

HUBUNGAN KADAR *NITRIC OXIDE* (NO) DENGAN TINGKAT SEVERITAS DAN LUARAN KLINIS STROKE ISKEMIK AKUT YANG DIUKUR DENGAN NIHSS DAN mRS

Wiyasih Widhoretno Eka Puspita¹, Muhammad Akbar^{1,2}, Andi Kurnia Bintang^{1,2}, Gita Vita Soraya^{1,4,5},
Mimi Lotisna^{1,3}, Ashari Bahar^{1,2}

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

³RSUD Labuang Baji, Makassar Indonesia

⁴Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

⁵Departemen Biomedik, Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*Corresponding author: Telp:+62811415252 email: akbar@med.unhas.ac.id

ABSTRAK

Menurut WHO pada tahun 2021, stroke merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan. Perkiraan beban stroke *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2019 terbaru menunjukkan bahwa stroke masih menjadi penyebab kematian kedua dan penyebab kecacatan terbesar ketiga (seperti yang dinyatakan dalam *Disability-Adjusted Life-Years-DALYs*) di dunia. Terdapat berbagai faktor yang berkontribusi pada kejadian seluler yang menyebabkan kematian neuron iskemik, salah satu faktor fundamentalnya adalah *Nitric oxide* (NO) yang menginduksi eksitoksitas. *Nitric oxide* (NO), gas umum di alam, yang sering dianggap sebagai gas beracun, karena hubungannya yang erat dengan proses patologis banyak penyakit, terutama dalam pengaturan aliran darah dan peradangan sel. Namun, beberapa tahun terakhir telah terjadi peningkatan minat bahwa NO memainkan peran signifikan dan positif dalam stroke sebagai molekul sinyal gas esensial. Studi ini bertujuan untuk membuktikan korelasi antara kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut. Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* yang dilakukan pada bulan November 2023-Januari 2024 terhadap 75 pasien stroke iskemik akut di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring lainnya. Kadar *Nitric Oxide* (NO) serum diperiksa menggunakan prinsip ELISA. Severitas stroke dinilai dengan *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) pada saat admisi onset hari ke-1 hingga ke-7 dan luaran klinis dinilai dengan *modified Rankin Scale* (mRS) pada onset hari ke-30. Uji *Mann Whitney* menunjukkan tidak ada perbedaan kadar *Nitric Oxide* (NO) serum pada kelompok severitas (ringan dan sedang) dan kelompok luaran klinis (baik dan buruk). Uji korelasi *Spearman* didapatkan korelasi kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas ($p=0.434$, $r= -0.092$) dan luaran klinis ($p= 0.038$, $r= -0.240$). Tidak terdapat hubungan antara kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas, namun terdapat hubungan yang signifikan dengan korelasi negatif antara *Nitric Oxide* (NO) serum dengan luaran klinis pasien stroke iskemik akut. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas dan luaran klinis pada pasien stroke iskemik akut pada berbagai senter di Indonesia.

Kata Kunci: *Nitric Oxide* (NO), NIHSS, mRS, stroke iskemik akut

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO) in 2021, stroke is a significant global health problem and a leading cause of death and disability. The latest estimates from the Global Burden of Disease (GBD) for 2019 show that stroke remains the second leading cause of death and the third largest cause of disability (as stated in Disability-Adjusted Life-Years-DALYs) worldwide. Various factors contribute to

cellular events leading to ischemic neuron death, and one fundamental factor is Nitric Oxide (NO), which induces excitotoxicity. Nitric Oxide (NO), a common gas in nature, often considered toxic due to its close association with the pathological processes of many diseases, especially in the regulation of blood flow and cell inflammation. However, in recent years, there has been increased interest in the idea that NO plays a significant and positive role in stroke as an essential gas signaling molecule. This study aims to establish the correlation between serum Nitric Oxide (NO) levels and the severity and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients. This is a cross-sectional study conducted from November 2023 to January 2024 involving 75 acute ischemic stroke patients at Wahidin Sudirohusodo Makassar General Hospital and other affiliated hospitals. Serum Nitric Oxide (NO) levels were examined using the ELISA principle. Stroke severity was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) on admission from day 1 to day 7, and clinical outcomes were assessed using the modified Rankin Scale (mRS) on day 30. The Mann-Whitney test showed no significant difference in serum Nitric Oxide (NO) levels between severity groups (mild and moderate) and clinical outcome groups (good and poor). The Spearman correlation test revealed a correlation between serum Nitric Oxide (NO) levels and severity ($p=0.434$, $r= -0.092$) and clinical outcomes ($p=0.038$, $r= -0.240$). There is no relationship between serum Nitric Oxide (NO) levels and severity, but a significant negative correlation exists between serum Nitric Oxide (NO) levels and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients. Further research is needed on the relationship between serum Nitric Oxide (NO) levels, severity, and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients in various centers in Indonesia.

Keywords: Nitric Oxide (NO), NIHSS, mRS, acute ischemic stroke.

PENDAHULUAN

Menurut WHO pada tahun 2021, stroke merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan. Perkiraan beban stroke *Global Burden of Disease* (GBD) tahun 2019 terbaru menunjukkan bahwa stroke masih menjadi penyebab kematian kedua dan penyebab kecacatan terbesar ketiga (seperti yang dinyatakan dalam *Disability-Adjusted Life-Years-DALYs*) di dunia. Dari tahun 1990 hingga 2019, beban (dalam hal jumlah kasus) meningkat secara substansial, dengan sebagian besar kasus global beban stroke (86,0% kematian dan 89,0% DALYs) berada di negara berpendapatan rendah dan berpendapatan menengah ke bawah.¹

Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018,

prevalensi stroke mencapai 10,8 per 1.000 penduduk, dengan prevalensi tertinggi adalah di provinsi Kalimantan Timur, sementara provinsi Sulawesi Selatan menempati urutan ketujuh belas (Kementerian Kesehatan, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2018).² Menurut data BPJS Kesehatan, pada tahun 2016, biaya perawatan kesehatan stroke sebesar 1,43 triliun rupiah pada tahun 2016, kemudian naik menjadi 2,19 triliun Rupiah pada tahun 2017, dan pada tahun 2018 mencapai 2,57 triliun rupiah. Dalam Sistem Registrasi Sampel Indonesia tahun 2014, stroke merupakan penyakit paling sering dijumpai (21,1%).²

Terdapat berbagai faktor yang berkontribusi pada kejadian seluler yang menyebabkan kematian neuron iskemik, salah satu faktor fundamentalnya adalah *Nitric oxide*

(NO) yang menginduksi eksitoksisitas.³ *Nitric oxide* (NO), gas umum di alam, yang sering dianggap sebagai gas beracun, karena hubungannya yang erat dengan proses patologis banyak penyakit, terutama dalam pengaturan aliran darah dan peradangan sel. Namun, beberapa tahun terakhir telah terjadi peningkatan minat bahwa NO memainkan peran signifikan dan positif dalam stroke sebagai molekul sinyal gas esensial. Mengingat fakta bahwa efek neuroprotektif NO berkaitan erat dengan konsentrasi, jenis sel, dan waktu, hanya dalam keadaan yang tepat NO dapat memainkan efek perlindungan.³

Nitric oxide (NO), sebagai molekul pemberi sinyal hidrofobik netral, dapat berpartisipasi dalam berbagai proses fisiologis dan patologis. *Nitric oxide* (NO) diproduksi dengan mengubah L-arginine menjadi NO melalui *NO synthases* (NOS) di berbagai bagian tubuh.³ *Nitric Oxide Synthases* NOS mengandung tiga isoform berbeda, termasuk NOS *endotelial* (eNOS), NOS *neuronal* (nNOS), dan NOS yang diinduksi (iNOS) yang diaktifkan dalam kondisi berbeda dan memberikan NO dengan sifat berbeda. Dalam kondisi fisiologis, eNOS terutama diaktifkan untuk menghasilkan NO pada tingkat rendah (kurang dari 10 nmol/L) untuk mempertahankan fungsi penting. Sebaliknya, nNOS dan iNOS, yang diaktifkan oleh berbagai stimulan, menghasilkan NO konsentrasi tinggi, menyebabkan kerusakan dan disfungsi jaringan. Pada *Ischaemic Reperfuion* (I/R) otak,

peningkatan produksi NO terdeteksi pada tahap iskemia dan reperfusi.⁴

Studi Bitikaka *et.al.* (2019) terhadap 35 sampel menyebutkan bahwa memiliki hubungan yang bermakna dengan terjadinya severity yang buruk pada stroke iskemik akut.⁵ Terdapat bukti signifikan bahwa penurunan kadar NO dapat menjadi penanda severitas klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.⁵ Namun Penelitian lain menunjukkan melibatkan 21 pasien peningkatan kadar NO dalam serum pasien stroke tidak menunjukkan korelasi yang signifikan antara kadar NO dengan outcome pada pasien stroke.⁶

Berangkat dari kontroversi terkait efek neuroprotektif dan neurotoksisitas NO, maka dibutuhkan studi terbaru terkait kadar NO yang dihubungkan dengan severitas dari stroke, dan membuktikan potensi NO sebagai marker dalam severitas dan luaran klinis stoke.

METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring pada bulan November 2023-Januari 2024. Populasi penelitian adalah seluruh pasien stroke iskemik akut. Subjek penelitian adalah pasien stroke iskemik akut yang menjalani rawat inap

dan diperoleh berdasarkan urutan masuknya pasien ke rumah sakit (*consecutive sampling*).

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien penderita stroke iskemik akut yang dirawat dalam onset 1-7 hari, usia 18-80 tahun, serangan stroke iskemik pertama atau ke-dua dengan lesi yang berbeda, dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani surat pernyataan persetujuan. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan penyakit ginjal kronik dan akut, gagal jantung kronik, penyakit keganasan, penyakit infeksi, penyakit hati berat, dan autoimun.

Pengumpulan data demografi subyek dilakukan menggunakan formulir biodata subyek. Penilaian severitas dinilai saat admisi dengan menggunakan formulir NIHSS versi bahasa Indonesia dan penilaian luaran klinis pada onset stroke hari ke-30 menggunakan mRS versi Indonesia. Selanjutnya dilakukan klasifikasi severitas menjadi kelompok ringan (NIHSS 0-4), sedang (5-15), dan berat (16-42). Klasifikasi luaran klinis dibagi menjadi luaran klinis baik (mRS 0-2) dan luaran klinis buruk (mRS 3-6). Darah untuk pemeriksaan kadar *Nitric oxide* (NO) serum diambil di pembuluh darah vena pada lengan bawah diukur dengan metode *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISA) dengan reagen *Nitric oxide* (NO) dari BT Lab.

Data yang diperoleh selanjutnya dianalisis dengan menggunakan perangkat aplikasi lunak *Graphpad PRISM 9*. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel mencakup persentasi, nilai

median, minimum, maximum, korelasi, dan hasil uji beda.

HASIL

Diperoleh 75 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Usia subyek dengan median 58 tahun (range 21-80 tahun). Berdasarkan jenis kelamin, perempuan lebih banyak dibanding laki-laki (56,0% vs 44,0%), dimana perempuan berjumlah 42 orang dan laki-laki 33 orang. Sebagian besar subyek berada pada rentang usia 60-74 tahun sebanyak 31 subjek. Faktor risiko yang diurutkan dari yang terbanyak adalah hipertensi (54;72,0%), diabetes melitus (24;32,0%), merokok (19;25,3%), dislipidemia (19;25,3%), dan penyakit jantung (6,8%).

Tabel 1. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

	Karakteristik	n	%
Jenis	Laki-laki	33	44,0
	Perempuan	42	56,0
Usia	25-43	8	10,7
	44-59	29	38,7
	60-74	31	41,3
	> 75	7	9,3
HT	Ya	54	72,0
	Tidak	21	28,0
DM	Ya	24	32,0
	Tidak	51	68,0
Merokok	Ya	19	25,3
	Tidak	56	74,7
Dislipidemia	Ya	19	25,3
	Tidak	56	74,7
Riwayat Sakit Jantung	Ya	6	8,0
	Tidak	69	92,0
NIHSS admisi	<i>Other determined cause</i>	0	0,0
	<i>Undetermined cause</i>	0	0,0
	Ringan (0-4)	16	21,3
	Sedang (5-15)	59	78,7
	Sedang Berat (16-20)	0	0

	Berat (21-42)	0	0
mRS onset	Baik (0-2)	34	45,3
H-30	Buruk (3-6)	41	54,7
Jumlah		75	100,0

(HT: Hipertensi, DM: Diabetes Melitus, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, mRS: Modified Rankin Scale)

Skor NIHSS admisi diperoleh median 7,48 (range 2-15). Dengan pembagian menurut klasifikasi severitas ringan 16 subjek (21,3%) dan sedang 59 subjek (78,7%), sementara sedang-berat dan berat tidak ada pada penelitian ini. Skor mRS pada hari ke 30 didapatkan median 2,47 (range 0-4), dengan pembagian luaran klinis baik 34 subjek (45,3%) dan luaran klinis buruk 41 subjek (54,7%). Kadar Nitric Oxide (NO) serum didapatkan median 72,12 (31,60-383,11) ng/ml.

Pada penelitian ini dilakukan perbandingan kadar Nitric Oxide (NO) serum pada setiap kelompok severitas NIHSS saat admisi (tabel 2). Uji Mann Whitney digunakan dan didapatkan hasil nilai p 0,434 yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar Nitric Oxide (NO) serum pada setiap kelompok severitas NIHSS. Kadar Nitric Oxide (NO) pada severitas ringan memiliki median 53,06 (31,60-318,12) $\mu\text{mol/L}$ dan pada severitas sedang dengan median 52,18 (33,47-383,11) $\mu\text{mol/L}$.

Tabel 2. Perbandingan kadar NO serum pada severitas ringan dan sedang dan perbandingan kadar NO serum pada luaran (outcome) baik dan buruk

Karakteristik		Nitric Oxide ($\mu\text{mol/L}$)			Nilai p
		Med	Min	Max	
Severitas	Ringan	53,06	31,60	318,12	0.851*
	Sedang	52,18	33,47	383,11	

Outcome	Baik	57,52	33,47	318,12	0.196*
	Buruk	50,32	31,60	383,11	

*Uji Mann Whitney. (NO: Nitric Oxide, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, mRS: Modified Rankin Scale)

Kami juga melakukan perbandingan kadar Nitric Oxide (NO) serum pada kelompok luaran klinis baik dan buruk. Uji Mann Whitney digunakan dan didapatkan hasil nilai p 0.196 yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar Nitric Oxide (NO) serum pada kelompok luaran klinis baik dan buruk yang diukur dengan mRS saat onset hari ke-30. Kadar Nitric Oxide (NO) pada luaran klinis baik memiliki median 57,52 (33,47-318,12) $\mu\text{mol/L}$ dan pada luaran klinis buruk memiliki median 50,32 (31,60-383,11) $\mu\text{mol/L}$.

Analisis menggunakan uji korelasi Spearman antara skor NIHSS dan mRS dengan kadar Nitric Oxide (NO) serum sesuai tabel 3. Pada tabel 3, koefisien korelasi yang ditampilkan untuk NIHSS dengan nilai r sebesar -0.092 dan nilai p 0.434 ($>0,05$) yang berarti tidak terdapat korelasi antara kadar Nitric Oxide (NO) serum dengan skor NIHSS. Korelasi skor mRS dengan kadar Nitric Oxide (NO) menggunakan uji Spearman mendapatkan nilai r $-0,240$ dan nilai p $0,038$ ($<0,05$) yang berarti terdapat korelasi yang lemah dengan arah negative antara kadar Nitric Oxide (NO) dengan mRS.

Tabel 3. Hubungan antara kadar NO dengan skor NIHSS dan mRS

Nitric Oxide (NO)	
Nilai r	Nilai p

NIHSS	-0.092	0.434*
mRS	-0.240	0.038*

*Uji Spearman. (NO: Nitric Oxide; NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, mRS: Modified Rankin Scale)

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini diperoleh 75 subjek yang akan dianalisa, dengan 16 (21,3%) subjek termasuk severitas ringan, 59 (78,7%) subjek termasuk severitas sedang, dan tidak ada subjek dengan severitas sedang berat dan berat pada penelitian ini. Untuk pembagian subjek berdasarkan luaran klinis didapatkan luaran klinis baik pada 34 (45,3%) subjek dan luaran klinis buruk pada 41 (54,7%) subjek. Median usia pasien pada penelitian ini adalah 58 tahun, dimana usia termuda adalah 21 tahun dan tertua 80 tahun dengan terbanyak terdapat pada kelompok usia 60-74 tahun sebanyak 31 (41,3%) subjek. Usiar tua merupakan risiko stroke terkuat yang tidak dapat dimodifikasi. Pasien stroke berusia lanjut memiliki angka kematian dan morbiditas yang lebih tinggi dibandingkan usia yang lebih muda. Frey dkk melaporkan rerata usia pasien stroke iskemik 57-71 tahun.⁷ Insidensi stroke menjadi dua kali lipat setiap 10 tahun setelah usia 55 tahun. Seiring bertambahnya usia, sirkulasi mikro dan makro otak mengalami perubahan struktural dan fungsional. Perubahan mikrosirkulasi terkait usia mungkin dimediasi oleh disfungsi endotel dan gangguan autoregulasi serebral. Disfungsi endotel mendorong peradangan saraf, dan gangguan

autoregulasi otak dapat menyebabkan cedera mikrovaskular.⁸

Median usia subjek pada penelitian ini adalah 58 tahun, dengan terbanyak terdapat pada kelompok usia 60-74 tahun. Subjek terbanyak menurut jenis kelamin adalah perempuan dibandingkan laki-laki (56,0% vs 44,0%). Hasil tersebut hampir sesuai dari tren dunia saat ini dimana prevalensi stroke kira-kira sama pada laki-laki dan perempuan, dengan sedikit dominasi wanita karena prevalensi menurun pada pria selama 15 tahun terakhir.⁹ Hal ini berbeda dengan hasil penelitian Akbar *et al.* (2018) pada 395 pasien stroke di 18 RS di Indonesia yang menemukan prevalensi stroke lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan.¹⁰ Data RISKESDAS 2018 juga menyebutkan prevalensi stroke pada laki-laki sedikit lebih tinggi dibandingkan perempuan (11% vs 10,9%).² Meskipun secara umum insiden stroke lebih banyak pada laki-laki bila dibandingkan perempuan, akan tetapi risiko stroke lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Beberapa faktor risiko stroke memiliki hubungan yang lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dan faktor risiko spesifik pada perempuan yang tidak dimiliki oleh laki-laki seharusnya dapat dipertimbangkan. Insidensi meningkat terutama pada pasca menopause. Selain itu, penggunaan kontrasepsi oral pada perempuan meningkatkan angka kejadian stroke.

Faktor risiko yang diurutkan dari yang terbanyak ditemukan pada subjek ini adalah

hipertensi (72,0%), diabetes melitus (32,0%), merokok (25,3%), dislipidemia (25,3%), dan penyakit jantung (8%). Hasil ini sesuai dengan studi prospektif oleh Fekadu G., et al. 2019 dimana persentasi riwayat hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok, dan penyakit jantung lebih besar pada pasien stroke iskemik dibandingkan dengan stroke hemoragik.¹¹ Selain itu melaporkan bahwa durasi hipertensi secara statistik berhubungan signifikan dengan keparahan stroke.¹²

Dalam penelitian ini, perbandingan dan korelasi kadar NO terhadap keparahan (skor NIHSS) tidak signifikan secara statistik. Hasil ini sesuai dengan studi di Pakistan tahun 2019 yang mengikutsertakan 75 sampel pasien dengan usia rata-rata 57 tahun (47-66 tahun) dengan rerata kadar NO plasma sebesar 20.8 μM (13.4-35.3), mereka menemukan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar NO dan keparahan stroke yang diukur dengan NIHSS ($r(73)=-0.042$; $p=0.72$).¹³

Hasil ini juga sesuai dengan hasil studi yang dilakukan oleh Harlianti dkk yang dilakukan di Indonesia. Studi pada 21 pasien yang menunjukkan tidak ada korelasi antara kadar NO serum dengan severitas stroke iskemik akut ($r=0.232$; $p=0.156$).

Dari hasil uji statistik dengan menggunakan uji korelasi spearman untuk menilai hubungan antara kadar NO serum dengan mRS diperoleh nilai koefisien korelasi -0,240 dengan nilai $p = 0,038$. Hal ini menandakan

adanya korelasi negatif yang sangat lemah dan bermakna. Hasil uji statistik dengan menggunakan uji beda *Mann Whitney*, diperoleh rerata mRS pada kelompok baik sebesar 70,52 dan pada kelompok buruk sebesar 73,46 dengan nilai $p 0,196$. Hal ini menandakan tidak ada perbedaan yang bermakna rerata kadar NO pada kedua kelompok tersebut. Pada penelitian lainnya, 228 pasien didapatkan bahwa pasien dengan luaran klinis yang buruk dan meninggal memiliki kadar NO serum yang lebih rendah dibandingkan pasien yang dipulangkan (44,0 vs 51,1; $p=0.030$).

Faktor yang mungkin mempengaruhi keparahan stroke iskemik dan kadar NO pada penelitian ini adalah hipertensi dan DM. Berdasarkan *multivariate linear regression* pada studi Liu CH., et al. 2016 menunjukkan ada hubungan yang signifikan antara tekanan darah dan skor NIHSS (95 % CI, 9.5 to 145.2; $p < 0.001$), pasien stroke iskemik dengan tekanan darah sistolik ekstrem memiliki luaran satu tahun yang lebih buruk terutama bila dikaitkan dengan skor NIHSS awal. Beberapa studi terdahulu juga telah melaporkan hasil yang sama dimana pasien stroke iskemik dengan hipertensi memiliki skor NIHSS >4

Namun, teori NO sebagai neuroprotektif pada stroke iskemik akut tampaknya sedikit tergambarakan dalam studi ini berdasarkan tabulasi deskriptif, dimana pasien dengan keparahan yang ringan memiliki konsentrasi NO

yang lebih tinggi dan kadar NO yang rendah memiliki luaran yang buruk. Studi Sieneel, R.I., et al. menyelidiki perbaikan disfungsi vaskular dengan memulihkan oksida nitrat (NO) vaskular dalam mengurangi inflamasi pasca stroke, studi ini menggunakan hewan model yang menerima NO inhalasi (iNO; 50 ppm) setelah reperfusi. Menormalkan kadar vaskular cyclic guanosine monophosphate (cGMP) dengan iNO, dapat mengurangi peningkatan ekspresi molekul adhesi antar sel-1 (ICAM-1), dan mengembalikan adhesi leukosit ke tingkat awal. Pengurangan patologi vaskular secara signifikan mengurangi sitokin inflamasi interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), di dalam parenkim otak. Temuan ini menunjukkan bahwa disfungsi vaskular bertanggung jawab atas adhesi leukosit dan proses ini mendorong peradangan parenkim. Oleh karena itu, membalikkan disfungsi vaskular akan mengurangi neuroinflamasi setelah stroke iskemik.¹³

Studi di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta melaporkannya bahwa penurunan kadar NO berhubungan dengan terjadinya severity yang buruk dengan OR 111.074 (95%CI 1.012-12188.608; p=0.049), ada bukti signifikan bahwa penurunan kadar NO dapat menjadi penanda severity klinis yang buruk pada pasien stroke iskemik akut.⁵ Studi lain menunjukkan bahwa peningkatan kadar NOx mungkin bermanfaat atau merugikan bagi pasien, tergantung pada kapan hal tersebut terjadi. Peningkatan NOx dari hari 1

hingga hari 2 terbukti bersifat protektif dan memperkirakan luaran positif pada hari ke 7 dan 3 bulan, untuk pemulihan neurologis dan fungsional. Namun, peningkatan NOx dari hari ke-2 hingga hari ke-7 berkaitan dengan peningkatan volume infark.¹⁴

Perilaku ganda NO mungkin terkait dengan jenis isoform NOS yang diaktifkan. Peningkatan awal produksi NOx mungkin berhubungan dengan NOS endotel, suatu isoform yang telah terbukti bersifat neuroprotektif melalui efek vasodilatasi, penghambatan agregasi trombosit, dan induksi angiogenesis, sehingga bermanfaat bagi otak melalui peningkatan aliran darah otak dan fungsi neuron. Studi hewan model menunjukkan bahwa NO yang diproduksi oleh eNOS berperan penting dalam proteksi sawar darah-otak (BBB) dan peningkatan fungsi saraf melalui peningkatan sirkulasi kolateral, mencegah penyumbatan pembuluh darah mikro, trombosit dan sel darah putih, serta meningkatkan CBF di penumbra, area di sekitar inti iskemik. Knockout atau penghambatan eNOS, CBF pada hewan dapat dikurangi secara signifikan, menghasilkan ukuran infark yang lebih besar pada hewan MCAO (Wu, J., et al. 2023).¹⁵

Sedangkan, peningkatan yang terjadi dari hari ke 2 hingga hari ke 7 mungkin lebih terkait dengan aktivasi isoform NOS yang dapat diinduksi, yang aktivitasnya dimulai pada ~12 jam setelah onset iskemik dan berlanjut hingga 8 hari kemudian. Isoform ini dianggap merusak jaringan di

sekitarnya karena produksi NO dalam jumlah besar yang tidak diatur. Nitric oxide (NO) yang berasal dari l-arginine yang dikatalisis oleh NO synthase (NOS) berhubungan erat dengan stroke iskemik dan memiliki tiga isomer NOS (nNOS, eNOS dan iNOS) menghasilkan konsentrasi NO yang berbeda, sehingga menghasilkan efek yang sangat berbeda selama stroke iskemik.¹⁵

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan antara kadar *Nitric Oxide* (NO) serum pada setiap kelompok severitas dan luaran klinis. Dari hasil uji korelasi diketahui bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar *Nitric Oxide* (NO) serum dengan severitas dan *outcome* pada pasien stroke iskemik akut.

Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu Perlu dilakukan penelitian kohort prospektif dengan koleksi sampel berkala untuk menentukan efek kadar NO pada pasien stroke iskemik akut dan besarnya cut-off kadar NO sebagai biomarker severitas dan luaran klinis. Kelemahan penelitian ini adalah tidak dilakukan pemeriksaan oksida nitrat spesifik (nNOS, iNOS, eNOS).

DAFTAR PUSTAKA

1. Ropper, A., Samuels, M., Klein, J., Prasad, S., 2019. Adams and Victor Principle of Neurology 11 edition, 11th ed. New York.
2. Riskesdas. (2019). Laporan Provinsi Sulawesi Selatan Riskesdas 2018. Lemabaga Penerbit. Litbang Kesehatan 2019.
3. Wieron'ska, J.M.; Cies'lik, P.; Kalinowski, L. 2021. Nitric Oxide- Dependent Pathways as Critical Factors in the Consequences and Recovery after Brain Ischemic Hypoxia. *Biomolecules*, 11, 1097. <https://doi.org/10.3390/biom11081097>
4. Wang Y, Hong F, Yang S. Roles of Nitric Oxide in Brain Ischemia and Reperfusion. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 11;23(8):4243. doi: 10.3390/ijms23084243. PMID: 35457061; PMCID: PMC9028809.
5. Bittikaka C, Ismail, Astuti. Pengaruh Penurunan Kadar Nitric Oxide Terhadap Severity Klinis Pasien Stroke Iskemik Akut. Universitas Gadjah Mada, 2021
6. Harlianti R., Yuneldi Anwar², Ratna Akbari Ganie. Correlation Of Nitric Oxide And Absolute Neutrophil Count To Clinical Outcome Among Ischemic Stroke Patients. 2019 July; 25(3): 328-332. Available At [www.Indonesianjournalofclinicalpathology.Org](http://www.Indonesianjournalofclinicalpathology.org)
7. Frey, J., Najib, U., Lilly, C., & Adcock, A. (2020). Novel TMS for Stroke and Depression (NoTSAD): Accelerated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a Safe and Effective Treatment for Post-stroke Depression. *Frontiers in Neurology*, 11(August), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00788>
8. Yoon, Cindy W., and Cheryl D. Bushnell. (2023). "Stroke in Women: A Review Focused on Epidemiology, Risk Factors, and

- Outcomes.” *Journal of Stroke* 25 (1): 2–15.
<https://doi.org/10.5853/jos.2022.03468>
9. DeSai C, Hays Shapshak A. Cerebral Ischemia. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560510/>
10. Akbar, M., Misbach, J., Susatia, F., Rasyid, A., Yasmar Alfa, A., & Syamsudin, T. (2018). *Clinical features of transient ischemic attack or ischemic stroke patients at high recurrence risk in Indonesia*. 23, 107–113.
11. Fekadu G, Bula K, Bayisa G, Turi E, Tolossa T, Kasaye HK. Challenges And Factors Associated With Poor Glycemic Control Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients At Nekemte Referral Hospital, Western Ethiopia. *J Multidiscip Healthc*. 2019 Nov 22;12:963-974. doi: 10.2147/JMDH.S232691. PMID: 31819470; PMCID: PMC6878927.
12. Shi Y, Li Guo2, Yangkun Chen3, Qingfan Xie1, Zhenyu Yan1, Yongtao Liu1, Juxian Kang4, Shuang Li. Risk factors for ischemic stroke: differences between cerebral small vessel and large artery atherosclerosis aetiologies. *Folia Neuropathol* 2021; 59 (4): 378-385 . DOI:
<https://doi.org/10.5114/fn.2021.112007>
13. Sienel RI, Kataoka H, Kim SW, Seker FB, Plesnila N. Adhesion of leukocytes to cerebral venules precedes neuronal cell death and is sufficient to trigger tissue damage after cerebral ischemia. *Front Neurol*. 2021;12:807658. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.807658>.
14. Serrano-Ponz M, Rodrigo-Gasque C, Siles E, Martínez-Lara E, Ochoa-Callejero L, Martínez A. Temporal profiles of blood pressure, circulating nitric oxide, and adrenomedullin as predictors of clinical outcome in acute ischemic stroke patients. *Mol Med Rep*. 2016;13:3724-3734
15. Wu J., Wu J., Wang L., Liu J. Urinary Kallidinogenase plus rt-PA Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Comput. Math. Methods Med*. 2022;2022:1500669. doi: 10.1155/2022/1500669