



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Stroke Iskemik

2.1.1 Definisi stroke iskemik

Stroke iskemik merupakan kondisi yang ditandai oleh munculnya berbagai gejala defisit neurologis akibat terjadinya sumbatan pembuluh darah otak, yang menurunkan pasokan oksigen serta aliran darah pada jaringan otak. Stroke iskemik terjadi dikarenakan aliran darah yang terhambat menuju otak, terjadi trombosis karena terbentuknya plak aterosklerosis atau adanya emboli yang berasal dari pembuluh darah ekstrakranial, kemudian menyumbat pembuluh darah pada otak. Kondisi tersebut mengakibatkan pasokan darah menuju jaringan otak menjadi tidak adekuat dan membuat fungsi neurologis dapat terganggu (Perdossi, 2016).

2.1.2 Faktor resiko

Faktor risiko stroke merupakan berbagai kondisi yang dapat meningkatkan peluang terjadinya stroke pada seseorang. Secara umum, faktor risiko stroke iskemik dibedakan menjadi faktor yang masih dapat dikendalikan atau dimodifikasi (*modifiable*) dan faktor yang bersifat menetap dan tidak dapat dimodifikasi (*non-modifiable*).

A. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi (*modifiable risk factors*) mencakup berbagai kondisi maupun kebiasaan yang masih dapat dikendalikan atau diperbaiki untuk menurunkan kemungkinan terjadinya stroke, diantaranya:

1. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah sistolik >115 mmHg dapat meningkatkan risiko terjadinya stroke pada seseorang. Penelitian sebelumnya oleh Li *et al.* (2019) memperlihatkan bahwa adanya kaitan antara tekanan darah sistolik maupun diastolik terhadap meningkatnya kejadian stroke.

2. Merokok

Kandungan rokok berisi beragam zat kimia berbahaya, seperti tar maupun nikotin, yang dimana dapat masuk ke tubuh dan berpotensi terjadi gangguan endotel pembuluh darah arteri. Kerusakan tersebut dapat memicu proses pembentukan aterosklerosis pada pembuluh darah. Sehingga, kebiasaan merokok diketahui dapat mempercepat peningkatan risiko terjadinya stroke pada seseorang (Widyaswara *et al.*, 2019).

3. Alkohol

Kebiasaan mengonsumsi alkohol dalam frekuensi besar dengan jangka panjang akan menaikkan risiko hipertensi, dimana telah diketahui termasuk sebagai faktor risiko utama (Powers *et al.*, 2018).

4. Obesitas

Obesitas termasuk sebagai pemicu yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya stroke, terutama akibat pola konsumsi makanan tinggi kolesterol dan lemak serta tidak diimbangi dengan olahraga ataupun kegiatan fisik. Akumulasi lemak pada dinding pembuluh darah dapat memicu terbentuknya aterosklerosis, yang pada akhirnya berpotensi mengganggu aliran darah dan meningkatkan kemungkinan terjadinya stroke iskemik (Tamam, 2020).

5. Diabetes mellitus

Kondisi diabetes mellitus dapat sebagai pemicu meningkatnya penumpukan lipid serta terbentuknya plak pada lapisan endotel pembuluh darah. Kondisi tersebut berhubungan dengan terjadinya gangguan pada pembuluh darah, baik berupa penyumbatan maupun pecahnya pembuluh darah yang dapat menyebabkan stroke. Perubahan patologis ini berpotensi menimbulkan penyempitan arteri serebral sehingga perfusi darah menuju jaringan otak menurun akhirnya menyebabkan kerusakan hingga kematian sel (Powers *et al.*, 2018).

6. Dislipidemia

Keadaan tersebut dapat timbul apabila kadar lemak dalam darah berada pada tingkat yang terlampaui tinggi maupun rendah. Lipid sendiri termasuk komponen lemak yang meliputi trigliserida dan kolesterol. Kolesterol secara umum terbagi menjadi LDL (*Low Density Lipoprotein*) dan HDL (*High Density Lipoprotein*). Kenaikan kadar LDL dapat mengakibatkan penumpukan plak lemak pada pembuluh arteri sehingga berpotensi menimbulkan penyumbatan aliran darah. LDL berperan mengangkut kolesterol menuju sel-sel tubuh dari hati, namun apabila kadarnya berlebih dapat menyebabkan akumulasi kolesterol pada sel yang memicu pengerasan dinding arteri. Sebaliknya, HDL difungsikan untuk mengangkut kolesterol dari sel kembali menuju hati sehingga berperan dalam membantu mengurangi penumpukan lemak pada pembuluh darah. Oleh karena itu, kadar HDL yang rendah dapat memberikan dampak

negatif karena meningkatkan risiko terbentuknya plak pada dinding arteri (Khatana, 2020).

B. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (*non-modifiable risk factors*) mencakup berbagai kondisi yang sifatnya menetap dan tidak dapat diubah, namun tetap memiliki peranan untuk meningkatkan kemungkinan terjadinya stroke, diantaranya:

1. Ras

Masyarakat Asia diketahui memiliki kecenderungan mengalami stroke yang lebih tinggi dibandingkan masyarakat Eropa. Kondisi ini juga berkaitan dengan berbagai faktor, seperti lingkungan, pola konsumsi makanan, serta kondisi sosial ekonomi. Pola makan masyarakat Asia umumnya cenderung mengandung lebih banyak minyak dibandingkan pola makan masyarakat Eropa. Selain itu, berdasarkan data kesehatan di Amerika Serikat, kelompok keturunan Afrika-Amerika memiliki risiko mengalami stroke sekitar dua kali lebih besar dibandingkan penduduk keturunan Eropa (Tamam, 2020).

2. Usia

Gangguan pada sistem pembuluh darah cenderung meningkat dengan pertambahan usia seseorang, sehingga risiko terjadinya stroke juga menjadi semakin tinggi (Abernethy, 2018).

3. Genetik

Variasi genetik memiliki kontribusi yang cukup besar terhadap peningkatan risiko stroke melalui berbagai mekanisme yang mungkin terjadi. Salah satu contohnya adalah kelainan pada satu gen tertentu yang

dapat memicu gangguan pada berbagai sistem tubuh secara bersamaan (Ralston *et al.*, 2018).

4. Jenis kelamin (Kuriakose & Xiau, 2020).

Laki-laki secara mendasar berisiko lebih besar mengalami stroke dibandingkan perempuan. Kejadian stroke lebih banyak ditemukan pada pria sebelum wanita memasuki masa *menopause* dengan perbandingan sekitar 1,3 : 1. Namun, setelah *menopause*, risiko stroke pada perempuan menjadi hampir setara dengan laki-laki (Tamam, 2020).

2.1.3 Klasifikasi Stroke Iskemik

Stroke iskemik diklasifikasikan ke dalam lima sub kategori sesuai klasifikasi *Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)*. Sub kategori pertama adalah *large artery atherosclerosis* atau stroke akibat aterosklerosis pembuluh darah besar, yaitu kondisi aterosklerosis yang menyerang arteri besar maupun arteri sedang pada otak. Jenis stroke ini umumnya terjadi akibat oklusi trombotik atau emboli pada pembuluh darah serebral, yaitu sistem vertebrobasilar, arteri karotis interna, arteri serebri anterior, maupun arteri serebri media (Miceli *et al.*, 2023).

Sub kategori kedua adalah *small artery occlusion* atau stroke lakunar, yang terjadi karena adanya penyumbatan pada pembuluh darah kecil yang mensuplai bagian otak dalam (Shi & Wardlaw, 2016). Area yang paling sering terdampak pada stroke lakunar meliputi ganglia basalis, kapsula interna, talamus, area subkortikal, serta batang otak (Habib, 2018).

Selain itu, terdapat stroke kardioembolik, yaitu stroke yang diakibatkan oleh emboli dari jantung, kemudian menyumbat pembuluh darah di otak. Kondisi ini sering berkaitan dengan atrial fibrilasi, sementara stenosis mitral dan atrial fibrilasi

menjadi penyebab tersering stroke kardioembolik. Pada kondisi lainnya, yang juga dapat memicu emboli dari jantung antara lain riwayat operasi jantung, aneurisma, septum atrium, penggunaan katup jantung prostetik, endokarditis infeksi, kardiomiopati, endokarditis marantik, serta tumor jantung seperti miksoma, fibroelastoma, ataupun atrium (Abernethy, 2018).

Sub kategori berikutnya adalah *stroke of other determined etiology*, yaitu karena faktor lain yang dapat diidentifikasi secara jelas. Diseksi arteri termasuk salah satu penyebab yang sering ditemukan (Miceli *et al.*, 2023). Sementara itu, *stroke of undetermined etiology* merupakan jenis kelompok dengan penyebab belum pasti, baik karena terdapat lebih dari satu kemungkinan penyebab maupun karena pemeriksaan yang dilakukan belum lengkap sehingga etiologinya tidak dapat ditentukan secara pasti (Bulwa & Gupta, 2017).

2.1.4 Manifestasi Klinis Stroke Iskemik

Secara umum, stroke memiliki berbagai manifestasi klinis yang dapat muncul secara tiba-tiba pada penderitanya. Gejala yang sering ditemukan antara lain nyeri kepala hebat, afasia yang ditandai dengan gangguan berbicara ataupun sulit memahami pembicaraan, hemiparesis berupa kelemahan otot pada salah satu sisi badan, serta *facial pals* yang menyebabkan otot wajah mengalami kelemahan. Selain itu, stroke juga dapat menimbulkan perubahan mendadak pada status mental, seperti kebingungan, mengigau, hingga penurunan kesadaran atau koma. Gejala lain yang dapat terjadi meliputi disartria atau bicara pelo, serta gangguan penglihatan seperti diplopia atau penglihatan ganda (Alifia, 2021).

2.1.5 Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik akut berlangsung dikarenakan oleh gangguan sirkulasi darah menuju otak yang umumnya disebabkan oleh oklusi trombus sekitar 75% atau emboli sekitar 25%. Trombus terbentuk karena proses penggumpalan darah, sedangkan oklusi dapat dipicu oleh ruptur plak aterosklerosis yang mengakibatkan agregasi trombosit dan pembentukan bekuan darah. Disfungsi endotel sesuai teori *response to injury* dianggap sebagai tahap awal dalam proses terbentuknya aterosklerosis. Faktor risiko utama yang berperan dalam terjadinya disfungsi endotel salah satunya yaitu dislipidemia, diindikasikan dengan kenaikan kadar LDL serta penurunan kadar HDL (Kurniawan & Yanni, 2020). Beberapa bentuk disfungsi endotel yang dapat terjadi meliputi peningkatan permeabilitas endotel, gangguan fungsi antitrombogenik, peningkatan aktivitas prokoagulan, meningkatnya pelepasan zat vasokonstriktor, serta menurunnya produksi vasodilator (Herdianti *et al.*, 2018). Kondisi disfungsi endotel terjadi akibat gangguan keseimbangan antara mekanisme relaksasi dan kontraksi pembuluh darah maupun diantara mediator antikoagulan serta proagulan yang mengakibatkan perubahannya membran sel endotel, sehingga menjadi tahap awal terbentuknya aterosklerosis (Kurniawan & Yanni, 2020).

Aterosklerosis yang dikenal sebagai proses pengerasan pada dinding arteri, dimulai oleh masuknya LDL ke lapisan tunika intima arteri dikarenakan perbedaan afinitas *glycosaminoglycans* (GAGs) terhadap apo B100. Partikel lipoprotein tersebut selanjutnya mengalami oksidasi serta perubahan yang menjadi pemicu pelepasan beragam kemokin sehingga menarik monosit ke dalam pembuluh darah serta berdiferensiasi sebagai makrofag. Selanjutnya, makrofag akan

memfagositosis LDL teroksidasi dan berubah sebagai *foam cell* atau sel busa (Khatana *et al.*, 2020). Plak aterosklerosis yang mudah ruptur ditandai oleh inti kaya lipid dan kapsul tipis fibrosa. Penipisan fibromuskular dapat dipengaruhi oleh pelepasan kolagenase, aktivitas matriks metaloproteinase, serta enzim protease pada plak. Keadaan tersebut dapat berkembang menjadi disfungsi endotel yang memicu aktivasi trombosit melalui kaskade koagulasi sehingga terbentuk trombus. Trombus berukuran besar mengakibatkan terjadinya sumbatan pembuluh darah dan terhambatnya aliran darah menuju otak, sehingga suplai darah serebral menjadi berkurang (Smit *et al.*, 2020).

2.1.6 Diagnosis Stroke Iskemik

Diagnosis stroke ditegakkan melalui beberapa tahapan, diantaranya anamnesis, pemeriksaan fisik, evaluasi neurologis, dan pemeriksaan penunjang. Temuan dari seluruh pemeriksaan tersebut memiliki peranan yang krusial sebagai penentu jenis stroke yang dialami pasien, yang juga mampu memengaruhi pemilihan tata laksana yang tepat. Dengan diagnosis yang akurat, risiko kesalahan penanganan yang dapat meningkatkan angka morbiditas maupun mortalitas dapat diminimalkan (Setiawan, 2021).

A. Anamnesis

Anamnesia diperoleh informasi mengenai riwayat faktor risiko stroke yang dimiliki penderita, seperti diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, maupun riwayat stroke sebelumnya. Pasien stroke iskemik umumnya menunjukkan berbagai manifestasi klinis, diantaranya disfagia, muntah, kebutaan monokular, gangguan bahasa ataupun afasia, gangguan motorik

dan sensorik, penurunan kesadaran, hingga gangguan fungsi serebelum (Basyir *et al.*, 2021).

Algoritme penegakan diagnosis stroke sejak fase prahospital juga telah disusun oleh *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) untuk mempercepat identifikasi pasien stroke (Powers *et al.*, 2018). Dalam penerapannya, AHA/ASA menggunakan akronim FAST yang terdiri dari *Facial Droop, Arm Weakness, Slurred Speech, dan Time of Onset*. Akronim hanya digunakan sebagai metode skrining awal untuk mengenali tanda-tanda stroke. Namun, tidak seluruh gejala FAST harus ditemukan secara bersamaan untuk menegakkan diagnosis stroke, karena berbagai gejala neurologis lain juga dapat muncul pada pasien stroke iskemik (Chugh, 2019).

B. Pemeriksaan fisik

Evaluasi fisik pada pasien yang dicurigai mengalami stroke perlu dilakukan secara komprehensif, mulai dari penilaian kondisi umum, pengecekan tanda vital, hingga pengecekan secara keseluruhan *head to toe examination* (kepala hingga kaki). Pemeriksaan neurologis juga penting dilakukan untuk menilai fungsi saraf yang mendapati gangguan. Instrumen yang umum digunakan dalam pengukuran derajat keparahan stroke salah satunya yaitu NIHSS, dengan penilaian skor diantara 0–42. Penilaian NIHSS mencakup 11 aspek neurologis, seperti fungsi visual, pergerakan mata, kelemahan wajah, kekuatan motorik lengan dan tungkai, koordinasi ekstremitas, fungsi sensorik, kemampuan bahasa, kejelasan bicara, hingga adanya extinction dan inatensi.

C. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan darah lengkap dilakukan untuk mengidentifikasi kemungkinan adanya anemia maupun infeksi pada pasien. Selain itu, evaluasi sistem hemostasis seperti APTT, INR, PT, *bleeding time*, dan clotting time diperlukan dalam membantu menilai peluang terjadinya stroke hemoragik. Pemeriksaan kadar glukosa darah juga penting dilakukan guna menyingkirkan kondisi hipoglikemia yang dapat menimbulkan manifestasi neurologis menyerupai stroke. Pada pasien stroke iskemik yang dicurigai berkaitan dengan emboli, pemeriksaan elektrokardiografi dianjurkan dalam 24 jam pertama untuk mendeteksi adanya infark miokard, gangguan irama jantung, maupun fibrilasi atrium (Basyir *et al.*, 2021).

2.2 Lipoprotein

2.2.1 Definisi Lipoprotein

Lipoprotein adalah struktur molekuler yang tersusun atas komponen lipid, seperti trigliserida dan ester kolesterol, serta protein yang disebut apolipoprotein. Struktur ini berfungsi sebagai sistem transportasi lipid yang bersifat hidrofobik di dalam medium cair seperti darah atau plasma, sehingga lipid dapat diedarkan melalui aliran darah tanpa mengalami pengendapan (Feingold & Grunfeld, 2018).

Secara struktural, lipoprotein memiliki bagian inti (*core*) yang bersifat hidrofobik dan mengandung lipid netral, terutama trigliserida serta ester kolesterol. Di bagian luarnya terdapat lapisan (*shell*) yang bersifat amfipatik, terdiri atas fosfolipid, kolesterol bebas, dan apolipoprotein yang memungkinkan lipoprotein berinteraksi dengan plasma darah (Quispe *et al.*, 2021). Apolipoprotein yang berada

pada permukaan lipoprotein memiliki peran penting sebagai ligan reseptor sekaligus kofaktor enzim, sehingga berkontribusi dalam proses metabolisme lipid di dalam tubuh (Sabour *et al.*, 2021).

2.2.2 Jenis dan Karakteristik Lipoprotein

Lipoprotein plasma dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat densitas, ukuran partikel, komposisi lipid dan protein, serta jenis apolipoprotein yang dikandungnya (Feingold & Grunfeld, 2018).

1. *Chylomicron*

Chylomicron merupakan jenis lipoprotein dengan ukuran paling besar, yaitu sekitar 75–1200 nm, serta memiliki densitas paling rendah. Partikel ini sebagian besar tersusun atas trigliserida sekitar 85–90% yang berasal dari lemak makanan atau sumber eksogen (Heeren & Scheja, 2021). *Chylomicron* dibentuk di enterosit usus halus setelah konsumsi lemak, kemudian dialirkan melalui sistem limfatik sebelum masuk ke sirkulasi darah. Fungsi utamanya adalah mengangkut trigliserida menuju jaringan otot dan jaringan adiposa, sedangkan sisa metabolisme berupa *chylomicron* remnant akan kembali ke hati untuk diproses lebih lanjut (Albitar *et al.*, 2024).

2. *Very Low-Density Lipoprotein (VLDL)*

Lipoprotein VLDL dibentuk di hati dan berfungsi mendistribusikan trigliserida endogen hasil sintesis hepatic menuju jaringan perifer (Borén *et al.*, 2023). Sebagian besar komposisi VLDL terdiri atas trigliserida, sedangkan sisanya berupa kolesterol dalam jumlah lebih kecil. Partikel ini juga mengandung apolipoprotein B-100 (apoB-100) yang memiliki peranan penting dalam proses pengikatan reseptor. Trigliserida pada VLDL mengalami pemecahan oleh enzim

lipoprotein lipase (LPL) di dalam sirkulasi darah. Proses tersebut menyebabkan VLDL mengalami perubahan sebagai IDL, kemudian dapat dimetabolisme sebagai LDL (Feingold & Grunfeld, 2018).

3. *Intermediate-Density Lipoprotein (IDL)*

IDL yaitu partikel perantara yang terbentuk dari hasil metabolisme VLDL. Dibandingkan VLDL, IDL memiliki kandungan trigliserida yang lebih rendah, namun kadar kolesterol yang lebih tinggi (Heeren & Scheja, 2021). Partikel ini dapat diambil kembali oleh hati melalui reseptor LDL (LDL receptor/LDLR) atau mengalami metabolisme lanjutan menjadi LDL. Meskipun jumlahnya dalam plasma relatif sedikit, IDL memiliki peran penting sebagai sumber kolesterol bagi hati (Borén *et al.*, 2023).

4. *Low-Density Lipoprotein (LDL)*

Di dalam aliran darah, LDL dikenal sebagai lipoprotein utama pembawa kolesterol. Partikel ini sebagian besar mengandung kolesterol ester dengan sedikit kandungan trigliserida (Luciani *et al.*, 2024). LDL berperan mendistribusikan kolesterol menuju jaringan perifer untuk sintesis hormon steroid dan membentuk membran sel, serta proses metabolisme lainnya. Namun, peningkatan kadar LDL dapat memicu akumulasi kolesterol pada dinding arteri yang berperan dalam proses aterosklerosis serta memperburuk risiko penyakit kardiovaskular (Borén *et al.*, 2023).

5. *High-Density Lipoprotein (HDL)*

HDL yaitu jenis lipoprotein berdiameter kecil, sekitar 5–12 nm, disertai densitas paling tinggi akibat kandungan proteinnya yang dominan, terutama apolipoprotein A-I (apoA-I) (Kontush *et al.*, 2023). HDL memiliki fungsi utama

pada *reverse cholesterol transport*, yaitu membawa kelebihan kolesterol kembali menuju hati dari jaringan perifer dan makrofag agar dikeluarkan melalui empedu. Selain berperan dalam transportasi kolesterol, HDL juga mempunyai efek antioksidan, antiinflamasi, serta perlindungan terhadap endotel pembuluh darah yang membantu menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis (Rohatgi, 2021).

6. Lipoprotein(a) [Lp(a)]

Lp(a) merupakan partikel lipoprotein yang menyerupai LDL namun mengandung tambahan apolipoprotein(a), yang memiliki struktur mirip plasminogen (Tsimikas, 2024). Kehadiran apolipoprotein(a) menyebabkan Lp(a) tidak hanya berperan dalam transportasi kolesterol, tetapi juga meningkatkan risiko trombotik akibat gangguan proses fibrinolisis. Kadar Lp(a) sebagian besar dipengaruhi oleh faktor genetik dan dikenal sebagai faktor risiko independen penyakit kardiovaskular (Ferenec *et al.*, 2023).

7. Lipoprotein-X (Lp-X)

Lp-X merupakan lipoprotein abnormal yang umumnya ditemukan pada kondisi kolestasis atau gangguan fungsi hati (Heeren & Scheja, 2021). Partikel ini kaya akan fosfolipid dan kolesterol bebas, tetapi memiliki kandungan trigliserida serta ester kolesterol yang rendah. Kehadiran Lp-X sering dimanfaatkan sebagai penanda diagnostik pada penyakit hati yang bersifat kolestatik.

2.2.3 Metabolisme dan Fungsi Jenis Lipoprotein

1. *Chylomicron* (Kilomikron)

Chylomicron berfungsi mengangkut trigliserida eksogen yang berasal dari makanan menuju jaringan otot sebagai sumber energi dan jaringan adiposa untuk penyimpanan lemak. Partikel ini dibentuk di enterosit usus halus setelah tubuh

menerima asupan lemak dari makanan. *Chylomicron* membawa trigliserida bersama kolesterol, fosfolipid, serta beberapa apolipoprotein seperti apoB-48, apoA, apoC, dan apoE sebelum dilepaskan ke sistem limfatik dan kemudian masuk ke sirkulasi darah sistemik (Heeren & Scheja, 2021). Pada kapiler jaringan otot dan adiposa, trigliserida yang terdapat dalam partikel *chylomicron* akan dipecah oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) menjadi asam lemak bebas. Tubuh akan memanfaatkan asam lemak sebagai sumber energi melalui proses oksidasi atau disimpan sebagai cadangan energi. Aktivitas proses ini dipengaruhi oleh kerja enzim LPL serta keberadaan apoC-II yang berperan sebagai kofaktor penting (Wang *et al.*, 2018; Borén *et al.*, 2022). Setelah sebagian besar trigliseridanya dilepaskan, *chylomicron* akan berubah menjadi *chylomicron remnant* yang kaya ester kolesterol dan kemudian diambil oleh hati melalui reseptor yang bergantung pada apoE (Heeren & Scheja, 2021). Gangguan pada produksi *chylomicron*, aktivitas LPL, maupun proses pembersihan remnant dapat menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dalam sirkulasi dan meningkatkan risiko aterotrombotik pada kondisi metabolik tertentu (Albitar *et al.*, 2024).

2. *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL)

VLDL diproduksi dan disekresikan oleh hepatosit sebagai media utama untuk mengangkut trigliserida endogen hasil sintesis hati menuju jaringan perifer. Pembentukan VLDL dipengaruhi oleh sintesis trigliserida hepatic, ketersediaan apoB-100, serta regulasi proteostasis apoB. Di dalam aliran darah, trigliserida yang terdapat pada partikel VLDL akan dipecah oleh enzim lipoprotein lipase sehingga menghasilkan asam lemak bebas. Berkurangnya kandungan trigliserida secara bertahap menyebabkan VLDL berubah menjadi IDL. Apabila proses pengurangan

trigliserida terus berlangsung, partikel tersebut selanjutnya akan berkembang menjadi LDL (Borén *et al.*, 2023). Produksi VLDL yang berlebihan, seperti pada kondisi steatosis hati dan resistensi insulin, maupun gangguan *katabolisme triglyceride-rich lipoproteins* (TRL), dapat menyebabkan hipertrigliseridemia, profil lipoprotein aterogenik, serta peningkatan risiko kardiometabolik (Heeren *et al.*, 2021; Luciani *et al.*, 2024).

3. *Intermediate-Density Lipoprotein* (IDL)

IDL terbentuk setelah VLDL kehilangan sebagian kandungannya. Partikel ini berperan dalam membawa kolesterol kembali ke hati melalui reseptor LDL atau dapat mengalami metabolisme lanjutan menjadi LDL apabila tidak segera diambil oleh hati. IDL dapat ditangkap secara langsung oleh reseptor heparan sulfat proteoglycan dan LDL-reseptor pada hati atau diproses lebih lanjut oleh hepatic lipase menjadi LDL. Fraksi IDL yang kembali ke hati berkontribusi terhadap proses pengambilan ulang kolesterol, sedangkan fraksi yang berubah menjadi LDL akan bertahan lebih lama dalam sirkulasi dan menjadi sumber utama kolesterol bagi jaringan perifer serta dinding arteri (Feingold & Grunfeld, 2018).

4. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

LDL merupakan hasil akhir dari proses *remodeling triglyceride-rich lipoproteins* yang berlangsung melalui perubahan VLDL menjadi IDL dan akhirnya LDL. Partikel ini membawa kolesterol ester yang dibutuhkan sel untuk sintesis membran, hormon steroid, serta berbagai proses metabolisme seluler. LDL dikenali oleh LDL-reseptor melalui apoB-100 atau apoE dan masuk ke dalam sel melalui mekanisme *receptor-mediated endocytosis* (Borén *et al.*, 2023). Tingginya kadar LDL, khususnya partikel kecil dan padat yang mudah mengalami oksidasi serta

menembus dinding arteri, dapat memicu pembentukan plak aterosklerosis melalui penumpukan kolesterol pada makrofag dan pembentukan *foam cell* (Luciani *et al.*, 2024; Albitar *et al.*, 2024). Berbagai terapi yang menurunkan produksi apoB atau meningkatkan ekspresi reseptor LDL, seperti statin dan inhibitor PCSK9, terbukti mampu menurunkan kadar LDL sekaligus mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Zimodro *et al.*, 2024).

5. *High Density Lipoprotein* (HDL)

Fungsi utama HDL adalah membantu proses *reverse cholesterol transport* (RCT), yaitu mengangkut kolesterol berlebih dari jaringan perifer, khususnya makrofag menuju hati agar dapat dikeluarkan melalui empedu. Awalnya, HDL terbentuk sebagai partikel nasen melalui sekresi apolipoprotein A-I oleh hati dan usus. Selanjutnya, HDL mengambil kolesterol bebas dari sel perifer melalui transporter membran ABCA1 dan ABCG1. Kolesterol tersebut kemudian diesterifikasi oleh enzim LCAT sehingga membentuk ester kolesterol yang masuk ke inti partikel HDL dan menyebabkan HDL menjadi matang (Rohatgi, 2021; Morvaridzadeh *et al.*, 2024). HDL tidak hanya berperan dalam RCT, tetapi juga memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antitrombotik, dan protektif terhadap fungsi endotel. Namun, pada kondisi inflamasi atau gangguan metabolik tertentu, HDL dapat mengalami perubahan fungsi menjadi *dysfunctional* HDL meskipun kadar HDL-C tetap normal (Rohatgi, 2021).

6. Lipoprotein(a) [Lp(a)]

Lp(a) merupakan partikel lipoprotein yang menyerupai LDL tetapi memiliki tambahan apolipoprotein(a) [apo(a)] yang terikat secara kovalen dengan apoB-100. Kadar Lp(a) terutama dipengaruhi oleh variasi genetik pada gen LPA sehingga

cenderung stabil sepanjang hidup dan tidak banyak dipengaruhi oleh pola makan maupun terapi konvensional. Lp(a) diperkirakan berperan dalam proses aterosclerosis melalui dua mekanisme utama, yaitu membawa kolesterol ke dinding pembuluh darah dan menimbulkan efek protrombotik serta antifibrinolitik akibat kemiripan struktur apo(a) dengan plasminogen. Kombinasi kedua mekanisme tersebut menjadikan Lp(a) sebagai faktor risiko independen untuk penyakit arteri koroner dan stenosis katup aorta (Tsimikas, 2024; Kaur *et al.*, 2024).

7. Lipoprotein-X (Lp-X)

Lp-X merupakan partikel lipoprotein abnormal yang biasanya terbentuk pada kondisi kolestasis maupun gangguan esterifikasi kolesterol, seperti defisiensi LCAT. Partikel ini kaya akan fosfolipid dan kolesterol bebas, tetapi memiliki kandungan trigliserida yang rendah. Lp-X umumnya ditemukan pada penyakit hati tertentu dan gangguan aliran empedu. Kehadiran partikel ini dapat memengaruhi interpretasi profil lipid konvensional dan menjadi penanda adanya gangguan fungsi hati atau kelainan metabolisme lipid sekunder (Heeren *et al.*, 2021).

2.3 Kolesterol LDL

2.3.1 Definisi LDL

LDL yaitu jenis lipoprotein yang berperan pada distribusi kolesterol ke jaringan perifer dalam menunjang pembentukan membran sel, sintesis hormon steroid, dan berbagai proses metabolik tubuh. LDL kerap dikenal sebagai kolesterol “jahat” dikarenakan peningkatan kadarnya dapat menyebabkan akumulasi kolesterol pada dinding pembuluh darah. Partikel LDL yang berukuran kecil lebih mudah menembus lapisan pembuluh darah, terutama apabila terjadi kerusakan

endotel, sehingga meningkatkan risiko terbentuknya plak aterosklerosis (Rahmadila, 2021).

2.3.2 Metabolisme LDL

Kadar LDL dalam plasma dipengaruhi oleh dua proses utama, yaitu pembentukan LDL dan eliminasi LDL dari sirkulasi darah. Kedua mekanisme tersebut berkaitan erat dengan jumlah reseptor LDL yang terdapat pada hati. Pembentukan LDL yang berasal dari VLDL dipengaruhi oleh aktivitas reseptor LDL hepatic. Peningkatan aktivitas reseptor LDL akan memperbesar pengambilan IDL oleh hati sehingga produksi LDL menjadi menurun. Sebaliknya, rendahnya aktivitas reseptor LDL akan menurunkan pengambilan IDL oleh hati dan menyebabkan peningkatan produksi LDL. Dalam proses pembersihan, sekitar 70% LDL yang beredar di dalam darah dieliminasi melalui mekanisme endositosis yang dimediasi oleh reseptor LDL pada hepatosit, sedangkan sisanya diambil oleh jaringan di luar hati. Oleh karena itu, peningkatan jumlah reseptor LDL di hati dapat mempercepat pembersihan LDL sehingga kadar LDL plasma menurun, sedangkan penurunan jumlah reseptor LDL akan memperlambat eliminasi LDL dan meningkatkan konsentrasi LDL plasma. Kondisi ini menunjukkan bahwa reseptor LDL hepatic memiliki peranan penting dalam pengaturan kadar LDL di dalam darah. Terapi penurun kolesterol seperti statin, ezetimibe, inhibitor PCSK9, bile acid sequestrants, serta asam bempedoat berperan dalam meningkatkan aktivitas reseptor LDL hepatic. Peningkatan reseptor tersebut akan mempercepat pembersihan LDL dari sirkulasi darah sehingga konsentrasi LDL plasma menjadi lebih rendah.

Kadar kolesterol intraseluler pada hepatosit berperan penting dalam mengatur jumlah reseptor LDL di hati. Ketika kadar kolesterol intraseluler menurun, *Sterol Regulatory Element-Binding Protein* (SREBP) yang awalnya berada dalam bentuk tidak aktif akan berpindah dari retikulum endoplasma menuju aparatus golgi. Di tempat tersebut, SREBP mengalami pemrosesan oleh protease hingga menjadi faktor transkripsi aktif. Setelah mengalami aktivasi, SREBP akan berpindah ke nukleus dan merangsang transkripsi gen reseptor LDL serta enzim-enzim penting yang berperan dalam sintesis kolesterol, termasuk HMG-CoA reduktase sebagai enzim pengatur dalam sintesis kolesterol. Sebaliknya, ketika kadar kolesterol intrasel meningkat, SREBP tetap berada dalam bentuk inaktif di retikulum endoplasma sehingga tidak memicu pembentukan reseptor LDL. Selain itu, kolesterol intraseluler dapat mengalami oksidasi menjadi sterol teroksidasi yang selanjutnya mengaktifasi *Liver X Receptor* (LXR), yaitu reseptor hormon nuklir yang berperan sebagai faktor transkripsi. Aktivasi LXR kemudian akan memicu pembentukan *Inducible Degradation of the Low-Density Lipoprotein Receptor* (IDOL), suatu enzim yang berfungsi memediasi degradasi reseptor LDL melalui mekanisme ubiquitinasi. Dengan mekanisme tersebut, sel mampu menyesuaikan aktivitas reseptor LDL berdasarkan ketersediaan kolesterol. Apabila kadar kolesterol di dalam sel rendah, aktivitas reseptor LDL akan meningkat sehingga penyerapan kolesterol oleh sel menjadi lebih besar. Sebaliknya, peningkatan kadar kolesterol sel akan menurunkan aktivitas reseptor LDL sehingga pengambilan LDL oleh sel menjadi berkurang.

Obat penurun kolesterol seperti statin, *ezetimibe*, *bile acid sequestrants*, dan asam bempedoat bekerja dengan menurunkan kadar kolesterol di hati sehingga

ekspresi reseptor LDL meningkat dan kadar LDL plasma mengalami penurunan. Selain itu, reseptor LDL juga dapat mengalami degradasi akibat pengaruh PCSK9, yaitu protein yang disekresikan dan mampu berikatan dengan reseptor LDL sehingga mempercepat degradasinya di dalam lisosom. Mutasi loss of function pada PCSK9 maupun penggunaan obat penghambat PCSK9 dapat meningkatkan aktivitas reseptor LDL dan menurunkan kadar LDL plasma. Sebaliknya, mutasi gain of function pada PCSK9 menyebabkan penurunan aktivitas reseptor LDL yang berujung pada peningkatan kadar LDL. Dengan demikian, jalur lipoprotein endogen berperan penting dalam mengangkut trigliserida hasil sintesis hati menuju otot dan jaringan adiposa, sekaligus menjadi jalur transportasi kolesterol dari hati ke jaringan perifer.

2.3.3 Klasifikasi LDL

LDL dinamakan juga kolesterol “jahat” dikarenakan LDL yang kadarnya tinggi dapat memicu akumulasi kolesterol pada dinding pembuluh darah dan mengakibatkan terbentuknya plak aterosklerosis yang menghambat aliran darah. Berdasarkan *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III Guidelines*, kadar *Low Density Lipoprotein* terbagi menjadi sejumlah kategori seperti:

1. *LDL optimal*

Kadar LDL dinyatakan optimal apabila nilainya kurang dari 100 mg/dL. Rentang tersebut dianggap ideal, khususnya individu dengan faktor risiko tinggi diabetes melitus, hipertensi, hingga riwayat penyakit jantung.

2. LDL *near optimal/above optimal*

Kategori ini berada pada rentang 100–129 mg/dL. Kadar tersebut masih relatif aman, namun pada individu dengan risiko kardiovaskular tinggi tetap disarankan untuk menjaga atau menurunkan kadar LDL agar tidak meningkat lebih lanjut.

3. LDL *borderline high*

Kadar LDL antara 130–159 mg/dL termasuk dalam kategori *borderline high*. Kondisi ini menunjukkan adanya peningkatan kadar LDL yang mulai berpotensi menimbulkan risiko penyakit kardiovaskular apabila tidak dikontrol dengan baik.

4. LDL *high*

Kadar LDL pada rentang 160–189 mg/dL dikategorikan tinggi dan sudah dianggap meningkatkan risiko gangguan kardiovaskular. Pada kondisi ini biasanya diperlukan intervensi berupa perubahan pola hidup sehat maupun terapi farmakologis.

5. LDL *very high*

LDL dikatakan sangat tinggi apabila kadarnya mencapai ≥ 190 mg/dL. Pada tingkat ini, risiko terjadinya penyakit jantung maupun stroke meningkat secara signifikan sehingga memerlukan penanganan medis yang lebih intensif.

2.3.4 Fungsi LDL

LDL yang sering disebut sebagai kolesterol “jahat” memiliki peran dalam mengangkut kolesterol menuju pembuluh darah arteri. Peningkatan kadar LDL dapat menyebabkan akumulasi kolesterol pada dinding arteri sehingga memicu terbentuknya plak aterosklerosis. Plak tersebut dapat menghambat aliran darah ke berbagai organ tubuh, termasuk otot jantung yang berisiko menyebabkan penyakit

jantung koroner, pembuluh darah otak, pembuluh darah tungkai yang dapat menimbulkan stroke maupun serangan jantung mendadak.

2.4 Tingkat Keparahan Stroke

NIHSS merupakan instrumen penilaian terstandar yang digunakan dalam pengukuran defisit neurologis pada pasien stroke secara kuantitatif. NIHSS banyak dimanfaatkan dalam evaluasi klinis untuk menentukan tingkat keparahan stroke, membantu pemilihan terapi yang tepat, serta memperkirakan prognosis pasien. Menurut *National Stroke Foundation Guidelines*, NIHSS direkomendasikan penilaian yang valid untuk menilai keparahan stroke, khususnya pada pasien yang datang ke UGD (Alif Irsyam *et al.*, 2022). Penilaian menggunakan NIHSS mencakup berbagai aspek fungsi neurologis, seperti tingkat kesadaran, kemampuan bahasa dan bicara, lapang pandang, gerakan ekstraokular, fungsi motorik, sensorik, koordinasi, serta neglect (Bugge *et al.*, 2022; NIH Stroke Scale, 2021).

Skor total pada pemeriksaan NIHSS memiliki rentang 0 hingga 42 poin. Interpretasi hasil NIHSS dibedakan dalam empat kategori sesuai skor yang didapat serta mempunyai peran penting dalam menentukan prognosis pasien maupun memantau pasien yang berpotensi mendapatkan terapi reperfusi, terutama pada kasus stroke dengan risiko komplikasi tinggi. Klasifikasi tingkat keparahan stroke berdasarkan skor NIHSS menurut Kogan (2022) meliputi:

1. Minor stroke dengan skor 0–4,
2. Moderate stroke dengan skor 5–15,
3. Moderate to severe stroke dengan skor 16–20, dan
4. Severe stroke dengan skor 21–42.

2.5 Hubungan Antara Kadar LDL dengan Tingkat Keparahan Stroke Iskemik

LDL ataupun disebut kolesterol “jahat” memiliki peranan penting dalam proses terjadinya stroke iskemik serta berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit tersebut. Peningkatan kadar LDL dapat memicu terbentuknya aterosklerosis, yaitu akumulasi plak kolesterol pada dinding arteri, termasuk pembuluh darah serebral yang berfungsi menyuplai darah ke otak. Penumpukan plak tersebut dapat menyebabkan penyempitan bahkan obstruksi pembuluh darah yang meningkatkan risiko stroke iskemik. Selain itu, LDL teroksidasi dapat memicu inflamasi dan kerusakan endotel pembuluh darah sehingga kondisi vaskular memburuk dan risiko pembentukan trombus meningkat.

Sejumlah penelitian seperti studi oleh Amarenco *et al.* (2020) dan Zhou *et al.* (2021), menunjukkan jika peningkatan kadar LDL berkaitan dengan meningkatnya risiko stroke iskemik berulang serta derajat keparahan stroke yang lebih berat berdasarkan skor NIHSS. Kondisi tersebut terjadi karena kadar LDL yang tinggi dapat mempercepat perkembangan aterosklerosis dan memperluas area iskemik di otak, sehingga kerusakan jaringan saraf menjadi lebih luas dan fungsi neurologis pasien semakin menurun. Sehingga, pengendalian kadar LDL dengan pengaturan pola makan, aktivitas fisik, serta terapi farmakologis seperti statin menjadi langkah penting dalam menurunkan tingkat keparahan stroke dan memperbaiki prognosis pasien. Dengan demikian, hubungan antara kadar LDL dan tingkat keparahan stroke iskemik tidak hanya bersifat korelatif, tetapi juga memiliki dasar mekanisme yang jelas dalam patofisiologi stroke.