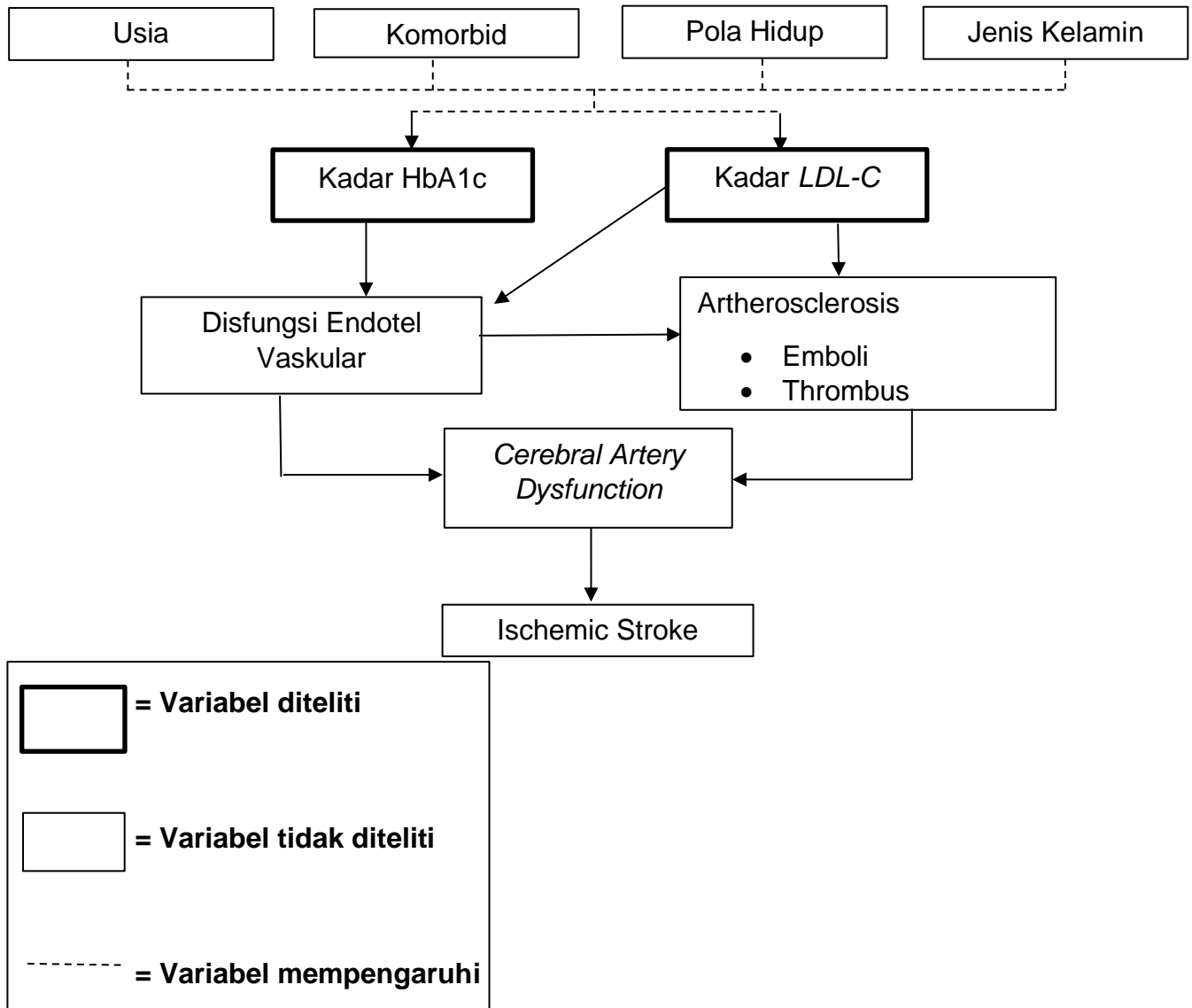
	P. Mikhailidis, Gregory Y.H. Lip, Adrian V. Hernandez, Mohsen Mazidi (2022)	<i>lipid-lowering agents and risk of stroke: a meta-analysis of observational studies (n = 355,591) and randomized controlled trials</i>	Google Scholar	data cohort study dengan Teknik analisis data yang digunakan adalah I2 test	tinggi memiliki risiko yang tinggi terhadap insidensi stroke iskemik dibandingkan stroke hemoragik. Setiap peningkatan 1% dalam HbA1c pada pasien Stroke Iskemik Akut dengan DM dikaitkan dengan penurunan 87% dalam hasil klinis yang merugikan selama 3 bulan (OR = 0,13, 95% CI: 0,02-0,81).
4.	Aleksandra Zeljkovic, Jelena Vekic, Vesna Spasojevic-Kalimanska, Zorana Jelic-Ivanovic,	<i>LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: Prediction of risk and short-term mortality</i>	Dilakukan pada 200 orang pasien stroke iskemik pertama kali onset, dan yang masuk kriteria inklusi sebanyak1	Penelitian ini merupakan studi Observasional Analitik dengan menggunakan serangkaian test untuk	Penelitian ini menunjukkan bahwa LDL yang lebih tinggi berkaitan dengan kematian jangka pendek setelah terjadi stroke iskemik akut, menurut penelitian ini

	Natasa Bogavac-Stanojevic, Brankica Gulan, Slavica Spasic (2009)		62 partisipan	mengelola hberbagai variable yang uji dengan menggunakan <i>ANOVA test, T-test, Chi-square test</i> , dan <i>Spearman colleration analysis</i>	LDL adalah indikator yang dapat diandalkan untuk perkembangan stroke iskemik akut serta kematian jangka pendek berikutnya. Peningkatan sdLDL merupakan prediktor signifikan untuk AIS (OR=4,31; P<0,001) dan mortalitas di rumah sakit setelah AIS (OR=5,50; P<0,05)
5.	Putri Ayudia, Yudhism an Imran (2023)	Kadar kolesterol ldl sebagai prediktor lama perawatan pada pasien stroke iskemik akut	Penelitian ini mengambil data rekam medis 34 pasien stroke iskemik di RS Juanda Kuningan Jakarta Barat, periode Februari 2019 –	Penelitian ini menggunakan <i>cross sectional</i> , dengan analisa data bivariat menggunakan <i>Chi square</i> dan Analisa	Penelitian ini menunjukkan hasil kolerasi positif yang kuat antara kadar LDL-C dengan lama perawatan stroke iskemik, sekaligus menunjukkan bahwa kadar kolesterol LDL adalah faktor

			Februari 2020.	multivariat .	yang paling berpengaruh terhadap lama perawatan pasien stroke iskemik akut. terdapat hubungan yang signifikan antara kadar kolesterol LDL dengan lama rawat inap pada pasien stroke iskemik akut ( $p=0,042$ ) dan merupakan variabel yang berpengaruh secara bermakna ( $OR=35,212$ )
--	--	--	----------------	---------------	--

## 2.3 Kerangka Berpikir

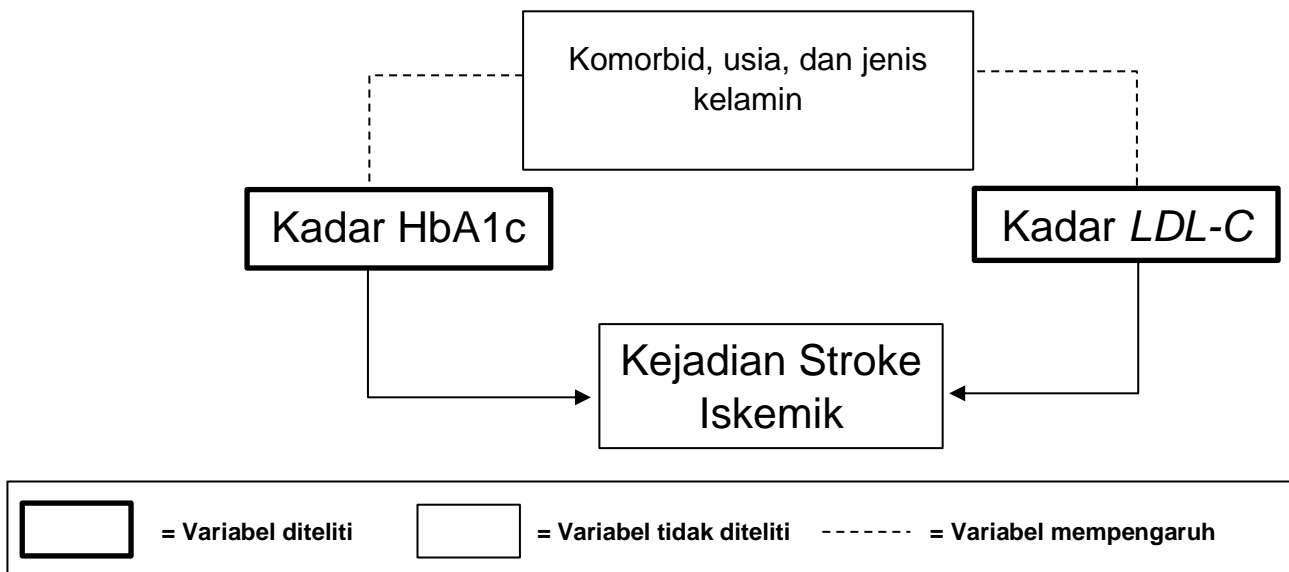
### 2.3.1 Kerangka Teori



Gambar 2.8 Kerangka Teori

### 2.3.2 Kerangka Konsep

Berikut kerangka konsep dari penelitian,



**Gambar 2.9** Kerangka Konsep

Kerangka konsep yang tersusun diatas, menggambarkan bahwa dalam penelitian ini , HbA1c menjadi objek untuk diteliti dengan kekayaan data yang digolongkan berdasarkan komorbiditas yang diderita pasien stroke iskemik. Berbagai komorbid yang diderita pasien menjadi variabel dependent bersamaan dengan kadar HbA1c yang akan mempengaruhi hasil data daripada tiap-tiap pasien stroke iskemik yang dijadikan variabel dependen pada penelitian ini.

Data diambil dari rekam medis pasien stroke iskemik, yang selanjutnya akan dikelompokan, dan diakumulasikan sesuai dengan kelompok komorbid. Komorbid yang dimaksud yakni, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, penyakit jantung, dan unsur non-komorbid yang dimasukkan oleh peneliti yakni, usia dan jenis kelamin.